

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Chirocaine 2,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα /πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 2,5 mg levobupivacaine ως levobupivacaine hydrochloride.

Κάθε φύσιγγα περιέχει 25 mg ανά 10 ml.

Έκδοχα: 3,6 mg/ml νατρίου ανά φύσιγγα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα / πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Χειρουργική αναισθησία

- Μεγάλη, π.χ. επισκληρίδιος (περιλαμβανομένης της καισαρικής τομής), ενδορραχιαία, αποκλεισμός περιφερικών νεύρων
- Μικρή, π.χ. τοπική διήθηση, περιβολβικός αποκλεισμός στην οφθαλμική χειρουργική.

Αντιμετώπιση πόνου

- Συνεχής επισκληρίδιος έγχυση, εφάπαξ ή πολλαπλές εφάπαξ (bolus) επισκληρίδιες ενέσεις για την αντιμετώπιση του πόνου ειδικά του μετεγχειρητικού ή της αναλγησίας τοκετού.

Παιδιά

Αναλγησία (λαγονοβουβωνικός / λαγονοϋπογάστριος αποκλεισμός).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η levobupivacaine θα πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρό ή υπό την επίβλεψη γιατρού κατάλληλα ειδικευμένου και με ανάλογη εμπειρία.

Ο πίνακας που ακολουθεί αποτελεί οδηγό δοσολογίας για τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές αναισθησίας. Για πρόκληση αναλγησίας (π.χ. επισκληρίδιος χορήγηση για αντιμετώπιση του πόνου), συνιστώνται οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις και δόσεις. Όπου απαιτείται πιο βαθιά ή παρατεταμένη αναισθησία με πλήρη μυϊκή χάλαση (π.χ. επισκληρίδιος ή περιβολβική αναισθησία), μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι υψηλότερες συγκεντρώσεις. Συνιστάται προσεκτική αναρρόφηση πριν και κατά τη διάρκεια της ένεσης, για να αποτραπεί η περίπτωση ενδοαγγειακής ένεσης.

Η αναρρόφηση πρέπει να επαναλαμβάνεται πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης της εφάπαξ δόσης, που πρέπει να ενίεται αργά και σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις, με ρυθμό 7,5-30 mg/min, ενώ πρέπει

να παρακολουθούνται στενά οι ζωτικές λειτουργίες του ασθενούς και να διατηρείται η προφορική επικοινωνία.

Αν παρουσιαστούν τοξικά συμπτώματα, η ένεση πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Μέγιστη Δόση

Η μέγιστη δοσολογία πρέπει να καθορίζεται κατόπιν εκτιμήσεως του μεγέθους του σώματος και της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, μαζί με τη συγκέντρωση του φαρμάκου και την περιοχή και την οδό χορήγησης. Η έναρξη και η διάρκεια της αναισθησίας διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Η εμπειρία από τις κλινικές μελέτες δείχνει έναρξη της κατάλληλης για χειρουργική επέμβαση αναισθησίας σε 10-15 λεπτά μετά από την επισκληρίδιο χορήγηση, με χρόνο ανάνηψης της τάξης των 6-9 ωρών.

Η συνιστώμενη μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 150 mg. Όπου απαιτείται παρατεταμένος κινητικός και αισθητικός αποκλεισμός για μεγάλης διάρκειας επέμβαση, μπορεί να απαιτηθούν επιπλέον δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ένα 24ωρο είναι 400 mg. Στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 18,75 mg/ώρα.

Μαιευτική

Στη καισαρική τομή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται συγκεντρώσεις διαλύματος μεγαλύτερες των 5,0 mg/ml (βλέπε παράγραφο 4.3). Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 150 mg.

Για την αντιμετώπιση του πόνου τοκετού με επισκληρίδιο έγχυση, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12,5 mg/ώρα.

Παιδιά

Στα παιδιά η μέγιστη συνιστώμενη δόση για αναλγησία (λαγονοβουβωνικός/λαγονοϋπογάστριος αποκλεισμός), είναι 1,25 mg/kg/θέση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της levobupivacaine δεν έχουν τεκμηριωθεί για άλλες ενδείξεις στα παιδιά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Εξασθενημένοι, ηλικιωμένοι ή οξέως πάσχοντες ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ελαττωμένες δόσεις levobupivacaine, ανάλογα με τη φυσική τους κατάσταση.

