

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Chirocaine 2,5 mg/ml injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Chirocaine 5 mg/ml injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
Chirocaine 7,5 mg/ml injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää levobupivakaiinihydrokloridia vastaten joko 2,5 mg, 5 mg tai 7,5 mg levobupivakaiinia. Yhdessä ampullissa on joko 25 mg, 50 mg tai 75 mg levobupivakaiinia 10 ml:ssa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 3,5 mg/ml natriumia ampullia kohden  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten.  
Kirkas, väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset

##### *Leikkausanestesia*

- Suuret leikkaukset, esim. epiduraalipuudutus (2,5 mg/ml ja 5 mg/ml: mukaan lukien keisarileikkaus), intratekaalinen puudutus, perifeerinen johtopuudutus.
- Pienet leikkaukset, esim. paikallinen infiltraatio, peribulbaaripuudutus silmäkirurgiassa.

##### *Kivunlievitys*

- Jatkuva epiduraali-infuusio, yhden tai useamman epiduraalisen boluksen antaminen kivunlievitystarkoituksessa, etenkin leikkauksenjälkeisiin kipuihin tai synnytyskipuihin.

##### Pediatriset potilaat

Analgesia (ilioingvinaalinen/iliohypogastrinen salpaus).

Tietoja ei ole saatavilla alle 6 kuukauden ikäisiltä pediatrisilta potilailta.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Levobupivakaiini on tarkoitettu ainoastaan tarvittavan koulutuksen ja kokemuksen omaavien lääkäreiden käyttöön tai heidän valvonnassaan tapahtuvaan käyttöön.

Alla olevassa taulukossa on annostusohjeet yleisimmin käytetyissä puudutuksissa.

Analgesiaan (esim. epiduraalipuudutuksen antaminen kiputilojen hoidossa) suositellaan pienempää pitoisuutta ja annosta. Jos tarvitaan syvempää tai pitkäaikaisempaa anestesiaa syvän motorisen salpauksen yhteydessä (esim. epiduraalianestesiassa tai peribulbaaripuudutuksessa) voidaan käyttää suurempia pitoisuuksia. Ennen injektiota ja sen aikana suositellaan huolellista aspiraatiota, jotta vältettäisiin intravaskulaarinen injektio.

Yhtäjaksoisesta yli 24 tunnin levobupivakaiinihoidosta on saatavilla rajallisesti turvallisuustietoa. Vakavien neurologisten komplikaatioiden riskin minimoimiseksi, potilasta ja levobupivakaiinin annon kestoa tulee seurata (ks. kohta 4.4).

Aspiointi tulisi toistaa ennen bolusannoksen antamista ja sen aikana, ja annos tulisi injisoida hitaasti tai vähitellen suurennettavina annoksina nopeudella 7,5–30 mg/min samalla kun potilaan vitaalitoimintoja tarkkaillaan ja ylläpidetään puhekontaktia.

Jos myrkytysoireita esiintyy, on injektio keskeytettävä välittömästi.

### Enimmäisannos

Enimmäisannos tulee määrittää arvioimalla potilaan koko ja fyysinen kunto yhdessä lääkeaineen pitoisuuden, antoalueen ja antoreitin kanssa. Yksilöllisiä eroja on havaittu salpauksen käynnistymisessä ja kestossa. Kokemukset kliinisistä tutkimuksista osoittavat, että epiduraaliannostelussa saavutetaan riittävä sensorinen salpaus leikkausta varten 10–15 minuutin sisällä annon aloittamisesta. Palautuminen vaihtelee 6 tunnista 9 tuntiin.

Suurin suositeltu kerta-annos on 150 mg. Jos pitkäkestoiseen toimenpiteeseen tarvitaan pitkäaikaista motorista tai sensorista salpausta, voivat lisäannokset olla tarpeen. Suurin suositeltu annos 24 tunnin aikana on 400 mg. Postoperatiivisen kivun hoidossa annos ei saa olla yli 18,75 mg/h.

### Obstetrinen kirurgia

Keisarileikkauksissa ei tulisi käyttää suurempia pitoisuuksia kuin 5 mg/ml (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu annos on 150 mg.

Hoidettaessa synnytyskipuja epiduraali-infusiolla annos ei saa olla yli 12,5 mg/h.

### Pediatriset potilaat

Lapsilla suurin suositeltu annos kivunlievityksessä (ilioingvinaalinen/iliohypogastrinen salpaus) on 1,25 mg/kg/puoli.

Enimmäisannos tulee säätää potilaan/lapsen koon, ruumiinrakenteen ja fyysisen kunnon mukaan.

Levobupivakaiinin turvallisuutta ja tehoa muissa käyttöaiheissa lapsilla ei ole osoitettu.

### Erityisryhmät

Huonokuntoisille, vanhuksille tai akuutisti sairaille potilaille tulisi antaa pienempiä levobupivakaiiniannoksia fyysisen kunnon perusteella.

