

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levobupivakain Kabi 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 5 mg levobupivakaina u obliku levobupivakainklorida.
Svaka ampula od 10 ml sadrži 50 mg levobupivakaina u obliku levobupivakainklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 3,6 mg natrija po ml, što odgovara 0,18% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra bezbojna otopina.
pH 4,0 – 6,0
Osmolarnost: 271 – 372 mOsmol/l

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli i adolescenti (≥ 12 godina)

Kirurška anestezija

- kod većih zahvata, npr. epiduralna (uključujući carski rez), intratekalna, perineuralna (blokada perifernih živaca) anestezija
- kod manjih zahvata, npr. infiltracijska anestezija (uključujući peribulbarnu blokadu u kirurgiji oka)

Liječenje boli

- kontinuirana epiduralna infuzija, epiduralna primjena u jednokratnom ili višekratnom bolusu za liječenje boli, osobito za postoperativnu bol ili porođajnu analgeziju

Djeca (< 12 godina)

Analgezija: perineuralna (ilioingvinalna/iliohipogastrična blokada).

Nema podataka o primjeni u pedijatrijske populacije dobi < 6 mjeseci.

4.2. Doziranje i način primjene

Levobupivakain smiju primjenjivati samo liječnici s potrebnom obukom i iskustvom ili druge osobe pod nadzorom takvih liječnika.

Doziranje

Niže prikazana tablica je vodič za doziranje za najčešće korištene blokade. Za postizanje analgezije (npr. epiduralna primjena za liječenje boli) preporučuju se niže koncentracije i doze. Ako je potrebna duboka i produljena anestezija uz snažnu motornu blokadu (npr. epiduralna ili peribulbarna blokada), mogu se primijeniti više koncentracije. Da bi se spriječilo intravaskularno injiciranje, preporučuje se pažljivo aspirirati prije i za vrijeme injiciranja.

Postoji ograničeno iskustvo o sigurnosti liječenja levobupivakainom za razdoblja duža od 24 sata. Kako bi se smanjio rizik teških neuroloških komplikacija, bolesnika i trajanje primjene levobupivakaina se mora pomno nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Maksimalna doza

Maksimalna doza mora se odrediti procjenom bolesnikove veličine i fizičkog stanja, zajedno s koncentracijom anestetika, te površine i načina primjene. Moguće su individualne razlike u nastupu i trajanju blokade. Iskustva iz kliničkih ispitivanja pokazuju da senzorna blokada dovoljna za kirurški zahvat nastaje 10–15 minuta nakon epiduralne primjene s vremenom do regresije u rasponu od 6 do 9 sati.

Najveća preporučena pojedinačna doza je 150 mg. Ako se traži održavanje motorne i senzorne blokade za produljene zahvate, mogu biti potrebne dodatne doze. Maksimalna preporučena doza tijekom 24 sata iznosi 400 mg. Za postoperativno liječenje boli, doza ne smije biti veća od 18,75 mg/sat.

Porodiljstvo

Za anesteziju kod carskog reza ne smiju se koristiti koncentracije više od 5,0 mg/ml (vidjeti dio 4.3). Najveća preporučena doza je 150 mg.

Pri porođajnoj analgeziji primjenom epiduralne infuzije, doza ne smije biti veća od 12,5 mg/sat.

Pedijatrijska populacija

Za analgeziju u djece (< 12 godina) najveća preporučena doza (ilioingvinalna/iliohipogastrična blokada) iznosi 1,25 mg/kg/strani.

Maksimalnu dozu potrebno je prilagoditi u skladu s veličinom, tjelesnom konstitucijom i fizičkim statusom bolesnika/djeteta.

Sigurnost primjene i djelotvornost levobupivakaina u drugim indikacijama kod djece nisu utvrđeni.

Posebne populacije

Onemoćalim i starijim bolesnicima ili akutno bolesnim osobama potrebno je dati manje doze levobupivakaina u skladu s njihovim fizičkim stanjem.