Κατά τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δόση που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας δόσεων

	Συγκέντρωση (mg/ml) ¹	Δόση	Μυϊκή χάλαση
<i>Χειρουργική Αναισθησία</i> Εφάπαξ ² επισκληρίδιος (αργή) ένεση για χειρουργική επέμβαση -Ενήλικες	5,0-7,5	10-20ml(50-150 mg)	Μέτρια έως πλήρης
Επισκληρίδιος αργή ένεση ³ για Καισαρική Τομή	5,0	15-30ml(75-150 mg)	Μέτρια έως πλήρης
Ενδορραχιαία	5,0	3 ml (15 mg)	Μέτρια έως πλήρης
Περιφερικά Νεύρα	2,5-5,0	1-40ml (2,5-150 mg max)	Μέτρια έως πλήρης
Λαγονοβουβονική/ Λαγονοϋπογάστριος αναισθησία σε παιδιά κάτω των 12 ετών	2,5-5,0	0,25-0,5 ml/kg (0,625-2,5 mg/kg)	Δεν εφαρμόζεται
Οφθαλμική (περιβολβική αναισθησία)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Μέτρια έως πλήρης
Τοπική Διήθηση -Ενήλικες	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max)	Δεν εφαρμόζεται
Αντιμετώπιση Πόνου ⁴ Αναλγησία κατά τον Τοκετό (Εφάπαξ ⁵ επισκληρίδιος χορήγηση)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Ελάχιστη έως μέτρια
Αναλγησία κατά τον Τοκετό (Επισκληρίδιος έγχυση)	1,25 ⁶	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Ελάχιστη έως μέτρια
Μετεγχειρητικός πόνος	1,25 ⁶ 2,5	10-15ml/h(12,5-18,75 mg/h) 5-7,5ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Ελάχιστη έως μέτρια

¹Το ενέσιμο διάλυμα / πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση levobupivacaine διατίθεται σε διαλύματα των 2,5, 5,0 και 7,5 mg/ml

²Χορηγείται σε 5 λεπτά (βλέπε επίσης κείμενο)

³Χορηγείται σε 15-20 λεπτά

⁴Σε περιπτώσεις συγχορήγησης της levobupivacaine με άλλους παράγοντες π.χ. οπιοειδή για την αντιμετώπιση του πόνου, η δόση της levobupivacaine πρέπει να μειώνεται και να επιλέγεται κατά προτίμηση μικρότερη συγκέντρωση (π.χ. 1,25 mg/ml)

⁵Το ελάχιστο συνιστώμενο μεσοδιάστημα μεταξύ διακοπτόμενων ενέσεων είναι 15 λεπτά

⁶Για πληροφορίες για την αραιώση των διαλυμάτων βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι γενικές αντενδείξεις, που ισχύουν για την περιοχική αναισθησία, ανεξάρτητα από το τοπικώς χρησιμοποιούμενο αναισθητικό.

Τα διαλύματα levobupivacaine αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη levobupivacaine, σε τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Τα διαλύματα levobupivacaine αντενδείκνυνται για ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία (αναισθησία Bier).

Τα διαλύματα levobupivacaine αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση όπως καρδιογενές ή υποογκαιμικό σοκ.

Τα διαλύματα levobupivacaine αντενδείκνυνται για παρατραχηλικό αποκλεισμό στη μαιευτική (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όλοι οι τύποι τοπικής ή περιοχικής αναισθησίας με levobupivacaine πρέπει να εκτελούνται σε καλά εξοπλισμένους χώρους και από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό με εμπειρία σε αυτές τις αναισθητικές τεχνικές και ικανό να διαγνώσει και να αντιμετωπίσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που είναι πιθανό να προκύψει.

Η levobupivacaine μπορεί να προκαλέσει οξείες αλλεργικές αντιδράσεις, καρδιαγγειακές επιδράσεις και νευρολογική βλάβη, βλέπε παράγραφο 4.8.