Postoperatiivisen kivun hoidossa on otettava huomioon leikkauksen aikana annettu annos.

Maksan vajaatoimintapotilaista ei ole relevantteja tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

## Annostustaulukko

	Pitoisuus mg/ml <sup>1</sup>	Annos	Motorinen salpaus
<i>Leikkausanestesia</i>			
Epiduraali (hidas) bolus <sup>2</sup> leikkauksessa – Aikuisilla	5,0–7,5	10–20ml (50–150 mg)	Kohtalainen tai täydellinen
Epiduraali – hidas injektio <sup>3</sup> keisarileikkauksessa	5,0	15–30 ml (75–150 mg)	Kohtalainen tai täydellinen
Intratekaalinen anto	5,0	3 ml (15 mg)	Kohtalainen tai täydellinen
Perifeerinen hermosalpaus	2,5–5,0	1–40 ml (2,5–150 mg max)	Kohtalainen tai täydellinen
Ilioingvinaalinen/ iliohypogastrinen salpaus – Alle 12-vuotiailla lapsilla <sup>4</sup>	2,5  5,0	0,5 ml/kg/puoli (1,25 mg/kg/puoli)  0,25 ml/kg/puoli (1,25 mg/kg/puoli)	Ei sovellettavissa
Silmäkirurgia (peribulbaarinen salpaus)	7,5	5–15 ml (37,5–112,5 mg)	Kohtalainen tai täydellinen
Paikallinen infiltraatio – Aikuiset	2,5	1–60 ml (2,5–150 mg max)	Ei sovellettavissa
<i>Kivunlievitys<sup>5</sup></i>			
Synnytysanalgesia (epiduraalibolus <sup>6</sup> )	2,5	6–10 ml (15–25 mg)	Vähäinen tai kohtalainen
Synnytysanalgesia (epiduraali-infuusio)	1,25 <sup>7</sup>	4–10 ml/h (5–12,5 mg/h)	Vähäinen tai kohtalainen
Postoperatiivinen kipu	1,25 <sup>7</sup>	10–15 ml/h (12,5–18,75 mg/h)	Vähäinen tai kohtalainen
	2,5	5–7,5 ml/h (12,5–18,75 mg/h)	Vähäinen tai kohtalainen

<sup>1</sup> Levobupivakaiini injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten on saatavilla 2,5, 5,0 ja 7,5 mg/ml liuksina.

<sup>2</sup> Annetaan 5 minuutin kuluessa (katso myös teksti).

<sup>3</sup> Annetaan 15–20 minuutin kuluessa.

<sup>4</sup> Tietoja ei ole saatavilla alle 6 kuukauden ikäisiltä pediatriasilta potilailta.

<sup>5</sup> Tapauksissa, joissa levobupivakaiini annetaan yhdessä muiden lääkeaineiden kuten opioidien kanssa kivunlievitystarkoituksessa, levobupivakaiiniannosta tulee pienentää ja pienemmän pitoisuuden (esim. 1,25 mg/ml) käyttöä suositellaan.

<sup>6</sup> Kahden perättäisen injektion välissä tulisi pitää vähintään 15 minuutin tauko.

<sup>7</sup> Laimennusohjeet, ks. kohta 6.6.

### 4.3 Vasta-aiheet

Regionaaliseen anestesiaan liittyvät yleiset vasta-aiheet tulee ottaa huomioon riippumatta siitä, mitä paikallispuudutetta käytetään.

Levobupivakaiiniliuoksia ei tule antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle

aineelle, amidityyppisille paikallispuudutteille tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle valmisteen apuaineelle (ks. kohta 4.8).

Levobupivakaiiniliuoksia ei tule käyttää regionaaliseen laskimopuudutukseen (Bierin puudutus).

Levobupivakaiiniliuoksia ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea hypotensio kuten kardiogeeninen tai hypovoleeminen sokki.

Bupivakaiinilla saatujen kokemusten perusteella 7,5 mg/ml liuosta ei saa käyttää synnytyksissä, koska kardiotoksisten vaikutusten riski on suurempi (ks. kohta 4.6).

Levobupivakaiiniliuoksia ei saa käyttää paraservikaalipuudutukseen synnytyksen yhteydessä. (ks. kohta 4.6).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Levobupivakaiinilla tehtävä paikallispuudutus ja regionaalinen anestesia on aina tehtävä hyvin varustetuissa tiloissa. Valmisteen saa antaa vain asianmukaisen koulutuksen saanut henkilö, jolla on kokemusta tarvittavasta anestesiatekniikasta, ja joka kykenee diagnosoimaan ja hoitamaan mahdolliset haittavaikutukset.

Levobupivakaiini voi aiheuttaa äkillisiä allergisia reaktioita, kardiovaskulaarisia vaikutuksia ja neurologisia vaurioita, kts. kohta 4.8.

