

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Chirocaine 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2,5 mg levobupivakain som levobupivakainhydroklorid.
Varje ampull innehåller 25 mg i 10 ml.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,5 mg/ml natrium per ampull.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning
Klar färglös lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Kirurgisk anestesi

- Större ingrepp t ex epidural (inklusive kejsarsnitt), intratekal, perifer nervblockad.
- Mindre ingrepp t ex lokal infiltration, peribulbär blockad inom ögonkirurgi.

Smärtlindring

- Kontinuerlig epidural infusion, enstaka eller intermittenta epidurala bolusinjektioner för smärtlindring speciellt för postoperativ smärta eller förlossningssmärta.

Pediatrik population

Analgesi (ilioinguinala/iliohypogastriska blockader).

Inga data finns tillgänglig för pediatrik population < 6 månader.

4.2 Dosering och administreringssätt

Levobupivakain skall endast ges av eller under ledning av läkare med erforderlig utbildning och erfarenhet.

Tabellen nedan ger doseringsrekommendationer för de vanligaste blockaderna. För analgesi (t ex epidural administrering för smärtlindring) rekommenderas de lägre koncentrationerna och doserna. Då djupare eller längre anestesi krävs med tät motorisk blockad (t ex för epiduralanestesi eller anestesi vid ögonkirurgi) kan de högre koncentrationerna användas.

Försiktig aspiration före och under injektion rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion.

Det finns begränsad säkerhetsinformation för levobupivakainbehandling som överstiger 24 timmar. För att minimera riskerna för allvarliga neurologiska komplikationer ska patienten och durationen av levobupivakainadministreringen monitoreras noga (se avsnitt 4.4).

Aspirationen skall upprepas före och under administrering av en bolusdos, vilken skall injiceras långsamt och med stegvist ökande doser, med en hastighet av 7,5-30 mg/min, medan patientens allmäntillstånd noga observeras och verbal kontakt upprätthålls.

Om toxiska symtom inträffar skall injektionen omedelbart avbrytas.

Maximal dos

Maximal dos bestäms av patientens kroppsstorlek och fysiska status samt läkemedlets koncentration samt administreringsområde och administreringssätt. Blockadens insättande och duration varierar individuellt. Erfarenhet från kliniska studier visar att den sensoriska blockaden är tillräcklig för kirurgiskt ingrepp inom 10-15 minuter efter epidural administrering; regression har skett inom 6-9 timmar.

Rekommenderad maximal engångsdos är 150 mg. När längre motorisk och sensorisk blockad krävs vid förlängda ingrepp kan ytterligare doser behövas. Rekommenderad maximal dos under ett dygn är 400 mg. Vid postoperativ smärtlindring bör dosen inte överstiga 18,75 mg/timme.

Obstetrisk kirurgi

Vid kejsarsnitt skall högre koncentrationer än 5 mg/ml inte användas. (Se avsnitt 4.3). Rekommenderad maximal dos är 150 mg.

Då epidural infusion används för smärtlindring vid förlossning bör dosen inte överskrida 12,5 mg/timme.

Pediatrisk population

Rekommenderad maximaldos vid analgesi på barn (ilioinguinala/iliohypogastriska blockader) är 1,25 mg/kg/sida.

Den maximala dosen bör justeras efter patientens/barnets kroppsstorlek, kroppsbyggnad och fysiska status.

Erfarenhet saknas av levobupivakains effekt och säkerhet hos barn vid andra indikationer.

Särskilda patientgrupper

Svaga, äldre eller akut sjuka patienter skall ges reducerade doser av levobupivakain anpassade efter patientens fysiska status.

Vid behandling av postoperativ smärta skall dosen som givits under det kirurgiska ingreppet beaktas.