Η levobupivacaine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περιοχική αναισθησία ασθενών με διαταραχή της καρδιαγγειακής λειτουργίας π.χ. σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η εισαγωγή τοπικών αναισθητικών μέσω ενδορραχιαίας ή επισκληριδίου χορήγησης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ασθενών με προϋπάρχουσες νόσους του ΚΝΣ είναι πιθανό να επιδεινώσει κάποιες από αυτές τις ασθένειες. Για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφασιστεί βάσει κλινικής εκτίμησης η χορήγηση επισκληριδίου ή ενδορραχιαίας αναισθησίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,6 mg/ml νατρίου στο διάλυμα του σάκου ή της φύσιγγας, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς υπό ελεγχόμενη δίαιτα νατρίου.

Επισκληρίδιος αναισθησία

Κατά τη διάρκεια επισκληριδίου αναισθησίας με levobupivacaine, θα πρέπει να χορηγούνται πυκνά διαλύματα (0,5-0,75%) σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις από 3 έως 5 ml αφήνοντας επαρκή μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων ώστε να ανιχνευθούν τυχόν τοξικές εκδηλώσεις από τυχαία ενδοαγγειακή ή ενδορραχιαία χορήγηση. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής βραδυκαρδίας, υπότασης και αναπνευστικής καταστολής με καρδιακή ανακοπή (μερικές εκ των οποίων μοιραίες), σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά, στα οποία συμπεριλαμβάνεται και η levobupivacaine. Όταν πρόκειται να ενεθεί μεγάλη δόση, π.χ. σε επισκληρίδιο αναισθησία, συνιστάται μία δοκιμαστική χορήγηση 3-5 ml λιδοκαΐνης με αδρεναλίνη. Η ακούσια ενδοαγγειακή έγχυση μπορεί να αναγνωρισθεί από παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού και η ακούσια ενδορραχιαία έγχυση από σημεία ραχιαίου αποκλεισμού.

Αναρροφήσεις της σύριγγας θα πρέπει να γίνονται πριν και κατά τη διάρκεια κάθε πρόσθετης ένεσης σε συνεχείς (διαλείπουσες) τεχνικές με καθετήρα. Η ενδοαγγειακή έγχυση είναι δυνατόν να προκύψει ακόμα και αν οι αναρροφήσεις δε δίνουν αίμα. Κατά τη διάρκεια επισκληριδίου αναισθησίας, συνιστάται να χορηγείται αρχικά μία δοκιμαστική δόση για παρακολούθηση των επιδράσεων προτού χορηγηθεί η πλήρης δόση.

Η επισκληρίδιος αναισθησία με οποιοδήποτε τοπικό αναισθητικό μπορεί να προκαλέσει υπόταση και βραδυκαρδία. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να υπάρχει εγκατεστημένη ενδοφλέβια γραμμή. Πρέπει να διασφαλιστεί η ύπαρξη κατάλληλων ενδοφλεβίων υγρών, αγγειοσυσπαστικών, αναισθητικών με αντιεπιληπτικές ιδιότητες, μυοχαλαρωτικών και ατροπίνης, καθώς και εξοπλισμός και εξειδικευμένη γνώση των τεχνικών ανανήψεως (βλέπε παράγραφο 4.9).

Μείζονες περιοχικοί νευρικοί αποκλεισμοί

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει ενδοφλέβια υγρά μέσω εγκατεστημένου καθετήρα, για εξασφάλιση ανοιχτής ενδοφλέβιας γραμμής. Θα πρέπει να χορηγηθεί η ελάχιστη δόση τοπικού αναισθητικού, ικανή να επιτυγχάνει αποτελεσματική αναισθησία ώστε να αποφευχθούν υψηλά επίπεδα στο πλάσμα και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ταχεία έγχυση μεγάλου όγκου τοπικού αναισθητικού πρέπει να αποφεύγεται και θα πρέπει να χορηγούνται σταδιακά αυξανόμενες δόσεις όπου είναι εφικτό.