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, joille paikallispuudutteita on annettu leikkauksen jälleen yhtäjaksoisena infuusiona intra-artikulaarisesti. Suurin osa raportoiduista kondrolyysitapauksista on ilmennyt olkanivelessä. Syy-yhteyttä ei ole pystytty osoittamaan, koska kondrolyysin syntyyn vaikuttavia tekijöitä on monia ja tieteellinen aineisto niiden vaikutusmekanismista on epäjohdonmukainen. Yhtäjaksoinen intra-artikulaarinen infuusio ei ole levobupivakaiinin hyväksytty käyttöaihe.

Levobupivakaiinia tulee käyttää varoen regionaalisessa anestesiassa potilailla, joilla on kardiovaskulaaritoimintojen häiriö (esim. vakava sydämen rytmihäiriö).

Paikallispuudutteiden antaminen keskushermostoon intratekaalisesti tai epiduraalisesti voi pahentaa taudin statusta potilailla, joilla on jokin keskushermoston sairaus. Siksi kliininen harkinta on tarpeen ennen epiduraalipuudutuksen tai intratekaalisen anestesian antamista näille potilaille.

#### Epiduraalipuudutus

Levobupivakaiinin epiduraalisen annon aikana konsentraattiliuos (0,5–0,75 %) tulee antaa 3–5 ml:n inkrementaalisina annoksina siten, että annosväli on riittävän pitkä tahattoman intravaskulaarisen tai intratekaalisen injektion toksisten merkkien havaitsemiseksi. Paikallispuudutteiden, myös levobupivakaiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeaa bradykardiaa, hypotensiota ja hengityksen heikkenemistä sekä näiden yhteydessä sydänpysähdyksiä (jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan). Jos annettava annos on suuri (esim. epiduraalipuudutuksen yhteydessä), suositellaan testiannosta, joka sisältää 3–5 ml lidokaiinia adrenaliinin kanssa. Tahaton intravaskulaarinen injektio voidaan tällöin tunnistaa tilapäisestä syketiheyden noususta ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalialpauksen merkeistä.

Myös ruiskuaspiraatio tulee tehdä ennen jokaista lisäinjeksiota ja niiden aikana käytettäessä jatkuvaa (ajoittaista) katetritekniikkaa. Intravaskulaarisen injektion mahdollisuus on olemassa vaikka ruiskuun ei tulisikaan verta. Epiduraalipuudutuksen yhteydessä suositellaan testiannoksen antamista ja sen vaikutusten seuraamista ennen varsinaisen annoksen antamista.

Millä tahansa paikallispuudutteella aikaansaatu epiduraalipuudutus saattaa aiheuttaa hypotensiota ja bradykardiaa. Kaikilla potilailla tulee olla laskimoyhteys valmiina. On varmistettava, että asianmukaiset nesteet, vasopressorit, anesteetit, joilla on antikonvulsatiivisia vaikutuksia, lihasrelaksantit ja atropiini, elvytyslaitteisto ja asiantuntemus ovat käytettävissä (ks. kohta 4.9).

### Epiduraalianalgesia

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu cauda equina -oireyhtymä ja neurotoksisuutta indikoivia tapahtumia (ks. kohta 4.8), jotka liittyvät ajallisesti levobupivakaiinin 24 tuntia tai sitä pidempään kestäneeseen epiduraalianalgesiaan. Nämä tapahtumat olivat vakavampia ja eräissä tapauksissa jättivät pysyviä seurauksia, kun levobupivakaiinia annettiin yli 24 tuntia. Siksi yhtäjaksoista yli 24 tunnin levobupivakaiini-infusiota tulee harkita tarkoin ja käyttää vain, kun hyöty potilaille on suurempi kuin riski.

On välttämätöntä, että aspiraatio verestä tai aivo-selkäydinnesteestä (tarvittaessa) tehdään ennen minkään paikallispuudutteen pistämistä, sekä ennen ensimmäistä annosta että ennen kaikkia seuraavia annoksia, suonensisäisen tai intratekaalisen injektion välttämiseksi. Negatiivinen aspiraatio ei kuitenkaan sulje pois suonensisäisen tai intratekaalisen injektion mahdollisuutta. Levobupivakaiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat muita paikallispuudutteita tai vaikuttavia aineita, jotka muistuttavat rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita, koska näiden lääkkeiden toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

### Voimakas regionaalinen hermosalpaus

Potilaille tulee antaa nestettä laskimoon kestopatettrin kautta laskimoreitin toimivuuden varmistamiseksi. Pienintä paikallispuuduteannosta, jolla saavutetaan tehokas anestesia, tulee käyttää plasman suurten lääkeainepitoisuuksien ja vakavien haittavaikutusten välttämiseksi. Suurten paikallispuudutemäärien nopeaa injisointia tulee välttää ja fraktionaalaisia (inkrementaalaisia) annoksia tulee käyttää mikäli se on mahdollista.