Pri liječenju postoperativne boli mora se uzeti u obzir i doza koja je primijenjena tijekom kirurškog zahvata.

Nema relevantnih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Tablica doziranja

Odrasli i adolescenti (≥ 12 godina)

	Koncentracija (mg/ml) ¹	Doza	Motorna blokada
Kirurška anestezija			
Epiduralni (spori) bolus ² za kirurške zahvate u odraslih	5,0 – 7,5	10 – 20 ml (50 – 150 mg)	Umjerena do potpuna
Epiduralna spora injekcija ³ za carski rez	5,0	15 – 30 ml (75 – 150 mg)	Umjerena do potpuna
Intratekalno	5,0	3 ml (15 mg)	Umjerena do potpuna
Blokada perifernih živaca	2,5 – 5,0	1 – 40 ml (2,5-150 mg max.)	Umjerena do potpuna
Oftalmička (peribulbarna blokada)	7,5	5 – 15 ml (37,5-112,5 mg)	Umjerena do potpuna
Lokalna infiltracijska anestezija u odraslih	2,5	1 – 60 ml (2,5-150 mg max.)	Nije primjenjivo
Liječenje boli ⁴ Porodajna analgezija (epiduralni bolus ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Minimalna do umjerena
Porodajna analgezija (epiduralna infuzija)	1,25 ⁶	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Minimalna do umjerena
<i>Postoperativna bol</i>	1,25 ⁶ 2,5	10-15 ml/h (12,5-18,75mg/h) 5-7.5 ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Minimalna do umjerena

¹ Levobupivakain otopina za injekciju/infuziju dostupna je u otopini od 2,5; 5,0 i 7,5 mg/ml

² Injiciranje tijekom 5 minuta (vidjeti tekst)

³ Injiciranje tijekom 15 – 20 minuta

⁴ Kada se levobupivakain primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, npr. opioidima u liječenju boli, dozu levobupivakaina treba smanjiti i koristiti u manjim koncentracijama (npr. preporuča se 1,25 mg/ml)

⁵ Preporučuje se da minimalni razmak između pojedinačnih injekcija bude 15 minuta

⁶ Za upute o razrjeđivanju, vidjeti dio 6.6.

Pedijatrijska populacija (< 12 godina)

	Koncentracija (mg/ml) ¹	Doza	Motorna blokada
ilioingvinalna/ iliohipogastrična blokada u djece < 12 godina	2,5 5,0	0,5 ml/kg/strani (1,25 mg/kg/strani) 0,25 ml/kg/strani (1,25 mg/kg/strani)	Nije primjenjivo

¹ Levobupivakain otopina za injekciju/infuziju dostupna je u otopini od 2,5; 5,0 i 7,5 mg/ml

² Nisu dostupni podaci za pedijatrijsku populaciju < 6 mjeseci

Način primjene

Levobupivakain Kabi 5 mg/ml je indiciran za epiduralnu primjenu, intratekalnu primjenu, perineuralnu primjenu (blokadu perifernih živaca) i za infiltraciju (uključujući peribulbarnu primjenu) (vidjeti gore prikazanu tablicu doziranja).

Aspiraciju treba ponavljati prije i tijekom primjene bolus doze koju treba polagano injicirati i postupnom povećanjem doze brzinom od 7,5 – 30 mg/min te za vrijeme primjene pomno pratiti vitalne funkcije bolesnika i održavati verbalni kontakt.

Ako se pojave simptomi toksičnosti, injiciranje treba odmah zaustaviti.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Potrebno je uzeti u obzir opće kontraindikacije za regionalnu anesteziju neovisno o primijenjenom lokalnom anestetiku.

Otopine levobupivakaina kontraindicirane su u bolesnika za koje se zna da su preosjetljivi na levobupivakain, lokalne anestetike amidnog tipa ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.8).