Χρήση στην περιοχή κεφαλής και αυχένα

Μικρές δόσεις τοπικών αναισθητικών οι οποίες ενίονται στο κεφάλι και στην περιοχή του αυχένα, συμπεριλαμβανομένης και της οπισθοβολβικής περιοχής, του αποκλεισμού του οδοντοειδούς και του αστεροειδούς γαγγλίου, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με τις εκδηλώσεις γενικής τοξικότητας που παρατηρούνται με την ακούσια ενδοαγγειακή έγχυση μεγαλύτερων δόσεων. Οι διαδικασίες έγχυσης απαιτούν τη μέγιστη προσοχή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανό να οφείλονται σε ενδοαρτηριακή έγχυση του τοπικού αναισθητικού με παλίνδρομη ροή προς την εγκεφαλική κυκλοφορία. Επίσης είναι πιθανό να οφείλονται σε παρακέντηση του ελύτρου του οπτικού νεύρου κατά τη διάρκεια οπισθοβολβικού αποκλεισμού σε συνδυασμό με τη διάχυση του τοπικού αναισθητικού κατά μήκος του υποσκληριδίου διαστήματος στο μεσεγκέφαλο. Στους ασθενείς στους οποίους εκτελούνται αυτοί οι αποκλεισμοί θα πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται συνεχώς το κυκλοφορικό και το αναπνευστικό τους. Θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα εξοπλισμός ανάνηψης και εκπαιδευμένα άτομα στην αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Χρήση στην οφθαλμική χειρουργική

Οι γιατροί που εκτελούν οπισθοβολβικούς αποκλεισμούς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναπνευστικής ανακοπής μετά από έγχυση με τοπικά αναισθητικά. Πριν τον οπισθοβολβικό αποκλεισμό όπως και με τις άλλες περιοχικές αναισθησίες θα πρέπει να διασφαλιστεί η άμεση πρόσβαση σε εξοπλισμό, φάρμακα και προσωπικό για την επαρκή αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανακοπής ή αναπνευστικής καταστολής, σπασμών, καρδιακής διέγερσης ή καταστολής. Όπως και με άλλες αναισθητικές διαδικασίες, οι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε οφθαλμικό αποκλεισμό θα πρέπει να βρίσκονται συνεχώς υπό παρακολούθηση για εμφάνιση σημείων αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Εξασθενημένοι, ηλικιωμένοι ή οξέως πάσχοντες ασθενείς: η levobupivacaine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε εξασθενημένους, ηλικιωμένους ή οξέως πάσχοντες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια: επειδή η levobupivacaine μεταβολίζεται στο ήπαρ, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατοπάθεια ή με μειωμένη ηπατική αιμάτωση π.χ. αλκοολικοί και ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες δείχνουν ότι τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2 μεσολαβούν στο μεταβολισμό της levobupivacaine. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες, ο μεταβολισμός της levobupivacaine ίσως επηρεάζεται από τους αναστολείς CYP3A4 π.χ. ketoconazole, και τους αναστολείς του CYP1A2 π.χ. methylxanthines.

Η levobupivacaine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-αρρυθμικούς παράγοντες με τοπική αναισθητική δράση, π.χ. mexiletine, ή αντι-αρρυθμικούς παράγοντες τάξης III, καθώς η τοξική τους δράση μπορεί να είναι αθροιστική.

Δεν έχουν ολοκληρωθεί οι κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση του συνδυασμού της levobupivacaine με adrenaline.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα διαλύματα levobupivacaine αντενδείκνυνται για χρήση σε παρατραχηλικό αποκλεισμό στη μαιευτική. Βασιζόμενοι στην εμπειρία από τη bupivacaine είναι πιθανό να εμφανιστεί βραδυκαρδία στο έμβρυο μετά τον παρατραχηλικό αποκλεισμό (βλέπε παράγραφο 4.3).

Για τη levobupivacaine, δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν τερατογόνο δράση αλλά έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα κατά τη συστηματική έκθεση σε επίπεδα δόσεων ιδίου εύρους με αυτά που δίνονται κατά τη κλινική χρήση (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Κατά συνέπεια η levobupivacaine δε θα πρέπει να δίνεται στην αρχή της εγκυμοσύνης παρά μόνο αν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα η κλινική εμπειρία της bupivacaine για τη μαιευτική χειρουργική (κατά το τέλος της κύησης ή κατά τον τοκετό) είναι εκτεταμένη και δεν έχει δείξει εμβρυοτοξικότητα.