### Käyttö pään ja kaulan alueella

Pään ja kaulan alueelle injisoidut pienet paikallispuudutemäärät (mukaan lukien retrobulbaarinen salpaus, dentaalinen salpaus ja tähtihermosolmun salpaus) voivat aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin suurten annosten tahattoman intravaskulaarisen injisoinnin yhteydessä havaittu systeeminen toksisuus. Injektioitoimenpiteissä on noudatettava äärimmäistä huolellisuutta. Haittavaikutukset saattavat johtua paikallispuudutteen injisoinnista valtimoon, jolloin lääkeaine virtaa retrogradisesti aivoverenkiertoon. Vaikutukset saattavat johtua myös näköhermoa suojaavan kovakalvon puhkeamisesta retrobulbaarisen salpauksen aikana, jolloin paikallispuudutetta diffundoituu subduraalitalan kautta keskiaivoihin. Tämäntyyppistä anestesiaa saavien potilaiden verenkiertoa ja hengitystä on seurattava, ja potilaita on tarkkailtava jatkuvasti. Elvytyslaitteiden ja haittavaikutusten hoitohenkilökunnan tulee olla välittömästi käytettävissä.

### Käyttö silmäkirurgiassa

Retrobulbaarisia salpauksia tekevien lääkäreiden on oltava tietoisia siitä, että paikallispuudutteen injisoinnin jälkeen on ilmoitettu hengityspysähdystä. Kuten muidenkin regionaalisten toimenpiteiden kohdalla, hengityspysähdyksen tai hengityslaman, kouristusten, sydänstimulaation tai sydänlaman hoitoon tarvittavien laitteiden, lääkkeiden ja henkilöiden välitön saatavuus on varmistettava ennen retrobulbaarisen salpauksen tekemistä. Kuten muidenkin anestesiatoimenpiteiden kohdalla, potilaita tulee seurata jatkuvasti oftalmisen salpauksen jälkeen näiden haittavaikutusten varalta.

### Eritisyryhmät

*Huonokuntoiset, vanhuksat ja akuutisti sairast potilaat:* levobupivakaiinia tulee käyttää varoen

huonokuntoisilla, vanhuksilla ja akuutisti sairailta potilailla (ks. kohta 4.2).

*Maksan vajaatoiminta:* koska levobupivakaiini metaboloituu maksassa, sitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on maksasairaus tai heikentynyt maksan verenkierto (esim. alkoholistit tai henkilöt, joilla on maksakirroosi) (ks. kohta 5.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg/ml natriumia pussin tai ampullin sisältämässä liuoksessa, mikä tulee ottaa huomioon natriumdieettiä noudattavien potilaiden kohdalla.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että levobupivakaiinin metabolia on CYP3A4- ja CYP1A2-välitteistä. Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, mutta CYP3A4:n estäjien kuten ketokonatsolin ja CYP1A2:n estäjien kuten metyyliksantiinien käyttö voi vaikuttaa levobupivakaiinin metaboliaan.

Levobupivakaiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä, joilla on myös paikallispuudutevaikutusta (esim. meksiletiini tai ryhmän III rytmihäiriölääkkeet), koska niiden toksiset vaikutukset voivat olla additiivisia.

Levobupivakaiinin ja adrenaliinin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

## 4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Levobupivakaiiniliuoksia ei saa käyttää paraservikaalipuudutukseen synnytyksen yhteydessä. Bupivakaiinilla saatujen kokemusten perusteella paraservikaalipuudutus voi aiheuttaa sikiön bradykardiaa (ks. kohta 4.3).

Bupivakaiinilla saatujen kokemusten perusteella 7,5 mg/ml liuos on vasta-aiheinen synnytyksissä, koska kardiotoksisten vaikutusten riski on suurempi (ks. kohta 4.3).

Levobupivakaiinialtistuksesta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole kliinisiä tietoja. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta niissä on havaittu alkioon/sikiöön kohdistuvaa toksisuutta, kun systeeminen altistustaso oli samaa luokkaa kuin kliinisessä käytössä (ks. kohta 5.3). Ihmiselle mahdollisesti koituvaa riskiä ei tunneta. Siksi levobupivakaiinia ei tule antaa raskauden alkuvaiheessa, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö levobupivakaiini tai sen metaboliitit rintamaitoon. Bupivakaiinin tavoin levobupivakaiini erittyy todennäköisesti kuitenkin huonosti rintamaitoon. Tästä syystä imettäminen on mahdollista paikallispuudutuksen jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levobupivakaiinilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita tulisi kehottaa välttämään autolla ajamista ja koneiden käyttämistä kunnes anestesian vaikutukset ja kirurgian välittömät vaikutukset ovat hävinneet.

## 4.8 Haittavaikutukset

Levobupivakaiinin haittavaikutukset vastaavat kyseisen lääkeryhmän tiedossa olevia haittavaikutuksia. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat hypotensio, pahoinvointi, anemia, oksentelu, huimaus, päänsärky, kuume, toimenpiteeseen liittyvä kipu, selkäkipu sekä sikiön ahdinkotila, kun valmistetta käytetään synnytyksen yhteydessä (ks. seuraava taulukko).