Otopine levobupivakaina kontraindicirane su za intravensku regionalnu anesteziju (Bierova blokada).

Otopine levobupivakaina kontraindicirane su u bolesnika s teškom hipotenzijom, npr. u kardiogenom ili hipovolemijskom šoku.

Otopine levobupivakaina kontraindicirane su za paracervikalnu blokadu u porodiljstvu (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sve oblike lokalne i regionalne anestezije levobupivakainom potrebno je provoditi u dobro opremljenim ustanovama, a primjenjivati je smije zdravstveno osoblje koje je prošlo odgovarajuću obuku i koje ima iskustva u tehnici anesteziranja i koje je u mogućnosti dijagnosticirati i liječiti bilo koji neželjeni štetan učinak koji se tom prilikom može pojaviti.

Levobupivakain može izazvati akutne alergijske reakcije, kardiovaskularne učinke i neurološko oštećenje (vidjeti dio 4.8).

Levobupivakain se mora primjenjivati s oprezom ako se koristi za regionalnu anesteziju u bolesnika s narušenom kardiovaskularnom funkcijom, npr. s teškim srčanim aritmijama (vidjeti dio 4.3).

Intratekalno ili epiduralno uvođenje lokalnog anestetika u središnji živčani sustav bolesnika s postojećim bolestima središnjeg živčanog sustava, može potencijalno dovesti do egzacerbacije nekog od spomenutih bolesnih stanja. Stoga pri promišljanju mogućnosti da se takve bolesnike epiduralno ili intratekalno anestezira, odluku je potrebno donijeti temeljem kliničke prosudbe.

Epiduralna anestezija

Tijekom epiduralne primjene levobupivakaina, koncentriranu otopinu (0,5-0,75%) potrebno je primijeniti postupnim povećanjima doze od 3 do 5 ml, pri čemu između doza treba proći dovoljno vremena da bi se moglo otkriti očitovanje toksičnosti izazvane nenamjernim injektiranjem intravaskularno, odnosno intratekalno. Slučajevi teške bradikardije, hipotenzije i kompromitirane respiratorne funkcije sa zastojem srca (neki od njih sa smrtnim ishodom) zabilježeni su uz primjenu

lokalnih anestetika, uključujući levobupivakain. U slučaju kada je potrebno ubrizgati visoku dozu, primjerice u svrhu epiduralne blokade, preporučuje se započeti testnom dozom od 3-5 ml lidokaina s adrenalinom. Nenamjerno intravaskularno injiciranje moguće je naknadno prepoznati po privremenom povećanju srčane frekvencije, a slučajno intratekalno injiciranje po znacima spinalnog bloka.

Prije i tijekom svakog dodatnog injiciranja anestetika putem trajno (ili prigodno u tu svrhu) postavljenog katetera, sadržaj je potrebno aspirirati u štrcaljku. Čak i ako u tom sadržaju nema krvi, to još uvijek ne isključuje mogućnost da se anestetik injicira intravaskularno. Uvođenje u epiduralnu anesteziju preporučuje se započeti testnom dozom anestetika, nakon čega se motre njezini učinci, a tek potom daje cjelokupna doza.

Epiduralna anestezija s bilo kojim lokalnim anestetikom može izazvati hipotenziju i bradikardiju. U svih bolesnika mora se osigurati pristup venskom putu. Potrebno je osigurati dostupnost odgovarajućih tekućina, vazopresora, anestetika s antikonvulzivnim svojstvima, miorelaksansa, te atropina. Na raspolaganju mora stajati i oprema za oživljavanje, te iskusno medicinsko osoblje (vidjeti dio 4.9).