Θηλασμός

Η απέκκριση της levobupivacaine στο μητρικό γάλα είναι άγνωστη. Ωστόσο, η levobupivacaine είναι πιθανό να εκκρίνεται σε μικρή ποσότητα στο μητρικό γάλα, όπως και η bupivacaine. Συνεπώς ο θηλασμός είναι εφικτός μετά την τοπική αναισθησία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η levobupivacaine μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα, μέχρι την εξάλειψη όλων των επιδράσεων της αναισθησίας και των άμεσων επιδράσεων της χειρουργικής επέμβασης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις για τη levobupivacaine είναι ανάλογες με την αντίστοιχη κατηγορία των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπόταση, ναυτία, αναιμία, έμετος, ζάλη, κεφαλαλγία, πυρεξία, πόνος κατά τη διαδικασία χορήγησης, οσφυαλγία και σύνδρομο δυσχέρειας του εμβρύου κατά τη διάρκεια της χρήσης στη μαιευτική (βλέπε πίνακα κατωτέρω).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που είτε αναφέρθηκαν αυθόρμητα είτε παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα. Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογούνται βάσει συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), άγνωστες (δεν είναι δυνατόν αν γίνουν υπολογισμοί βάσει των διαθέσιμων στοιχείων).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ Συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Άγνωστες Άγνωστες	Αλλεργικές αντιδράσεις (σε σοβαρές περιπτώσεις αναφυλακτική καταπληξία) Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Συχνές Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες	Ζάλη Κεφαλαλγία Σπασμοί Απώλεια συνείδησης Υπνηλία Συγκοπή Παραίσθησία Παραπληγία Παράλυση ¹
Οφθαλμικές διαταραχές	Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες	Θαμπή όραση Βλεφαρόπτωση ² Μύση ² Ενόφθαλμος ²
Καρδιακές διαταραχές	Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Καρδιακή ανακοπή Κοιλιακή ταχυαρρυθμία Ταχυκαρδία Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ Συχνές Άγνωστες	Υπόταση Έξαψη ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες	Αναπνευστική ανακοπή Οίδημα λάρυγγα Άπνοια Πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ Συχνές Συχνές Άγνωστες Άγνωστες	Ναυτία Έμετος Υπαισθησία στόματος Απώλεια ελέγχου του σφιγκτήρα ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες Άγνωστες	Αγγειοοίδημα Κνίδωση Κνησμός Υπερίδρωση Ανίδρωση ² Ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Άγνωστες Άγνωστες	Οσφυαλγία Μυϊκές δεσμιδώσεις Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Άγνωστες	Δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης ¹
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου	Συχνές	Σύνδρομο δυσχέρειας του εμβρύου
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Άγνωστες	Πριαπισμός ¹

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις	Άγνωστες Άγνωστες	Καρδιακή παροχή μειωμένη Μεταβολή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Πόνος κατά τη διαδικασία

¹ Μπορεί να είναι ένα σημάδι ή σύμπτωμα συνδρόμου ιππούριδας (cauda equina [syndrome](#)) (βλέπε επιπλέον παράγραφο 4.8).

² Μπορεί να είναι ένα σημάδι ή σύμπτωμα του παροδικού συνδρόμου Horner (βλέπε επιπλέον παράγραφο 4.8).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου είναι σπάνιες, αλλά μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα υπερδοσολογίας ή λόγω ακούσιας ενδοαγγειακής χορήγησης και μπορεί να είναι σοβαρές.

Έχει αναφερθεί αντίδραση διασταυρούμενης ευαισθησίας μεταξύ τοπικών αναισθητικών της ομάδας αμιδίου (βλέπε παράγραφο 4.3).

Συμπτωματική ενδορραχιαία ένεση τοπικού αναισθητικού μπορεί να οδηγήσει σε πολύ μεγάλη ραχιαία αναισθησία.

Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις σχετίζονται με καταστολή του συστήματος αγωγής της καρδιάς και με μείωση της διεγερσιμότητας και συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Συνήθως, αυτών των συμπτωμάτων προηγείται μεγάλη τοξικότητα του ΚΝΣ, π.χ. σπασμοί, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί καρδιακή ανακοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα από το ΚΝΣ.