Uppgifter saknas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

DOSERINGSTABELL

	Koncentration (mg/ml) ¹	Dos	Motorblockad
<i>Kirurgisk anestesi:</i>			
Epidural (långsam) bolus ² vid kirurgi			
-Vuxna	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Måttlig till fullständig
Epidural långsam injektion ³ vid kejsarsnitt	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Måttlig till fullständig
Intratekal	5,0	3 ml (15 mg)	Måttlig till fullständig
Perifer nervblockad	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Måttlig till fullständig
Ilioinguinal/ Iliohypogastrisk blockad på barn <12 år ⁴	2,5 5,0	0,5 ml/kg/sida (1,25 mg/kg/sida) 0,25 ml/kg/sida (1,25 mg/kg/sida)	Ej relevant
Ögon (peribulbär blockad)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Måttlig till fullständig
Lokal infiltration -Vuxna	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	Ej relevant
<i>Smärtlindring⁵:</i>			
Vid förlossning (epidural bolus) ⁶	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Minimal till måttlig
Vid förlossning (epidural infusion)	1,25 ⁷	4-10 ml/timme (5-12,5 mg/timme)	Minimal till måttlig
<i>Postoperativ smärta</i>	1,25 ⁷	10-15 ml/timme (12,5-18,75 mg/timme)	Minimal till måttlig
	2,5 ⁷	5-7,5 ml/timme (12,5-18,75 mg/timme)	

¹ Levobupivakain injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning finns i koncentrationerna 2,5 mg/ml, 5,0 mg/ml och 7,5 mg/ml.

² Spridd under 5 minuter (se även text).

³ Given under 15-20 minuter.

⁴ Inga data finns tillgänglig för pediatrik population < 6 månader.

⁵ Vid fall då levobupivakain ges i kombination med andra substanser, t.ex. opiater för smärtlindring, bör levobupivakaindosen reduceras och användning av en lägre koncentration

(t.ex. 1,25 mg/ml) är att föredra.

⁶ Den kortaste rekommenderade intervallen mellan intermittenta injektioner är 15 minuter.

⁷ För information om spädning se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allmänna kontraindikationer relaterade till regional anestesi, oberoende av använt lokalanestetikum, bör beaktas.

Levobupivakain är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, lokalanestetika av amidtyp eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8).

Levobupivakain är kontraindicerat vid intravenös regional anestesi (Biers blockad).

Levobupivakain är kontraindicerat hos patienter med svår hypotoni såsom vid kardiogen eller hypovolemisk chock.

Levobupivakain är kontraindicerat vid paracervical blockad under förlossning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Alla typer av lokal och regional anestesi med levobupivakain skall utföras i välutrustade lokaler och administreras av personal med utbildning och erfarenhet av erforderlig teknik och som kan diagnostisera och behandla oönskade medicinska händelser som kan inträffa.

Levobupivakain kan orsaka akuta allergiska reaktioner, kardiovaskulära effekter och neurologisk skada (se avsnitt 4.8).

Levobupivakain skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion t ex allvarliga kardioarytmier (se avsnitt 4.3).

Efter marknadsföring har det rapporterats fall av kondrolys hos patienter som har fått post-operativa intraartikulära kontinuerliga infusioner av lokalanestetika. Majoriteten av fallen har involverat axelleden. På grund av flertal bidragande faktorer och inkonsekvens i litteraturen gällande verkningsmekanismen har inte kausalitet kunnat fastställas. Intraartikulära kontinuerliga infusioner är inte en godkänd indikation för levobupivakain.

Lokalanestesi via antingen intratekal eller epidural administrering i centrala nervsystemet hos patienter med redan existerande CNS-sjukdomar kan möjligen försämra några av dessa sjukdomstillstånd. Därför måste en klinisk bedömning genomföras när epidural- eller intratekal anestesi planeras för sådana patienter.

Epidural anestesi

Vid epidural administrering av levobupivakain skall koncentrerade lösningar (0,5 –0,75 %) administreras i stigande doser från 3 till 5 ml med tillräcklig tid mellan doserna för att toxiska reaktioner av oavsiktlig intravaskulär eller intratekal injektion skall kunna detekteras. Fall av allvarlig bradykardi, hypotoni och andningssvårigheter med hjärtstillestånd (i vissa fall

dödliga) har rapporterats i samband med lokalanestesi, inklusive levobupivakain. När en stor dos skall injiceras, t ex vid epidural blockad, rekommenderas en testdos av 3-5 ml lidokain med adrenalin. En icke uppmärksammas intravaskulär injektion kan upptäckas genom tillfällig stegring av puls och en oavsiktlig intratekal injektion kan upptäckas via tecken på spinal anestesi.

Aspiration skall också genomföras före och under varje extra injektion vid kontinuerlig (intermittent) katetertechnik. Det finns dock fortfarande risk för intravaskulär injektion även om aspirationen inte ger något blodutbyte.

I samband med administrering av epidural anestesi rekommenderas att en testdos ges initialt och utvärderas innan full dos ges.