Epiduralna analgezija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su prijave sindroma cauda equina i događaja koji upućuju na neurotoksičnost (vidjeti dio 4.8) vremenski povezani s primjenom levobupivakaina za epiduralnu analgeziju tijekom 24 sata ili više. Ovi događaji su bili teži, a u nekim slučajevima su doveli do trajnih posljedica kada je levobupivakain primjenjivan više od 24 sata. Stoga, infuzija levobupivakaina kroz period duži od 24 sata se mora pažljivo razmotriti i koristiti samo kada korist bolesnika nadmašuje rizik.

Bitno je da se napravi provjera aspiracije krvi ili cerebrospinalne tekućine (gdje je primjenjivo) prije iniciranja bilo kojeg lokalnog anestetika, kako prije prve tako i prije svake sljedeće doze da bi se izbjegla intravaskularno ili intratekalno injiciranje. Međutim, negativna aspiracija ne osigurava od intravaskularnog ili intratekalnog injiciranja. Levobupivakain se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji primaju drugi lokalni anestetik ili sredstva koja su strukturno slične lokalnim anestheticima amidnog tipa jer se toksični učinci ovih lijekova zbrajaju.

Blokade velikih regionalnih živaca

Kako bi se osiguralo funkcioniranje venskog puta, bolesnikovim venama moraju, putem ugrađenog katetera, kolati tekućine za intravensku primjenu. Kako bi se izbjegle visoke razine anestetika u serumu i ozbiljne nuspojave, potrebno je primijeniti najnižu dozu lokalnog anestetika kojom se bolesnika učinkovito anestezira. Brza injekcija velikog volumena otopine lokalnog anestetika mora se izbjegavati, te je, kad god je to moguće, potrebno primijeniti frakcijske (postupna povećanja) doze lokalnog anestetika.

Primjena u području glave i vrata

Niske doze lokalnog anestetika, injicirane u područje glave i vrata, uključujući i retrobulbarne i dentalne blokade, te blokade u području *ganglion stellatum*, mogu izazvati nuspojave slične onima koje se viđaju pri sistemskoj toksičnosti uzrokovanoj nenamjernim injiciranjem visokih doza anestetika intravaskularno. Postupak injektiranja iziskuje krajnji oprez. Nuspojave mogu nastati uslijed injiciranja lokalnog anestetika u arteriju, pri čemu anestetik može retrogradno dospjeti u moždani krvotok. Do nuspojava može doći i uslijed probijanja tvrde (duralne) ovojnice očnog živca, do kojeg je došlo tijekom retrobulbarne blokade, pri čemu svaki od lokalnih anestetika može kroz subduralni prostor difundirati do srednjeg mozga. Bolesnike u kojih se izvode ovakve blokade mora se neprekidno motriti i nadzirati im krvotok i disanje. Oprema za oživljavanje i medicinsko osoblje sposobno da zbrine nuspojave, mora biti trenutno na raspolaganju.

Uporaba u kirurgiji oka

Kliničari koji izvode retrobulbarne blokade, moraju znati da ima izvješća o tome da je nakon injiciranja lokalnog anestetika u nekih bolesnika došlo do zastoja disanja. Kao i pri svim postupcima regionalnog anestetiziranja, prije izvođenja retrobulbarne blokade potrebno je osigurati trenutnu dostupnost opreme, lijekova i medicinskog osoblja sposobnog da zbrine zastoj, odnosno depresiju disanja, konvulzije, te bilo stimulaciju, bilo depresiju rada srca. Kao i pri svim postupcima anestetiziranja, bolesnike nakon oftalmičkih blokada potrebno je neprekidno nadzirati, ne bi li se pravovremeno uočilo znakove ovih nuspojava.

Posebne populacije

Onemoćali i stariji bolesnici ili akutno oboljele osobe: u onemoćalih i starijih bolesnika, te u akutno oboljelih osoba, levobupivakain je potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre: budući da se levobupivakain metabolizira u jetri, potrebno ga je primjenjivati oprezno u bolesnika s bolešću jetre ili sa smanjenom jetrenom cirkulacijom, npr. kod alkoholičara ili osoba oboljelih od ciroze (vidjeti dio 5.2).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da se levobupivakain metabolizira posredstvom CYP3A4 izoforme i CYP1A2 izoforme. Iako nisu provedena klinička istraživanja, inhibitori izoenzima CYP3A4, npr. ketokonazol i inhibitori CYP1A2, npr. metilksantini mogu utjecati na metabolizam levobupivakaina.