Seuraavassa taulukossa luetellaan valmisteen spontaanisti ilmoitetut tai kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan käyttäen seuraavia määritelmiä: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Tunteeton Tunteeton	Allergiset reaktiot (vakavissa tapauksissa anafylaktinen shokki) Yliherkkyys
Hermosto	Yleinen Yleinen Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton	Huimaus Päänsärky Kouristukset Tajunnan menetys Uneliaisuus Pyörtyminen Parestesia Paraplegia Paralyysi <sup>1</sup>
Silmät	Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton	Näön hämärtyminen Ptoosi <sup>2</sup> Mioosi <sup>2</sup> Enoftalmia <sup>2</sup>
Sydän	Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton	Eteis-kammiokatkos Sydämenpysähdys Kammioperäinen rytmihäiriö Takykardia Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen Tunteeton	Hypotensio Kuumat aallot <sup>2</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton	Hengityspysähdys Kurkunpään turvotus Hengityskatkos Aivastelu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Tunteeton Tunteeton	Pahoinvointi Oksentelu Suun heikentynyt tunto Sulkijalihaksen hallintakyvyn menetys <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton Tunteeton	Angioedeema Urtikaria Kutina Hikoilu Hikoilun puute <sup>2</sup> Punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen Tunteeton Tunteeton	Selkäkipu Lihasten nykiminen Lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatie	Tunteeton	Rakon toimintahäiriö <sup>1</sup>
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Yleinen	Sikiön ahdinkotila
Sukupuolielimet ja rinnat	Tunteeton	Priapismi <sup>1</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume
Tutkimukset	Tunteeton Tunteeton	Pienentynyt sydämen minuuttitilavuus Muutos sydänsähkökäyrässä
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Toimenpiteenaikainen kipu



<sup>1</sup> Kyseessä voi olla cauda equina -oireyhtymän oire tai löydös (ks. lisätiedot jäljempänä kohdassa 4.8).

<sup>2</sup> Kyseessä voi olla ohimenevän Hornerin oireyhtymän oire tai löydös (ks. lisätiedot jäljempänä kohdassa 4.8).

Amidityyppisten paikallispuudutteiden haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta niitä voi esiintyä yliannostuksen tai tahattomasti annetun intravaskulaarisen injektion seurauksena ja ne voivat olla vakavia.

Risti-yliherkkyyttä amidityyppisten paikallispuudutteiden ryhmään kuuluvien aineiden välillä on raportoitu (ks. kohta 4.3).

Paikallispuudutteen tahaton intratekaalinen injektio voi johtaa erittäin korkeaan spinaalianestesiaan.

Kardiovaskulaariset vaikutukset liittyvät sydämen johtumisjärjestelmän lamaan ja sydänlihaksen herkkyyden ja supistuvuuden heikkenemiseen. Yleensä näitä edeltää huomattava keskushermostotoksisuus kuten kouristukset, mutta harvoissa tapauksissa sydän voi pysähtyä ilman edeltäviä keskushermostovaikutuksia.

Neurologiset vauriot ovat harvinaisia, mutta ne ovat regionaalisen anestesian, erityisesti epiduraali- ja spinaalianestesian, tunnettu seuraus. Neurologiset vauriot voivat johtua selkäytimen tai selkäydinhermojen suorasta vaurioitumisesta, arteria spinalis anterior -oireyhtymästä tai ärsyttävän aineen tai ei-steriilin liuoksen injisoimisesta. Nämä vaikutukset ovat harvoin pysyviä.

Levobupivakaiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu pitkittynyttä heikkoutta tai pitkittyneitä sensorisia häiriöitä, jotka ovat joskus saattaneet olla pysyviä. On vaikeaa selvittää, johtuivatko pitkäaikaisvaikutukset lääkkeen aiheuttamasta toksisuudesta, huomaamatta jääneestä leikkaustraumasta vai muista mekaanisista tekijöistä kuten katetroinnista ja katetrin käsittelystä.

Levobupivakaiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu cauda equina -oireyhtymätapauksia tai selkäytimen alaosan tai selkäydinhermojuurten mahdollisen vaurion oireita ja löydöksiä (mm. alaraajojen heikkoutta tuntoharhana tai halvausoireita, suolen ja/tai rakon hallinnan menetystä ja priapismia). Nämä tapahtumat olivat enemmän vakavia ja joissain tapauksissa eivät palautuneet, kun levobupivakaiinia oli käytetty yli 24 tuntia (ks. kohta 4.4).

Ei kuitenkaan voida selvittää, johtuivatko nämä tapahtumat levobupivakaiinista, selkäytimen tai selkäydinhermojuurten mekaanisesta traumasta vai veren kertymisestä selkärangan alaosaan.