Epidural anestesi med lokalanestetika kan väntas leda till hypotoni och bradykardi. Alla patienter skall ha en säkerställd intravenös infartsväg. Lämpliga infusionsvätskor, blodtryckshöjande medel, anestetika med antikonvulsiva egenskaper, muskelavslappnande medel och atropin, återupplivningsutrustning och kompetent personal skall finnas tillgänglig (se avsnitt 4.9).

Epidural analgesi

Cauda equina-syndrom samt händelser som tyder på neurotoxicitet (se avsnitt 4.8) har rapporterats vid epidural analgesi vilket tyder på ett temporalt samband med användning av levobupivakain under 24 timmar eller mer. Dessa händelser var mer allvarliga och ledde i vissa fall till permanenta skador då levobupivakain administrerades i mer än 24 timmar. Infusion med levobupivakain som överstiger 24 timmar bör därför övervägas noggrant och enbart användas då nyttan för patienten överstiger risken.

För att undvika intravaskulär eller intratekal injektion är det viktigt att aspiration av blod och cerebrospinalvätska (där det är lämpligt) görs innan injektion av något lokalanestetika. Detta gäller både innan den första dosen och alla efterföljande doser. En negativ aspiration garanterar dock inte oavsiktlig intravaskulär eller intratekal injektion. Levobupivakain ska användas med försiktighet hos patienter som får andra lokalanestetika eller preparat som strukturellt liknar lokalanestetika av amidtyp, då de toxiska effekterna av dessa är additiva.

Större regional nervblockad

Patienten skall ha i.v. vätska via liggkateter (kvarkateter) för att säkra fungerande intravenös tillförsel. Minsta dos lokalanestetika som resulterar i effektiv anestesi skall ges för att undvika höga plasmanivåer och allvarliga biverkningar. Snabb injektion av stora volymer lösningar med lokalanestetika skall undvikas och uppdelade (ökande) doser skall om möjligt användas.

Användning i huvud- och nackområde

Små doser lokalanestetika som injiceras i huvud- och nackområde, inkluderande retrobulbär-, dental- och stellatum-blockad, kan ge biverkningar liknande systemisk toxicitet som observerats vid oavsiktliga intravaskulära injektioner av större doser. Injektionsförfarandet erfordrar största möjliga försiktighet/noggrannhet. Reaktionen kan bero på intraarteriell injektion av lokalanestetika med tillbakagående flöde till cerebral cirkulation. De kan också bero på punktering av duralskidan av optikusnerven vid retrobulbär blockad med diffusion av lokalanestetika längs det subdurala utrymmet till mitthjärnan. Patienter som får nämnda blockader skall ha konstant övervakning och deras cirkulation och respiration skall följas.

Utrustning för återupplivning och personal för behandling av biverkningar skall omedelbart finnas tillgängliga.

Användning vid ögonkirurgi

Läkare som utför retrobulbär blockad skall vara medvetna om att andningsstillestånd efter injektion av lokalanestetika har rapporterats. Före retrobulbär blockad, liksom vid alla andra regionala blockader, skall det säkerställas att det finns omedelbar tillgång till utrustning, läkemedel och personal för att ta hand om andningsstillestånd eller depression, krampanfall samt hjärtstimulering eller depression. Liksom vid all annan anestesi skall patienter efter ögonblockad kontinuerligt övervakas med avseende på nämnda biverkningar.

Särskilda patientgrupper

Svaga, äldre eller akut sjuka patienter: levobupivakain skall användas med försiktighet till svaga, äldre eller akut sjuka patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion: Eftersom levobupivakain metaboliseras i levern skall det användas med försiktighet hos patienter med leversjukdom eller med nedsatt genomblödning av levern, t ex alkoholister och patienter med levercirros (se avsnitt 5.2).

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg/ml natrium per infusionspåse eller ampull vilket bör observeras för patienter på kontrollerad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier indikerar att CYP3A4 isoformen och CYP1A2 isoformen (av cytokrom P450) medierar metabolismen av levobupivakain. Inga kliniska studier har utförts, men det är troligt att levobupivakain metabolismen kan påverkas av CYP3A4 hämmare, t ex ketokonazol och CYP1A2 hämmare, t ex metylxantiner.

Levobupivakain skall användas med försiktighet till patienter som behandlas med antiarytmika med lokalbedövande effekt, t ex mexilitin eller antiarytmika klass III, eftersom de toxiska effekterna kan förstärkas.