Levobupivakain je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji se liječe antiaritmikima s lokalnim anestetiskim djelovanjem (npr. meksiletin) ili antiaritmikima III. skupine jer se njihovi toksični učinci mogu zbrajati.

Primjena levobupivakaina u kombinaciji s adrenalinom nije klinički ispitivana.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prilikom izvođenja opstetričkih zahvata, u svrhe paracervikalne blokade kontraindicirana je primjena otopina levobupivakaina. Iskustva pokazuju da se nakon paracervikalne blokade bupivakainom može javiti fetalna bradikardija (vidjeti dio 4.3).

O učincima levobupivakaina u prvom tromjesečju trudnoće nema kliničkih podataka. Studije provedene na životinjama nisu ukazale na teratogene učinke, no pokazale su embrio-fetalnu toksičnost pri razinama sistemske izloženosti u istom rasponu kao i u kliničkoj primjeni (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga se levobupivakain ne smije davati tijekom rane trudnoće osim ako nije jasno neophodno.

Unatoč tome, dosadašnja opsežna iskustva stečena primjenom bupivakaina u opstetričkoj kirurgiji (pri zahvatima izvedenim na kraju trudnoće, odnosno u svrhu poroda), nisu pokazala fetotoksični učinak.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se levobupivakain ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Kao i kod bupivakaina, vjerojatno je da se levobupivakain u majčino mlijeko prenosi tek u neznatnim količinama. Stoga je nakon lokalnog anestetiziranja moguće dojenje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka (ili su ograničeni) na temelju kojih bi se mogao procijeniti utjecaj levobupivakaina na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levobupivakain može imati velik utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, odnosno rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne voze niti upravljaju strojevima sve do potpunog nestanka djelovanja anestezije i neposrednih učinaka operacije.

4.8. Nuspojave

Nuspojave levobupivakaina odgovaraju onima poznatima za skupinu lijekova kojoj pripada. Najčešće prijavljene nuspojave su hipotenzija, mučnina, anemija, povraćanje, omaglica, glavobolja, pireksija, proceduralna bol, bol u leđima i fetalni distresni sindrom kod primjene u opstetriciji (vidjeti niže prikazanu tablicu).

Nuspojave prijavljene spontano ili zabilježene u kliničkim ispitivanjima navedene su u sljedećoj tablici. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su prema učestalosti razvrstane na sljedeći način:
vrlo često ($\geq 1/10$)
često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)
rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Alergijske reakcije (u ozbiljnim slučajevima anafilaktički šok)
	Nepoznato	Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, glavobolja
	Nepoznato	Konvulzije, gubitak svijesti, somnolencija, sinkopa, parestezija, paraplegija, paraliza ¹
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamagljen vid, ptoza ² , mioza ² , enoftalmus ²
Srčani poremećaji	Nepoznato	AV blok, zastoj srca, ventrikularna tahiaritmija, tahikardija, bradikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija
	Nepoznato	Navale crvenila ²
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Nepoznato	Zastoj disanja, edem larinksa, apneja, kihanje
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Povraćanje
	Nepoznato	Oralna hipoestezija, gubitak kontrole sfinktera ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Angioedem, urtikarija, pruritus, hiperhidroza, anhidroza ² , eritem
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima
	Nepoznato	Trzanje mišića, mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Disfunkcija mjehura ¹
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	Često	Fetalni distresni sindrom

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Prijapizam ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Pireksija
Pretrage	Nepoznato	Smanjen minutni volumen srca, promjena u elektrokardiogramu
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Proceduralna bol

¹ Može biti znak ili simptom sindroma cauda equina (vidjeti tekst u nastavku dijela 4.8.)