Regionaalisten anesteettien, myös levobupivakaiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksina myös ohimenevää Hornerin oireyhtymää (ptoosi, mioosi, enoftalmia, toispuolinen hikoilu ja/tai kuumat aallot). Reaktio korjautuu, kun hoito lopetetaan.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Paikallispuudutteen tahaton intravaskulaarinen injisointi saattaa aiheuttaa välittömiä toksisia reaktioita. Yliannostustapauksessa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan mahdollisesti vasta 2 tunnin kuluttua annostelusta riippuen injektiopaikasta, ja siksi toksisuuden merkit saattavat viivästyä. Lääkeaineen vaikutukset voivat pidentyä.

Pitkävaikutteisten anesteettien systeemiset haittavaikutukset, jotka johtuvat yliannostuksesta tai tahattomasta intravaskulaarisesta injektioista, ovat sekä keskushermostollisia että kardiovaskulaarisia.

#### Keskushermostovaikutukset

Kouristukset tulisi hoitaa välittömästi antamalla tiopentaalia tai diatsepaamia laskimoon annosta tarpeen mukaan muuttaen. Tiopentaali ja diatsepaami lamaavat myös keskushermoston, hengityselinten ja sydämen toimintaa. Siksi niiden käytöstä voi aiheutua apneaa. Hermo-lihasliitoksia salpaavia yhdisteitä saa käyttää vain, jos lääkäri on varma, että hän pystyy pitämään hengitystien avoimena ja hoitamaan täysin paralysoitua potilasta.

Mikäli hoitoa ei aloiteta välittömästi, kouristukset ja niitä seuraava hypoksia ja hyperkarbia sekä sydänlihaslama, joka johtuu paikallispuudutteen vaikutuksesta sydämeen, voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, kammiovärinää tai sydämenpysähdyksen.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Hypotensio voidaan välttää tai sitä voidaan lievittää antamalla potilaalle etukäteen nesteystystä ja/tai vasopressoreita. Mikäli hypotensiota ilmenee, se tulisi hoitaa antamalla laskimoon kristalloideja tai kolloideja ja/tai inkrementaalisia vasopressoriannoksia kuten efedriiniä 5–10 mg. Kaikki hypotensiota aiheuttavat syyt on hoidettava nopeasti.

Jos vakavaa bradykardiaa esiintyy, 0,3–1,0 mg atropiinia palauttaa yleensä syketiheyden hyväksyttävälle tasolle.

Sydämen rytmihäiriöt tulee hoitaa tarvittaessa. Kammiovärinä tulee hoitaa sähköisellä rytminsiirrolla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet, amidit

ATC -koodi: N01B B10

Levobupivakaiini on pitkävaikutteinen paikallispuudute ja analgeetti. Se estää johtumista tunto- ja

liikehermoissa pääasiallisesti vaikuttamalla solukalvon jänniteherkkiin natriumkanaviin, mutta se salpaa myös kalium- ja kalsiumkanavia. Lisäksi levobupivakaiini estää impulssin kulkua ja johtumista muissa kudoksissa, joista kardiovaskulaarijärjestelmään ja keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset ovat kliinisten haittavaikutusten esiintymisen kannalta tärkeimpiä.

Levobupivakaiini on emäksenä, kun taas raseeminen bupivakaiini on hydrokloridina. Tästä johtuen levobupivakaiiniliuoksessa on 13 % enemmän vaikuttavaa ainetta bupivakaiiniin verrattuna. Kliinisissä tutkimuksissa samoina nimellispitoisuuksina levobupivakaiini osoitti samanlaista kliinistä tehoa kuin bupivakaiini.

Kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin kyynärhermosalpausmallia, levobupivakaiini oli yhtä tehokas kuin bupivakaiini.

Yli 24 tuntia kestävä levobupivakaiinihoidon turvallisuudesta on vain vähän kokemusta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Levobupivakaiinin pitoisuus plasmassa terapeuttisen annon jälkeen riippuu annoksesta, ja koska imeytyminen antokohdasta riippuu kudoksen verisuonituksesta, riippuu pitoisuus myös antotavasta. Kokemukset kliinisistä tutkimuksista osoittavat, että leikkaukseen vaadittava puudutus saavutetaan 10–15 minuuttia epiduraalisen annostelun jälkeen, ja palautuminen tapahtuu 6–9 tunnin aikana.

### Jakautuminen

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa levobupivakaiinin jakaantumisen kinetiikka laskimoon annon jälkeen on pääpiirteissään samanlainen kuin bupivakaiinin.

Levobupivakaiinin sitoutumista plasman proteiineihin ihmisellä arvioitiin *in vitro*, ja sen todettiin olevan > 97 % pitoisuuksien ollessa 0,1 – 1,0 mikrog/ml. Jakautumistilavuus laskimoon annon jälkeen oli 67 litraa.