Kliniska studier för att utvärdera levobupivakain i kombination med adrenalin har inte slutförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Levobupivakain är kontraindicerat vid obstetrisk paracervikal blockad. Paracervikal blockad kan enligt erfarenheter av bupivakain ge upphov till fetal bradykardi (se avsnitt 4.3).

Den kliniska erfarenheten från användning av levobupivakain under första trimestern är begränsad. Djurstudier med levobupivakain tyder ej på teratogen effekt men har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringsnivåer motsvarande dem vid kliniskt bruk

(se avsnitt 5.3). Betydelsen av dessa data för människa är ej känd. Levobupivakain skall inte användas under tidig graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Emellertid är idag den kliniska erfarenheten av bupivakain vid obstetrisk kirurgi (vid fullgången graviditet eller vid förlossning) omfattande och har inte visat toxisk effekt på fostret.

Amning

Det är okänt om levobupivakain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

Liksom för bupivakain är det dock troligt att levobupivakain endast överförs i begränsad omfattning. Det kan därför vara möjligt att amma efter lokalanestesi.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levobupivakain kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter skall varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills alla effekter av bedövningen och omedelbara effekter av kirurgin har avklingat.

4.8 Biverkningar

Levobupivakain har biverkningar som överensstämmer med vad som är känt för läkemedelsgruppen. Vanligast rapporterade biverkningar är hypotension, illamående, anemi, kräkningar, yrsel, huvudvärk, feber, smärta under operation, nacksmärta och fostersmärta vid obstetrisk användning (se nedanstående tabell).

Biverkningar, antingen rapporterade spontant eller observerade vid kliniska studier, visas i följande tabell. Inom varje organklass redovisas biverkningarna enligt följande frekvensrubriker: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan ej beräknas utifrån tillgängliga data).

Organklass	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Anemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner (i allvarliga fall anafylaktisk chock) Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Yrsel Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Krampanfall Medvetlöshet Sömnighet Synkope Parestesi Paraplegi Paralys ¹
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn Ptos ² Mios ²

Organklass	Frekvens	Biverkan
		Enoftalmus ²
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block Hjärtstillestånd Ventrikulär takyarytmi Takykardi Bradykardi
Blodkär	Mycket vanlig	Hypotension
	Ingen känd frekvens	Rodnad ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Andningsstillestånd Laryngealt ödem Apné Nysning
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Illamående
	Vanlig	Kräkningar
	Ingen känd frekvens	Oral hypestesi Förlust av sfinkterkontroll ¹
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Angioödem Urtikaria Klåda Hyperhidros Anhidros ² Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanlig	Ryggsmärta
	Ingen känd frekvens	Muskelryckning Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Dysfunktionell urinblåsa ¹
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Vanlig	Fostersmärter
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Priapism ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Feber
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Minskad hjärtminutvolym Förändrat elektrokardiogram
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanlig	Postoperativ smärta

¹ Detta kan vara tecken eller symtom på cauda equina-syndrom (se ytterligare information i avsnitt 4.8 nedan).

² Detta kan vara tecken eller symtom på övergående Horner's syndrom (se ytterligare information i avsnitt 4.8 nedan).

Biverkningar av lokalanestetika av amidtyp är sällsynta men kan uppstå som ett resultat av överdosering eller oavsiktlig intravaskulär injektion och kan vara allvarliga.

Korssensitivitet inom gruppen lokalanestetika av amidtyp har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Oavsiktlig intratekal injektion av lokalanestetika kan leda till mycket hög spinal anestesinivå.

Kardiovaskulära effekter är relaterade till dämpning av hjärtats retledningssystem och reduktion i myokardiell retraktibilitet och kontraktilitet. Dessa föregås vanligen av betydande CNS-toxicitet, dvs. krampanfall, men i sällsynta fall kan hjärtstillestånd inträffa utan prodromala CNS-effekter.

Neurologiska skador är en sällsynt men väl dokumenterad följd av regional och speciellt epidural och spinal anestesi. De kan orsakas av en direkt skada på ryggmärgen eller spinalnerver, arteria spinalis anterior syndrom, injektion av ett irriterande ämne eller injektion av en icke-steril lösning. I sällsynta fall kan dessa bli bestående.

I samband med levobupivakainbehandling har långvarig svaghet eller känselstörningar rapporterats. I vissa fall har dessa varit bestående. Det är svårt att avgöra om den långvariga effekten var en följd av läkemedelstoxicitet eller av okänt trauma under operation eller andra mekaniska faktorer t ex insättning eller manipulation av kateter.