² Može biti znak ili simptom prolaznog Hornerovog sindroma (vidjeti tekst u nastavku dijela 4.8.)

Nuspojave lokalnih anestetika amidnog tipa rijetko se pojavljuju, no mogu se javiti kao rezultat predoziranja ili nenamjernog intravaskularnog injiciranja i u tom slučaju mogu biti ozbiljna.

Prijavljena je i unakrsna osjetljivost unutar skupine lokalnih anestetika amidnog tipa (vidjeti dio 4.3).

Slučajna intratekalna injekcija lokalnih anestetika može prouzrokovati snažnu spinalnu anesteziju.

Kardiovaskularni učinci povezani su s depresijom provodnog sustava srca te smanjenjem podražljivosti i kontraktilnosti miokarda. Obično tim nuspojavama prethode teška toksičnost u središnjem živčanom sustavu, npr. konvulzije, ali se u rijetkim slučajevima srčani zastoj može pojaviti bez upozoravajućih učinaka središnjeg živčanog sustava.

Neurološka oštećenja su rijetka, ali dobro poznata posljedica regionalne i osobito epiduralne i spinalne anestezije. Mogu se pojaviti zbog neposredne ozljede kralježnične moždine ili spinalnih živaca, sindroma prednje spinalne arterije, ubrizgavanja nadražujuće tvari ili ubrizgavanja nesterilne otopine. U rijetkim slučajevima te promjene mogu biti trajne.

U vezi s primjenom levobupivakaina zabilježeni su slučajevi produljene slabosti ili poremećaja osjeta, od kojih su neki možda bili i trajni. Teško je utvrditi jesu li dugotrajni učinci posljedica toksičnosti lijeka ili neprepoznate traume tijekom operativnog zahvata ili drugih mehaničkih faktora, kao što su uvođenje katetera i rukovanje.

U vezi s primjenom levobupivakaina zabilježene su prijave sindroma cauda equina ili znakovi i simptomi moguće ozljede baze leđne moždine ili korijena spinalnih živaca (uključujući paresteziju, slabost ili paralizu donjih ekstremiteta, gubitak kontrole crijeva i/ili mjehura te prijapizam). Ovi događaji su bili teži, a u nekim se slučajevima nisu povukli, kada je levobupivakain bio primjenjivan duže od 24 sata (vidjeti dio 4.4).

Međutim, ne može se utvrditi jesu li ovi učinci posljedica djelovanja levobupivakaina, mehaničke traume leđne moždine ili korijena spinalnih živaca, ili nakupljanja krvi na bazi kralježnice.

Također su zabilježene prijave prolaznog Hornerovog sindroma (ptoza, mioza, enoftalmous, jednostrano znojenje i/ili navale crvenila) povezane s primjenom regionalnih anestetika, uključujući levobupivakain. Ove nuspojave nestaju s prekidom liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nenamjerno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetika može uzrokovati neposredne toksične reakcije. U slučaju predoziranja, maksimalne koncentracije u plazmi ne moraju se postići do 2 sata nakon primjene ovisno o mjestu injiciranja, pa znakovi toksičnosti mogu biti odgođeni, a učinci lijeka produženi.

Sistemske nuspojave koje su se pojavile nakon predoziranja ili nenamjernog intravaskularnog injiciranja lokalnih anestetika dugotrajna djelovanja obuhvaćaju i učinke u središnjem živčanom sustavu i kardiovaskularne učinke.

Učinci u središnjem živčanom sustavu

Konvulzije je potrebno odmah liječiti intravenskom primjenom tiopentona ili diazepamom titriranim po potrebi. Budući da tiopenton i diazepam također deprimiraju središnji živčani sustav, dišnu i srčanu funkciju, njihova primjena može prouzrokovati apneju.