Η νευρολογική βλάβη είναι μία σπάνια αλλά σαφώς αναγνωρίσιμη συνέπεια της περιοχικής και κυρίως, της επισκληριδίου και ραχιαίας αναισθησίας. Μπορεί να οφείλεται σε άμεσο τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης ή των σπονδυλικών νεύρων, σύνδρομο προσθίας νωτιαίας αρτηρίας, ένεση ενός ερεθιστικού παράγοντα ή ένεση μη στείρου διαλύματος. Σπάνια, τα ανωτέρω μπορεί να είναι μόνιμα.

Έχουν υπάρξει αναφορές παρατεταμένης αδυναμίας ή διαταραχής αισθητικότητας, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να έχουν γίνει μόνιμες, που σχετίζονται με θεραπεία με levobupivacaine. Είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν οι μακροπρόθεσμες συνέπειες ήταν αποτέλεσμα της τοξικότητας των φαρμάκων ή λόγω μη προσδιορισμένου τραυματισμού κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή λόγω άλλων μηχανικών παραγόντων, όπως η εισαγωγή του καθετήρα και οι χειρισμοί.

Σπάνιες αναφορές υπάρχουν για σύνδρομο ιππούριδας ή σημεία και συμπτώματα πιθανού τραυματισμού στη βάση του νωτιαίου μυελού ή της ρίζας των νεύρων της σπονδυλικής στήλης (συμπεριλαμβανομένης αδυναμίας ή παράλυσης των κάτω άκρων, απώλειας ελέγχου του εντέρου και / ή της ουροδόχου κύστης και πριαπισμού) που σχετίζονται με θεραπεία με bupivacaine ή levobupivacaine. Ωστόσο, δεν μπορεί να καθοριστεί αν αυτά τα περιστατικά οφείλονται σε δράση της levobupivacaine, σε τραύμα στο νωτιαίο μυελό ή στη ρίζα των νεύρων της σπονδυλικής στήλης, ή σε συλλογή αίματος στη βάση της σπονδυλικής στήλης.

Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές παροδικού συνδρόμου Horner (πτώση, μύση, ενόφθαλμος, ετερόπλευρη εφίδρωση και/ή έξαψη) σε συνδυασμό με τη χρήση περιοχικής αναισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της levobupivacaine. Η εκδήλωση τέτοιων περιστατικών υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Η τυχαία ενδοαγγειακή ένεση τοπικών αναισθητικών μπορεί να προκαλέσει άμεσες τοξικές αντιδράσεις. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μην

επιτευχθούν πριν την πάροδο 2 ωρών από τη χορήγηση, αναλόγως της περιοχής της ένεσης και επομένως τα σημεία τοξικότητας μπορεί να καθυστερήσουν. Η δράση του φαρμάκου μπορεί να παραταθεί.

Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά από υπερδοσολογία ή τυχαία ενδοαγγειακή ένεση τοπικών αναισθητικών μεγάλης διάρκειας, περιλαμβάνουν επιδράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και το καρδιαγγειακό.

Επιδράσεις στο ΚΝΣ

Οι σπασμοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αμέσως, με ενδοφλέβια χορήγηση θειοπεντόνης ή διαζεπάμης, σε δοσολογία ανάλογη με τις ανάγκες. Η θειοπεντόνη και η διαζεπάμη επίσης καταστέλλουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, την αναπνευστική και την καρδιακή λειτουργία. Επομένως η χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια. Νευρομυϊκοί αποκλειστές μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνον εάν ο γιατρός μπορεί να διατηρήσει ανοικτούς τους αεραγωγούς και να χειρισθεί έναν ασθενή με γενική παράλυση.

Αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα, οι σπασμοί με την επακόλουθη υποξία και υπερκαπνία και επιπλέον την καταστολή του μυοκαρδίου από την επίδραση του τοπικού αναισθητικού στην καρδιά, μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακές αρρυθμίες, κοιλιακή μαρμαρυγή ή καρδιακή ανακοπή.