Fall av cauda equina-syndrom eller tecken och symtom på potentiell skada av den nedre delen av ryggmärgen eller nervrötterna (inklusive svaghet, parestesi eller paralytisk av de nedre extremiteterna, förlust av tarm- och/eller blåskontroll och priapism) har rapporterats i samband med administrering av levobupivakain. Dessa händelser var mer allvarliga och ledde i vissa fall till permanenta skador då levobupivakain administrerades i mer än 24 timmar (se avsnitt 4.4). Det kan dock inte fastställas om dessa händelser beror på levobupivakains effekt, mekanisk trauma på ryggmärgen eller dess nervrötter eller ansamling av blod i den nedre delen av ryggen.

Det har också rapporterats om övergående Horners syndrom (ptos, mios, enoftalmus, ensidig svettning och/eller rodnad) i samband med användning av regional anestesi, inklusive levobupivakain. Denna effekt försvinner vid utsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Oavsiktlig intravaskulär injektion av lokalanestetika kan orsaka omedelbara toxiska reaktioner. Vid överdosering kan det ta 2 timmar innan maximal plasmakoncentration uppnås beroende på var injektionen görs och därmed kan tecken på toxicitet fördröjas. Läkemedlets effekt kan vara förlängd.

Systemreaktioner som rapporterats efter överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion med långverkande lokalanestetika omfattar både centralnervösa och kardiovaskulära effekter.

Effekter på centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall måste behandlas omedelbart med intravenöst tiopental eller diazepam, titrerat efter behov. Tiopental och diazepam har också en dämpande effekt på det centrala nervsystemet, respirations- och hjärtfunktioner. Användandet kan därför resultera i apné. Muskelrelaxantia får endast ges av anestesilogiskt utbildad personal, väl förtrogen med att upprätthålla fria luftvägar och sköta en helt muskelrelaxerad patient.

Vid krampanfall med efterföljande hypoxi och hyperkapni samt myokarddepression till följd av läkemedlets effekt på hjärtat, måste omedelbara åtgärder vidtas. Annars kan hjärtarytmi, kammarflimmer eller hjärtstillestånd uppstå.

Kardiovaskulära effekter

Hypotoni kan förebyggas eller dämpas genom profylaktisk behandling med vätsketillförsel och/eller behandling med blodtryckshöjande medel. Blodtrycksfall skall behandlas med intravenösa infusionsvätskor eller plasmaexpanders och/eller stegvist ökande doser av blodtryckshöjande medel t ex efedrin 5-10 mg. Andra samtidiga orsaker till hypotoni bör snabbt behandlas.

Om svår bradykardi inträffar, brukar behandling med 0,3- 1,0 mg atropin vanligtvis återställa hjärtfrekvensen till en acceptabel nivå.

Hjärtarytmi skall behandlas enligt vedertagen praxis och kammarflimmer skall behandlas med elkonvertering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider ATC-kod: N01BB10

Levobupivakain är ett långverkande lokalanestetikum och analgetikum. Preparatet blockerar impulsledningen i sensoriska och motoriska nerver i huvudsak genom att interagera med spänningsskänsliga natriumkanaler i cellmembranet, men även kalium och kalciumkanaler blockeras. Dessutom påverkar levobupivakain impulsledningen och överledningen i andra vävnader, där effekter på de kardiovaskulära och centralnervösa systemen är viktigast när det gäller förekomsten av kliniska biverkningar.

Dosen levobupivakain anges som mängden levobupivakainbas medan racematet bupivakain anges i form av hydrokloridsalt. På så sätt innehåller levobupivakainlösningen ca 13 % mer av den aktiva substansen jämfört med bupivakain. I kliniska studier med samma nominella koncentrationer visade levobupivakain liknande kliniska effekter som bupivakain.

I en klinisk farmakologisk studie, där man använde en ulnar nervblockadmodell var levobupivakain ekvipotent med bupivakain.

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid behandling med levobupivakain som överstiger 24 timmar.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Levobupivakains plasmakoncentration efter administrering av terapeutiska doser beror på dos och administreringsställe, då absorptionen från administreringsstället påverkas av vävnadens genomblödning. Erfarenhet från kliniska studier visar att den sensoriska blockaden är tillräcklig för kirurgiskt ingrepp inom 10-15 minuter efter epidural administrering. Regression har skett inom 6-9 timmar.