Neuromuskularni blokatori smiju se primijeniti samo ako je liječnik u mogućnosti održavati prohodnost dišnog sustava i liječiti potpuno paraliziranog bolesnika.

Ako se ne suzbiju odmah, konvulzije praćene hipoksijom i hiperkarbijom uz depresiju miokarda zbog učinaka lokalnih anestetika na srce, mogu prouzrokovati srčane aritmije, ventrikularnu fibrilaciju i zastoj srca.

Kardiovaskularni učinci

Hipotenzija se sprječava ili ublažava prethodnim davanjem velikih količina tekućine i/ili primjenom vazopresora. Ako se pojavi, hipotenziju je potrebno liječiti intravenski kristaloidima ili koloidima i/ili postupnim povećanjima doze vazopresora, npr. efedrina u dozi od 5–10 mg. Sve druge uzroke hipotenzije također je potrebno brzo liječiti.

Ako se pojavi teška bradikardija, normalna srčana frekvencija uspostavlja se liječenjem atropinom u dozi od 0,3–1,0 mg.

Srčane aritmije liječe se prema potrebi, a ventrikularna fibrilacija se mora liječiti kardioverzijom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lokalni anestetici, amid
ATK oznaka: N01B B10

Levobupivakain je lokalni anestetik i analgetik dugotrajna djelovanja. Blokira provođenje u senzornim i motoričkim živcima, u velikoj mjeri putem interakcije s, o naponu ovisnim natrijevim kanalima na staničnoj membrani, ali blokira i kalijeve te kalcijeve kanale. Osim toga, levobupivakain ometa prijenos i provođenje podražaja u drugim tkivima, gdje su učinci na kardiovaskularni i središnji živčani sustav najvažniji za razvoj kliničkih nuspojava.

Doza levobupivakaina izražava se količinom baze, dok se doza racemata bupivakaina izražava količinom kloridne soli. Zbog toga je u otopini levobupivakaina približno 13% više djelatne tvari u usporedbi s bupivakainom. Pri istim nominalnim koncentracijama u kliničkim je ispitivanjima levobupivakainom postignut sličan klinički učinak kao s bupivakainom.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju na modelu blokade ulnarnog živca, levobupivakainom i bupivakainom postignut je jednak učinak.

Ograničeno je iskustvo o sigurnosti primjene levobupivakaina u periodu duljem od 24 sata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ispitivanjima u ljudi kinetika distribucije levobupivakaina nakon intravenske primjene uglavnom je jednaka kao kod bupivakaina. Koncentracija levobupivakaina u plazmi nakon terapijske primjene ovisna je o dozi i o načinu primjene jer apsorpcija u mnogome ovisi o prokrvljenosti tkiva na mjestu ubrizgavanja. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su nastup senzorne blokade dovoljne za kirurški zahvat 10–15 minuta nakon epiduralne primjene s vremenom do regresije u rasponu od 6 do 9 sati.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju nakon intravenske primjene 40 mg levobupivakaina, srednji poluvijek iznosio je otprilike 80 ± 22 minute, C_{\max} $1,4 \pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ i AUC 70 ± 27 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$.

Pri epiduralnoj primjeni doza od 75 mg (0,5%) i 112,5 mg (0,75%) i pri blokadi brahijalnog spleta dozama od 1 mg/kg (0,25%) i 2 mg/kg (0,5%), srednji C_{\max} i AUC (0–24 h) levobupivakaina bili su otprilike proporcionalni dozi. Nakon epiduralne primjene doze od 112,5 mg (0,75%) srednji C_{\max} i AUC iznosili su 0,58 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 3,56 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Distribucija

Vežanje levobupivakaina za proteine plazme u ljudi određeno je *in vitro* i pri koncentracijama 0,1 – 1,0 $\mu\text{g/ml}$ i iznosi > 97%.

