PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ml innehåller 2,5 mg levobupivakain som levobupivakainhydroklorid.
1 ampull om 10 ml lösning innehåller 25 mg levobupivakain.

Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
1 ml innehåller 5 mg levobupivakain som levobupivakainhydroklorid.
1 ampull om 10 ml lösning innehåller 50 mg levobupivakain.

Hjälpämnen med känd effekt
Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml: 1 ml lösning innehåller cirka 3,3 mg natrium, vilket motsvarar 33 mg natrium per 10 ml ampull.

Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml: 1 ml lösning innehåller cirka 3,1 mg natrium, vilket motsvarar 31 mg natrium per 10 ml ampull.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Steril, klar, färglös isoton lösning, pH 4,0–6,0.
Osmolalitet 267–310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

Kirurgisk anestesi

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

Smärtlindring

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

Barn (< 12 år)

Analgesi (ilioinguinala/iliohypogastriska blockader).

4.2 Dosering och administreringssätt

Levobupivakain ska endast ges av eller under överinseende av läkare med erforderlig utbildning och erfarenhet.

Dosering
Tabellen nedan ger doseringsrekommendationer för de vanligaste blockaderna. För analgesi (t.ex. epiduraladministrering 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 svåra neurologiska komplikationer ska patienten och durationen av administreringen av levobupivakain övervakas noga (se avsnitt 4.4).

Maximal dos

Maximal dos bestäms av patientens/barnets kroppsstorlek, kroppssammansättning och fysiska status tillsammans med 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 epiduraladministrering med regression 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 24 timmar är 400 mg. Vid postoperativ smärtlindring bör dosen inte överstiga 18,75 mg/timme.

Obstetrisk kirurgi

Vid kejsarsnitt ska högre koncentrationer än 5,0 mg/ml inte användas (se avsnitt 4.3).
Rekommenderad maximal dos är 150 mg.

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

Pediatrisk population

Rekommenderad maximal dos vid analgesi på barn (ilioinguinala/iliohypogastriska blockader) är 1,25 mg/kg/sida.
Den maximala dosen bör justeras efter patientens/barnets kroppsstorlek, kroppssammansättning och fysiska status.

Säkerhet och effekt för levobupivakain hos barn vid andra indikationer har inte fastställts.

Särskilda populationer

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

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

Det finns inga relevanta data för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Doseringstabell

Vuxna och ungdomar (≥ 12 år)

	Koncentration (mg/ml)[1]	Dos	Motorblockad
Kirurgisk anestesi			
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
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
Smärtlindring[4]			
Vid förlossning (epidural bolus[5])	2,5	6–10 ml (15–25 mg)	Minimal till måttlig
Vid förlossning (epiduralinfusion)	1,25[6]	4–10 ml/timme (5–12,5 mg/timme)	Minimal till måttlig
Postoperativ smärta	1,25[6]	10–15 ml/timme (12,5–18,75 mg/timme)	Minimal till måttlig
	2,5	5–7,5 ml/timme (12,5–18,75 mg/timme)	Minimal till måttlig

[1] Levobupivakain injektions-/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] Vid fall då levobupivakain ges i kombination med andra substanser, t.ex. opiater för smärtlindring, ska levobupivakaindosen reduceras och användning av en lägre koncentration (t.ex. 1,25 mg/ml) är att föredra.
[5] Den kortaste rekommenderade intervallen mellan intermittenta injektioner är 15 minuter.
[6] För information om spädning, se avsnitt 6.6.

Pediatrisk population (< 12 år)

	Koncentration (mg/ml)[1]	Dos	Motorblockad
Ilioinguinal/ iliohypogastriska blockader på barn < 12 år	2,5	0,5 ml/kg/sida (1,25 mg/kg/sida)	Måttlig till fullständig
	5,0	0,25 ml/kg/sida (1,25 mg/kg/sida)	Ej relevant

Administreringssätt
Aspirationen ska upprepas före och under administrering av en bolusdos som ska 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 uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Levobupivakain är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot levobupivakain, lokalanestetika av amidtyp eller något av hjälpämnena (se avsnitt 4.8).

Levobupivakain är kontraindicerat vid intravenös regionalanestesi (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 regionalanestesi med levobupivakain ska utföras i välutrustade lokaler och administreras av personal med utbildning och erfarenhet av sådan anestesiteknik som behövs och som kan diagnostisera och behandla oönskade medicinska händelser som kan uppstå.

Levobupivakain kan orsaka akuta allergiska reaktioner, kardiovaskulära effekter och neurologisk skada (se avsnitt 4.8).
Levobupivakain ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion t.ex. allvarliga kardioarytmier (se avsnitt 4.3).

Efter godkännandet för försäljning har det rapporterats fall av kondrolys hos patienter som har fått postoperativa intraartikulära kontinuerliga infusioner av lokalanestetika. Majoriteten av fallen har innefattat 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 klinisk bedömning genomföras när epidural- eller intratekal anestesi planeras för sådana patienter.