Distribution

I humanstudier är levobupivakains kinetik efter intravenös administrering liknande den för bupivakain.

Levobupivakains plasmaproteinbindning hos människa utvärderades *in vitro* och var >97 % vid koncentrationer mellan 0,1 och 1,0 mikrogram/ml. Distributionsvolymen efter intravenös administrering var 67 liter.

Biotransformation

Levobupivakain metaboliseras fullständigt. Oförändrat levobupivakain kan inte mätas i urin eller faeces. 3-hydroxilevobupivakain, en viktig levobupivakainmetabolit, utsöndras i urin som konjugat av glukuronsyra och sulfat.

In vitro-studier har visat att isoformerna av CYP3A4 och CYP1A2 medierar metabolismen av levobupivakain till desbutyl- levobupivakain respektive 3-hydroxilevobupivakain. Dessa studier tyder på att levobupivakain och bupivakain har liknande metabolism.

Det finns inga tecken på att levobupivakain racemiseras *in vivo*.

Elimination

Efter intravenös administrering återfanns ca 95 % av den tillförda dosen inom 48 timmar, 71 % i urin och 24 % i faeces.

Efter intravenös infusion av levobupivakain var medelvärde för totalt plasmaclearance och terminal halveringstid 39 liter/timme respektive 1,3 timmar.

I en klinisk farmakologisk studie, där 40 mg levobupivakain gavs intravenöst, var halveringstiden cirka 80 ± 22 minuter, $C_{\max}$ $1,4 \pm 0,2$ µg/ml och AUC 70 ± 27 µg·min/ml.

Linearitet

De genomsnittliga värdena för $C_{\max}$ och AUC (0-24 h) för levobupivakain var ungefär dosproportionerliga efter en epidural administrering av 75 mg (0,5%) och 112,5 mg (0,75%) samt efter doser om 1 mg/kg (0,25%) och 2 mg/kg (0,5%) som givits vid *plexus brachialis* blockad. Efter en epidural administrering av 112,5 mg (0,75%) var $C_{\max}$ - och AUC-värdena i genomsnitt 0,81 µg/ml respektive 4,93 µg·timme/ml.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns inga relevanta data från patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Det finns inga data från patienter med nedsatt njurfunktion. Levobupivakain metaboliseras i hög grad och oförändrad levobupivakain utsöndras inte i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en embryo/fostertoxicitetsstudie på råttor observerades ökad frekvens av förstorat njurbäcken, dilaterade uretärer, olfaktorisk ventrikeldilatation och extra revben (torakolumbärt) vid systemexponeringar jämförbara med dem som erhållits vid klinisk användning.

Inga behandlingsrelaterade missbildningar sågs.

Levobupivakain hade ej någon genotoxisk effekt i en serie tester för mutagenicitet och klastogenicitet. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid

Saltsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Levobupivakain kan orsaka fällningar om det späds med alkaliska lösningar och ska därför inte spädas med eller ges samtidigt med injektioner av natriumbikarbonat. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i förpackning för försäljning: 3 år.

Hållbarhet efter att förpackningen öppnats: Lösningen ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med natriumklorid 0,9 %:

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att levobupivakain efter spädning med natriumkloridlösning 0,9 % kan förvaras i 7 dagar vid 20-22 °C. Efter spädning med klonidin, morfin eller fentanyl kan produkten förvaras 40 timmar vid 20 - 22 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Polypropylenampuller erfordrar ej särskild förvaring.

För förvaringsanvisningar av färdigberett läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Chirocaine tillhandahålls i två olika typer av förpackningar:

10ml polypropylenampull. Förpackningar med 5,10 och 20 ampuller.

10ml polypropylenampull. Sterila blisterförpackningar med 5, 10 och 20 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning kasseras.

Lösningarna/spädningarna skall okulärbesiktigas före användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar skall användas.

Sterila blisterförpackningar skall väljas när en steril ampull erfordras. Ampullen är inte steril om skyddsomslaget är perforerat.

Spädningar av levobupivakain standardlösning skall med aseptisk teknik utföras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Lösningar av levobupivacain i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) är blandbar med klonidin 8,4 mikrogram/ml, morfin 0,05 mg/ml och fentanyl 4 mikrogram/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie AB
Hagaplan 4
113 68 Stockholm
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14127

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 1998-12-18

Datum för förnyat godkännande: 2013-12-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-31