Καρδιαγγειακές Επιδράσεις

Η υπόταση θα πρέπει να προλαμβάνεται ή να μετριάζεται με προηγούμενη χορήγηση υγρών, και/ή με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών. Εάν εμφανισθεί υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικών ή κολλοειδών διαλυμάτων και/ή με αυξανόμενες δόσεις αγγειοσυσπαστικού όπως εφεδρίνη 5-10 mg. Άλλες πιθανώς συνυπάρχουσες αιτίες υπότασης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ταχέως.

Εάν εμφανισθεί σοβαρή βραδυκαρδία, χορήγηση ατροπίνης 0,3-1,0 mg συνήθως αποκαθιστά τον καρδιακό ρυθμό σε αποδεκτά επίπεδα.

Η καρδιακή αρρυθμία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως απαιτείται και η κοιλιακή μαρμαρυγή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με καρδιοανάταξη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατάταξη: Τοπικό αναισθητικό, τύπου αμιδίου.

Κωδικός ATC: N01B B10.

Η levobupivacaine είναι ένα μακράς διάρκειας τοπικό αναισθητικό και αναλγητικό. Αποκλείει τη νευρική αγωγιμότητα στα αισθητικά και κινητικά νεύρα, κυρίως επιδρώντας στους ευαίσθητους στις μεταβολές του δυναμικού διαύλους νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά επίσης αποκλείει τους διαύλους καλίου και ασβεστίου. Επιπλέον, η levobupivacaine παρεμβαίνει στη μεταβίβαση και αγωγή του ερεθίσματος σε άλλους ιστούς, έτσι η επίδραση στο καρδιαγγειακό και κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πολύ σημαντική για την εμφάνιση κλινικών ανεπιθυμητών ενεργειών.

Η δόση της levobupivacaine εκφράζεται σαν βάση, ενώ η δόση του ρακεμικού μίγματος bupivacaine εκφράζεται ως υδροχλωρικό άλας. Αποδίδεται περίπου 13% περισσότερο δραστικό συστατικό στα διαλύματα levobupivacaine συγκρινόμενα με εκείνα της bupivacaine. Σε κλινικές μελέτες, στις ίδιες ονομαστικές συγκεντρώσεις, η levobupivacaine έδειξε παρόμοια κλινική δράση με τη bupivacaine.

Σε μελέτη κλινικής φαρμακολογίας όπου χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναισθησίας του ωλένιου νεύρου, η levobupivacaine ήταν ισοδύναμης ισχύος με τη bupivacaine.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια της θεραπείας με levobupivacaine για περιόδους που υπερβαίνουν τις 24 ώρες. Ως εκ τούτου, η χρήση της levobupivacaine δεν συνιστάται για περισσότερο από 24 ώρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μελέτες στον άνθρωπο, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες κατανομής της levobupivacaine μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, είναι ουσιαστικά ίδιες με αυτές της bupivacaine. Η συγκέντρωση της levobupivacaine στο πλάσμα μετά τη θεραπευτική χορήγηση, εξαρτάται από τη δόση και καθώς η απορρόφηση από το σημείο χορήγησης επηρεάζεται από την αγγειοβρίθεια του ιστού, από την οδό χορήγησης.

Δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία σχετικά με ασθενείς που πάσχουν από ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια. Η levobupivacaine μεταβολίζεται εκτενώς και αναλλοίωτη levobupivacaine δεν απεκκρίνεται στα ούρα.

Η σύνδεση της levobupivacaine με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο αξιολογήθηκε *in vitro* και βρέθηκε μεγαλύτερη από 97% σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,1 και 1,0 μg/ml.

Σε μελέτη κλινικής φαρμακολογίας στην οποία χορηγήθηκαν 40 mg levobupivacaine με ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 80±22 λεπτά, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} ήταν 1,4±0,2 μg/ml και η περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC ήταν 70±27 μg·min/ml.

Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC (0-24h) της levobupivacaine μετά από επισκληρίδιο αναισθησία με 75 mg (0,5%) και 112,5 mg (0,75%) και μετά από δόσεις των 1 mg/kg (0,25%) και 2 mg/kg (0,5%) που χρησιμοποιήθηκαν για την αναισθησία του βραχιόνιου πλέγματος ήταν δοσοεξαρτώμενες. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC μετά από επισκληρίδιο χορήγηση 112,5 mg (0,75%) ήταν 0,58 μg/ml και 3,56 μg·h/ml αντίστοιχα.