Epiduralanestesi

Vid epiduraladministrering av levobupivakain ska koncentrerade lösningar (0,5–0,75 %) administreras i stigande doser från 3 ml till 5 ml med tillräcklig tid mellan doserna för att toxiska reaktioner av oavsiktlig intravaskulär eller intratekal injektion ska kunna detekteras. Fall av svår bradykardi, hypotoni och andningssvårigheter med hjärtstillestånd (i vissa fall dödliga) har rapporterats i samband med lokalanestesi, inklusive levobupivakain. När en stor dos ska injiceras, t.ex. vid epidural blockad, rekommenderas en testdos av 3–5 ml lidokain med adrenalin. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan upptäckas genom tillfällig stegring av puls och en oavsiktlig intratekal injektion kan upptäckas via tecken på spinalblockad.

Aspiration ska också genomföras före och under varje extra injektion vid kontinuerlig (intermittent) kateterteknik. Det finns dock fortfarande risk för intravaskulär injektion även om aspirationen inte ger något blodutbyte. I samband med administrering av epiduralanestesi rekommenderas att en testdos ges initialt och utvärderas innan full dos ges.

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

Epidural analgesi

Efter godkännande för försäljning har cauda equina-syndrom samt händelser som tyder på neurotoxicitet (se avsnitt 4.8) rapporterats vid epidural analgesi, vilket tyder på ett temporalt samband med användning av levobupivakain under 24 timmar eller mer. Dessa händelser var svårare och ledde i vissa fall till permanenta skador då levobupivakain administrerades i mer än 24 timmar. Infusion med levobupivakain som överstiger 24 timmar ska 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 ska ha i.v. vätska via kvarkateter för att säkra fungerande intravenös tillförsel. Minsta dos lokalanestetika som resulterar i effektiv anestesi ska ges för att undvika höga plasmanivåer och allvarliga biverkningar. Snabb injektion av stora volymer lösningar med lokalanestetika ska undvikas och uppdelade (ökande) doser ska om möjligt användas.

Användning i huvud- och nackområde

Små doser lokalanestetika som injiceras i huvud- och nackområde, inkluderande retrobulbär och dental blockad samt stellatumblockad, kan ge biverkningar liknande systemisk toxicitet som observerats vid oavsiktliga intravaskulära injektioner av större doser. Injektionsförfarandet kräver största möjliga försiktighet/noggrannhet. Reaktioner 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 ska ha konstant övervakning och deras cirkulation och respiration ska följas. Utrustning för återupplivning och personal för behandling av biverkningar ska omedelbart finnas tillgängliga.

Användning vid ögonkirurgi

Läkare som utför retrobulbär blockad ska vara medvetna om att andningsstillestånd efter injektion av lokalanestetika har rapporterats. Före retrobulbär blockad, liksom vid alla andra regionala blockader, ska 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 ska patienter efter ögonblockad kontinuerligt övervakas med avseende på nämnda biverkningar.

Särskilda populationer

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

Nedsatt leverfunktion: Eftersom levobupivakain metaboliseras i levern ska 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 cirka 3,3 mg natrium per ml (33 mg natrium per ampull) för Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml och cirka 3,1 mg natrium per ml (31 mg natrium per ampull) för Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml vilket bör observeras hos patienter på kontrollerad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Levobupivakain ska 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 erfarenhet av bupivakain ge upphov till fetal bradykardi (se avsnitt 4.3).

Det finns inga kliniska data för exponering av levobupivakain under första trimestern vid graviditet. Djurstudier med levobupivakain tyder ej på teratogen effekt men har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringsnivåer motsvarande dem vid kliniskt bruk (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Levobupivakain ska därför 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 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.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

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 ska varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills alla effekter av anestesin 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 hypotoni, illamående, anemi, kräkningar, yrsel, huvudvärk, feber, smärta under operation, ryggsmärta och fosternöd 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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), ingen känd frekvens (kan ej beräknas utifrån tillgängliga data).

Organklass	**Frekvens**	**Biverkning**
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Anemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner (vid allvarliga fall anafylaktisk chock)
	Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Yrsel
	Vanlig	Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Krampanfall
	Ingen känd frekvens	Medvetslöshet
	Ingen känd frekvens	Sömnighet
	Ingen känd frekvens	Synkope
	Ingen känd frekvens	Parestesi
	Ingen känd frekvens	Paraplegi
	Ingen känd frekvens	Paralys[1]
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn
	Ingen känd frekvens	Ptos[2]
	Ingen känd frekvens	Mios[2]
	Ingen känd frekvens	Enoftalmus[2]
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd
	Ingen känd frekvens	Ventrikulär takyarytmi
	Ingen känd frekvens	Takykardi
	Ingen känd frekvens	Bradykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	Hypotoni
	Ingen känd frekvens	Rodnad[2]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Andningsstillestånd
	Ingen känd frekvens	Laryngealt ödem
	Ingen känd frekvens	Apné
	Ingen känd frekvens	Nysning
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Illamående
	Vanlig	Kräkningar
	Ingen känd frekvens	Oral hypestesi
	Ingen känd frekvens	Förlust av sfinkterkontroll[1]
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Angioödem
	Ingen känd frekvens	Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Klåda
	Ingen känd frekvens	Hyperhidros
	Ingen känd frekvens	Anhidros[2]
	Ingen känd frekvens	Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanlig	Ryggsmärta
	Ingen känd frekvens	Muskelryckning
	Ingen känd frekvens	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Dysfunktionell urinblåsa

Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Vanlig	Fosternöd
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Priapism[1]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Feber
Undersökningar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Minskad hjärtminutvolym Förändrat elektrokardiogram
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanlig	Smärta under operation

[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 Horners 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 spinalanestesinivå.

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

Neurologiska skador är en sällsynt men väl dokumenterad följd av regional- och speciellt epidural- och spinalanestesi. De kan orsakas av en direkt skada på ryggmärgen eller spinalnerver, främre ryggartärsyndrom, 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 parestesi, svaghet eller paralys av de nedre extremiteterna, förlust av tarm- och/eller blåskontroll och priapism) har rapporterats i samband med administrering av levobupivakain. Dessa biverkningar var svårare 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 biverkningar beror på effekten av levobupivakain, mekaniskt 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 regionalanestesi, inklusive levobupivakain. Denna effekt försvinner vid utsättning av behandling.

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 via

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

4.9 Överdosering

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 effekter på centrala nervsystemet och kardiovaskulära effekter.

Effekter på centrala 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. Användningen av dessa kan därför resultera i apné. Muskelrelaxantia får endast ges av personal som är 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 lokalanestesins 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. Hypotoni ska behandlas med intravenösa kristalloida lösningar eller kolloider 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 uppstår, brukar behandling med 0,3–1,0 mg atropin vanligtvis återställa hjärtfrekvensen till en acceptabel nivå.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider. ATC-kod: N01B B10.

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

Dosen levobupivakain anges som bas, medan racematet bupivakain anges i form av hydrokloridsalt. På så sätt innehåller levobupivakainlösningen cirka 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 egenskaper

I humanstudier är levobupivakains distributionskinetik efter intravenös administrering liknande den för bupivakain. Levobupivakains plasmakoncentration efter administrering av terapeutiska doser beror på dos och administreringsväg, då absorptionen från administreringsstället påverkas av vävnadens genomblödning.

Det finns inga relevanta data för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).
Det finns inga data från patienter med nedsatt njurfunktion. Levobupivakain metaboliseras i stor utsträckning och oförändrat levobupivakain utsöndras inte i urinen.

Levobupivakains plasmaproteinbindning hos människa utvärderades *in vitro* och var > 97 % vid koncentrationer mellan 0,1 mikrogram/ml och 1,0 mikrogram/ml.

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

De genomsnittliga värdena för C_{max} och AUC (0–24 h) för levobupivakain var ungefär dosproportionerliga efter epiduraladministrering 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 epiduraladministrering av 112,5 mg (0,75 %) var C_{max}- och AUC-värdena i genomsnitt 0,58 mikrogram/ml respektive 3,56 mikrogram·h/ml.

Efter intravenös infusion av levobupivakain var det genomsnittliga värdet för totalt plasmaclearance och terminal halveringstid 39 liter/timme respektive 1,3 timmar. Distributionsvolymen efter intravenös administrering var 67 liter.

Levobupivakain metaboliseras i stor utsträckning. Oförändrat levobupivakain kan inte påvisas i urin eller faeces. 3-hydroxilevobupivakain, en viktig levobupivakainmetabolit, utsöndras i urin som konjugat av glukuronsyra och sulfatestrar. *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.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en embryo-/fostertoxicitetsstudie studie på råtta 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 inte 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 (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
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: 3 år.

Hållbarhet efter att förpackningen öppnats: lösningen ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %): kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 7 dagar vid 20–22 °C.
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning med klonidin, morfin eller fentanyl har påvisats i 40 timmar vid 20–22 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml genomskinliga polypropenampuller i sterilt plastomslag. Förpackning med 10 ampuller.

Varje styrka är märkt med en specifik färg, både på den inre och yttre förpackningen:
Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml är märkt med grön färg.
Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml är märkt med blå färg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen innehåller inte konserveringsmedel och är endast för engångsbruk.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas.
Autoklavera inte ampullen på nytt: när en steril utsida krävs ska en ampull med intakt omslag användas.
Polypropenampullerna är speciellt utformade för att passa sprutor med Luer Lock- och Luer fit-koppling.

Spädningar av standardlösningar av levobupivakain ska göras med aseptisk teknik med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Levobupivakain i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning är kompatibel med klonidin 8,4 mikrogram/ml, morfin 0,05 mg/ml och fentanyl 4 mikrogram/ml.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg/ml: 64617
5 mg/ml: 64618

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-10-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-26