Volumen distribucije nakon intravenske primjene iznosi 67 litara.

Biotransformacija

Nema relevantnih podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Levobupivakain se opsežno metabolizira tako da ga u mokraći i stolici nema u nepromijenjenom obliku. Glavni je metabolit 3-hidroksilevobupivakain koji se izlučuje mokraćom u obliku konjugata glukuronske kiseline i sulfatnih estera. U *in vitro* ispitivanjima utvrđeno je da se levobupivakain metabolizira posredstvom CYP3A4 izoforme u desbutil-levobupivakain, a posredstvom CYP1A2 izoforme u 3-hidroksilevobupivakain. Ta ispitivanja pokazuju da se levobupivakain i bupivakain metaboliziraju na sličan način.

Nema podataka o racemizaciji levobupivakaina *in vivo*.

Eliminacija

Nema podataka o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega. Levobupivakain se opsežno metabolizira i mokraćom se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku.

Srednji ukupni klirens iz plazme nakon intravenske infuzije levobupivakaina iznosi 39 litara/sat, a poluvijek u završnoj fazi je 1,3 h.

Nakon intravenske primjene ukupno 95% (srednja vrijednost) levobupivakaina izluči se kvantitativno mokraćom (71%) i stolicom (24%) u roku do 48 sati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju embrio-fetalne toksičnosti u štakora, pri sistemskom izlaganju koncentracijama kakve se koriste i pri kliničkoj primjeni, zabilježeni su povećana incidencija proširenja bubrežne zdjelice i

mokraćovoda, proširenje olfaktornog ventrikla i prekobrojna torako-lumbalna rebra. Nisu zabilježene malformacije koje bi se mogle pripisati liječenju levobupivakainom.

Levobupivakain nije bio genotoksičan u standardnim testovima mutagenosti i klastogenosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Levobupivakain se može taložiti ako se razrjeđuje s alkalnim otopinama te se ne smije miješati ili primjenjivati zajedno s injekcijama natrijevog bikarbonata.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: lijek treba odmah upotrijebiti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za Levobupivakain Kabi razrijeđen otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) do završne koncentracije od 0,625 mg/ml, odnosno 1,25 mg/ml je 30 dana na temperaturi od 2-8°C ili 20°C – 25°C.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni za Levobupivakain Kabi razrijeđen otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) do završne koncentracije od 0,625 mg/ml, odnosno 1,25 mg/ml,

- s 8,4 µg/ml klonidinkloridom, 50 µg/ml morfinsulfatom i 2-4 µg/ml fentanilcitratom je 30 dana na temperaturi od 2-8°C ili 20°C – 25°C.
- s sufentanilom dodanim u koncentraciji od 0,4 µg/ml je 30 dana na temperaturi od 2-8°C ili 7 dana na temperaturi od 20°C – 25°C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i ne smije biti duže od 24 sata na temperaturi od 2-8°C, osim ako je razrjeđivanje i miješanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenske ampule od 10 ml u sterilnim blister pakiranjima. Dostupan je u pakiranjima od 5, 10 ili 20 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Neupotrijebljenu otopinu potrebno je baciti.
Ne smije se upotrebljavati oštećeno pakiranje.

Prije uporabe otopinu/razrijeđenu otopinu potrebno je vizualno pregledati. Smiju se uporabiti samo bistrine otopine bez vidljivih čestica.

Potrebno je odabrati sterilni blister spremnik kada se zahtijeva sterilna površina ampule. Površina ampule nije sterilna kada je sterilni blister probušen.

Standardne otopine levobupivakaina razrjeđuju se otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%), u aseptičnim uvjetima.

Pokazano je da su klonidin 8,4 µg/ml, morfin 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml i sufentanil 0,4 µg/ml kompatibilni s levobupivakainom u otopini za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Za rok valjanosti razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-949355367

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.06.2014./22.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. travnja 2021.