Η μέση τιμή κάθαρσης στο πλάσμα και η τελική ημιπερίοδος ζωής της levobupivacaine μετά από ενδοφλέβια έγχυση ήταν 39 λίτρα/ώρα και 1,3 ώρες, αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 67 λίτρα.

Η levobupivacaine μεταβολίζεται εκτενώς και δεν ανιχνεύεται ακέραιη levobupivacaine στα ούρα ή τα κόπρανα. Η 3-hydroxylevobupivacaine, ένας μείζονας μεταβολίτης της levobupivacaine, απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή γλυκουρονικού οξέως και συζευγμένωνθειικών εστέρων. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP1A2 μεσολαβούν στο μεταβολισμό της levobupivacaine σε desbutyl-levobupivacaine και 3-hydroxylevobupivacaine αντίστοιχα. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της levobupivacaine και της bupivacaine είναι παρόμοιος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η επανάκτηση της levobupivacaine ήταν ποσοτική με συνολικό μέσο όρο 95%, η επανάκτηση στα ούρα ήταν 71% και στα κόπρανα 24% σε 48 ώρες.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για *in vivo* μετατροπή της levobupivacaine σε ρακεμικό μίγμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτη εμβρυικής τοξικότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διόγκωσης της νεφρικής πυέλου, διάτασης των ουρητήρων, διεύρυνσης της ρινικής κοιλότητας και υπεράριθμες θωρακο-οσφυϊκές πλευρές, σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ίδιου εύρους με τα επίπεδα που επιτυγχάνονται κατά την κλινική χρήση. Δεν εμφανίσθηκαν διαμαρτίες της διάπλασης σχετιζόμενες με τη θεραπεία.

Η levobupivacaine δεν ήταν γονοτοξική σε μία συνήθη σειρά δοκιμών μεταλλαξιογένεσης και πρόκλησης κατακερματισμού γονιδίων. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sodium Chloride
Sodium Hydroxide
Hydrochloric acid
Water for Injections

6.2 Ασυμβατότητες

Η Levobupivacaine μπορεί να καθιζήσει εάν αραιωθεί με αλκαλικά διαλύματα και δεν πρέπει να αραιώνεται ή να συγχωρηγείται με ενέσεις διττανθρακικού νατρίου. Το προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής ετοιμού προϊόντος: 3 έτη

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως

Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%: Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 7 ημέρες σε θερμοκρασία 20-22° C. Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση με clonidine, morphine ή fentanyl έχει αποδειχθεί για 40 ώρες σε θερμοκρασία 20-22° C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φύσιγγες πολυπροπυλενίου: Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για τις φύσιγγες πολυπροπυλενίου.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η levobupivacaine διατίθεται σε δύο συσκευασίες:

10 ml φύσιγγα από πολυπροπυλένιο σε συσκευασίες των 5, 10 & 20.

10 ml φύσιγγα από πολυπροπυλένιο, σε συσκευασίες στείρου blister των 5, 10 & 20.

Μπορεί να μην είναι διαθέσιμες όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για εφάπαξ χρήση μόνον. Απορρίψατε το αχρησιμοποίητο διάλυμα.

Το διάλυμα /η αραιώση θα πρέπει να παρακολουθείται οπτικά πριν τη χρήση. Μόνο τα καθαρά διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Ο στείρος περιέκτης (sterile blister) θα πρέπει να επιλέγεται, όταν απαιτείται να είναι στείρα η εξωτερική επιφάνεια της φύσιγγας. Η επιφάνεια της φύσιγγας δεν είναι στείρα, εάν το blister έχει τρυπηθεί.

Οι αραιώσεις των κανονικών διαλυμάτων της levobupivacaine γίνονται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χρησιμοποιώντας άσηπτες συνθήκες.

Έχει αποδειχθεί ότι clonidine 8,4 µg/ml, morphine 0,05 mg/ml και fentanyl 4 µg/ml είναι συμβατά με levobupivacaine σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

7

ΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

K

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

Λ. Βουλιαγμένης 512,

174 56 Άλιμος, Αθήνα

Τηλ: 210 9985 222

8

ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

59869

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15-02-2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08-09-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