## Biotransformaatio

Levobupivakaiini metaboloituu suuressa määrin, eikä muuttumattomassa muodossa olevaa levobupivakaiinia havaita virtsassa eikä ulosteessa. 3-hydroksilevobupivakaiini, levobupivakaiinin tärkein metaboliitti, erittyy virtsaan glukuronihappo- ja sulfaattiesterikonjugaatteina. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että levobupivakaiini metaboloituu CYP3A4:n ja CYP1A2:n vaikutuksesta desbutyyli-levobupivakaiiniksi ja 3-hydroksilevobupivakaiiniksi. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että levobupivakaiinin ja bupivakaiinin metabolia on samankaltaista.

Levobupivakaiinin rasemoitumisesta *in vivo* ei ole näyttöä.

## Eliminaatio

Laskimoon annon jälkeen levobupivakaiinin eliminaatio oli kvantitatiivisesti keskimäärin 95-prosenttista. Annoksesta 71 % erittyi virtsaan ja 24 % ulosteeseen 48 tunnin kuluessa.

Levobupivakaiinin keskimääräinen kokonaisplasmapuhdistuma oli 39 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika 1,3 h laskimoinfuusion jälkeen.

Kliinis-farmakologisessa tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöille annettiin 40 mg levobupivakaiinia laskimoon, puoliintumisaika oli keskimäärin  $80 \pm 22$  minuuttia,  $C_{\max}$   $1,4 \pm 0,2$  mikrog/ml ja  $AUC$   $70 \pm 27$  mikrog•min/ml.

## Lineaarisuus

Epiduraalisten annosten ollessa 75 mg (0,5 %) ja 112,5 mg (0,75 %) ja plexus brachialis-salpauksessa 1 mg/kg (0,25 %) ja 2 mg/kg (0,5 %), levobupivakaiinin keskimääräinen  $C_{\max}$  ja  $AUC$  (0-24 h) olivat verrannollisia käytettyyn annokseen. Epiduraalisen 112,5 mg (0,75 %) annoksen jälkeen keskimääräiset  $C_{\max}$ - ja  $AUC$ - arvot olivat 0,81 mikrog/ml ja 4,93 mikrog•h/ml.

## Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaista ei ole relevantteja tietoja (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaista ei ole tietoja. Levobupivakaiini metaboloituu suuressa määrin, eikä muuttumattomassa muodossa oleva levobupivakaiini erity virtsaan.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla suoritetuissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa munuaisaltaan, virtsanjohtimien ja hajuonteloiden laajenemien sekä ylimääräisten torakolumbaaristen kylkiluiden esiintyvyyden havaittiin kasvavan kliinistä käyttöä vastaavalla systeemisen altistuksen tasolla. Hoitoon liittyviä epämuodostumia ei todettu.

Levobupivakaiini ei ollut genotoksinen tavanomaisissa mutageenisuus- ja klastogeenisuustutkimuksissa. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi  
Suolahappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Levobupivakaiini voi saostua, jos se laimennetaan emäksisellä liuksella, eikä sitä saa laimentaa eikä antaa yhdessä natriumbikarbonaatti-injektionesteen kanssa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.3.

## 6.3 Kestoaika

Myyntipakkaus: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: Valmiste tulee käyttää välittömästi.

Laimentamisen jälkeen (0,9 % NaCl-injektionesteellä): Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 7 päivää lämpötilassa 20–22 °C. Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys klonidiinin, morfiinin tai fentanyylin kanssa on osoitettu 40 tunnin ajalta lämpötilassa 20–22 °C.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Polypropyleeniampullit: polypropyleeniampullit eivät vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoost

Chirocaine on saatavana kahdessa eri pakkauskoost:

10 ml polypropyleeniampulli, pakkaukset 5,10 ja 20

10 ml polypropyleeniampulli, steriileissä läpipainopakkauksissa, pakkaukset 5,10 ja 20

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuos/laimennettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuksen saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Mikäli ampullin pinnan on oltava steriili, on valittava steriili läpipainopakkaus. Ampulli ei ole steriili, jos steriili päällys on läpäisty.

Levobupivakaiinin standardiliuosten laimennus on tehtävä aseptisesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.

Klonidiinin 8,4 mikrog/ml, morfiinin 0,05 mg/ml ja fentanyylin 4 mikrog/ml on osoitettu olevan yhteensopivia levobupivakaiinin kanssa 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteessä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Oy  
Veturitie 11 T 132  
00520 Helsinki  
Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

2,5 mg/ml: 14675  
5 mg/ml: 14676  
7,5 mg/ml: 14677

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.2.2000/18.12.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Chirocaine 2,5 mg/ml injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Chirocaine 5 mg/ml injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Chirocaine 7,5 mg/ml injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller levobupivakainhydroklorid motsvarande antingen 2,5 mg, 5 mg eller 7,5 mg levobupivakain. Varje ampull innehåller antingen 25 mg, 50 mg eller 75 mg levobupivakain 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 (2,5 mg/ml och 5 mg/ml: 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.

##### Pediatrisk population

Analgesi (ilioinguinala/iliohypogastriska blockader).

Inga data finns tillgänglig för pediatrisk population < 6 månader.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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 peribulbär blockad) 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 eller 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 administreringsätt. 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 eller 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) <sup>1</sup>	Dos	Motorblockad
<i>Kirurgisk anestesi</i>			
Epidural (långsam) bolus <sup>2</sup> vid kirurgi – Vuxna	5,0–7,5	10–20ml (50–150 mg)	Måttlig till fullständig
Epidural – långsam injektion <sup>3</sup> 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 <sup>4</sup>	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>Smärtlindring<sup>5</sup></i>			
Analgesi vid förlossning (epidural bolus <sup>6</sup> )	2,5	6–10 ml (15–25 mg)	Minimal till måttlig
Analgesi vid förlossning (epidural infusion)	1,25 <sup>7</sup>	4–10 ml/h (5–12,5 mg/h)	Minimal till måttlig
Postoperativ smärta	1,25 <sup>7</sup>	10–15 ml/h (12,5–18,75 mg/h)	Minimal till måttlig
	2,5	5–7,5 ml/h (12,5–18,75 mg/h)	Minimal till måttlig

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

<sup>2</sup> Spridd under 5 minuter (se även text).

<sup>3</sup> Given under 15–20 minuter.

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

<sup>5</sup> Vid fall då levobupivakain ges i kombination med andra substanser, t.ex. opiater för smärtlindring, bör levobupivakain dosen reduceras och användning av en lägre koncentration (t.ex. 1,25 mg/ml) är att föredra.

<sup>6</sup> Den kortaste rekommenderade intervallen mellan intermittenta injektioner är 15 minuter.

<sup>7</sup> För information om spädnings 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.

7,5 mg/ml lösning är kontraindicerat vid obstetrisk användning på grund av ökad risk för kardiotoxiska effekter enligt erfarenheter med bupivakain (se avsnitt 4.6).

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 önskade medicinska händelser som kan inträffa.

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

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.

Levobupivakain skall användas med försiktighet vid regional anestesi hos patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion (t ex allvarliga kardiarytmier).

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 uppmärksam 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) kateterteknik. 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 efter marknadsföring 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. Biverkningarna 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 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).

7,5 mg/ml lösning är kontraindicerat vid obstetrisk användning på grund av ökad risk för kardiotoxiska effekter enligt erfarenheter med bupivakain (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 effekter på embryo/foster toxicitet 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.

##### 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 relaterad till operationen, ryggsmärta och fostersmärter 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 Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner (i allvarliga fall anafylaktisk chock) Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig Vanlig Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Yrsel Huvudvärk Krampanfall Medvetslöshet Sömnighet Synkope Parestesi Paraplegi Paralys <sup>1</sup>
Ögon	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Dimsyn Ptos <sup>2</sup> Mios <sup>2</sup> Enoftalmus <sup>2</sup>
Hjärtat	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block Hjärtstillestånd Ventrikulär takyarytmi Takykardi Bradykardi
Blodkärl	Mycket vanlig Ingen känd frekvens	Hypotension Vallningar <sup>2</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Andningsstillestånd Laryngealt ödem Apné Nysning
Magtarmkanalen	Mycket vanlig Vanlig Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Illamående Kräkningar Oral hypestesi Förlust av sfinkterkontroll <sup>1</sup>
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Angioödem Urtikaria Klåda Hyperhidros Anhidros <sup>2</sup> Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanlig Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Ryggsmärta Muskelryckning Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Dysfunktionell urinblåsa <sup>1</sup>
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Vanlig	Fostersmärter
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Priapism <sup>1</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Feber
Undersökningar	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens	Minskad hjärtminutvolym Förändrat elektrokardiogram
Skador och förgiftningar och	Vanlig	Smärta under ingrepp

Organklass	Frekvens	Biverkan
behandlingskomplikationer		

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

<sup>2</sup> 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 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, såsom 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 anesthesi. 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 är 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 paralyt 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 vallningar) i samband med användning av regional anesthesi, 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 nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 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 väsketillförsel 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: N01B B10

Levobupivakain är ett långverkande lokalanestetikum och analgetikum. Preparatet 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 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 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

### Absorption

Levobupivakains plasmakoncentration efter administrering av terapeutiska doser beror på dos och administreringsställe, då absorptionen från administreringsstället påverkas av vävnadens genombloodning. 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 i hög grad. 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 racemiserar *in vivo*.

### Eliminering

Efter intravenös administrering var elimineringen av levobupivakains kvantitativa medelvärde ca 95 %. 71 % av dosen utsöndrades i urin och 24 % i faeces inom 48 timmar.

Efter intravenös infusion av levobupivakain var medelvärdet 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 + 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 studie 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 standard 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 6.3.

### **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 produkten 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:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hante ring>**

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 %) injektionsvätska.

Lösningar av levobupivacain i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska 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 Oy  
Veturitie 11 T 132  
00520 Helsingfors  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2,5 mg/ml: 14675  
5 mg/ml: 14676  
7,5 mg/ml: 14677

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

21.2.2000/18.12.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.11.2021