

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

1 ml zawiera 2,5 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

10 ml roztworu w ampule zawiera 25 mg lewobupiwakainy.

Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

1 ml zawiera 5 mg lewobupiwakainy w postaci lewobupiwakainy chlorowodoru.

10 ml roztworu w ampule zawiera 50 mg lewobupiwakainy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Levobupivacaine Molteni 2,5 mg/ml: 1 ml roztworu zawiera około 3,3 mg sodu, co odpowiada zawartości 33 mg sodu w ampule o pojemności 10 ml.

Levobupivacaine Molteni 5 mg/ml: 1 ml roztworu zawiera około 3,1 mg sodu, co odpowiada zawartości 31 mg sodu w ampule o pojemności 10 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Jałowy, klarowny, bezbarwny roztwór izotoniczny o pH w zakresie od 4,0 do 6,0.

Osmolarność w zakresie od 267 do 310 mOsm/kg.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież (w wieku ≥ 12 lat)

Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego

- Blokada dużych pni nerwowych, np. znieczulenie zewnątrzoponowe (w tym do cięcia cesarskiego), znieczulenie dooponowe, blokada nerwów obwodowych.

- Blokada mniejszych nerwów, np. miejscowe znieczulenie nasiękowe, blok okołogałkowy do zabiegów okulistycznych.

Leczenie bólu

- Ciągła infuzja do przestrzeni zewnątrzoponowej, pojedyncze lub wielokrotne wstrzyknięcia w postaci bolusa do przestrzeni zewnątrzoponowej w leczeniu bólu, zwłaszcza pooperacyjnego, bądź w zniesieniu bólu podczas porodu.

Dzieci (w wieku <12 lat)

Analgezja (blokada nerwu biodrowo-pachwinowego/biodrowo-podbrzusznego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lewobupiwakaina może być podawana jedynie przez odpowiednio wyszkolonego i doświadczonego lekarza lub pod jego nadzorem.

Dawkowanie

W tabeli poniżej podano zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku najczęściej stosowanych bloków. W analgezji (np. podanie do przestrzeni zewnątrzoponowej w leczeniu bólu) zaleca się podawanie mniejszych stężeń i dawek.

W przypadku, gdy konieczne jest głębsze lub dłuższe znieczulenie z gęstą blokadą motoryczną (np. znieczulenie zewnątrzoponowe lub okołogałkowe), można zastosować większe stężenia. Zaleca się uważne wykonanie aspiracji przed wstrzyknięciem i podczas wstrzykiwania, aby zapobiec wstrzyknięciu donaczyniowemu.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny. Aby zminimalizować ryzyko ciężkich powikłań neurologicznych, należy uważnie monitorować pacjenta oraz kontrolować czas trwania podawania lewobupiwakainy (patrz punkt 4.4).

Dawka maksymalna:

Dawkę maksymalną należy dostosować biorąc pod uwagę wielkość i budowę ciała i stan zdrowia pacjenta/leczonego dziecka, a także stężenie środka znieczulającego oraz okolicę i drogę podania. Występuje zmienność osobnicza dotycząca początku bloku i czasu jego trwania. Doświadczenie z badań klinicznych wskazuje, że początek bloku czuciowego odpowiedni do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego występuje po 10–15 minutach od podania zewnątrzoponowego, a czas do ustąpienia działania wynosi 6–9 godzin.

Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 150 mg. W przypadku, gdy trzeba utrzymać blok motoryczny i czuciowy z powodu przedłużającego się zabiegu, konieczne może być podanie dodatkowych dawek. Maksymalna zalecana dawka podawana w ciągu 24 godzin wynosi 400 mg. W leczeniu bólu pooperacyjnego nie należy podawać dawki większej, niż 18,75 mg/godzinę.

Położnictwo

W przypadku cięcia cesarskiego nie należy stosować stężenia większego, niż 5,0 mg/ml (patrz punkt 4.3). Maksymalna zalecana dawka wynosi 150 mg.

W przypadku stosowania w celu zniesienia bólu podczas porodu nie należy podawać dawki większej, niż 12,5 mg/godzinę.

Dzieci i młodzież

U dzieci maksymalna zalecana dawka w analgezji (blokada nerwu biodrowo-pachwinowego/biodrowo-podbrzusznego) wynosi 1,25 mg/kg/stronę.

Dawkę maksymalną należy dostosować biorąc pod uwagę wielkość, budowę ciała i stan zdrowia pacjenta/leczonego dziecka.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy u dzieci w innych wskazaniach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentom w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku oraz z ostrymi stanami chorobowymi należy podawać zmniejszone dawki lewobupiwakainy, stosownie do stanu ich zdrowia.

W leczeniu bólu pooperacyjnego należy uwzględnić dawkę, jaką pacjent otrzymał w czasie zabiegu chirurgicznego.

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela dawek

Dorośli i młodzież (w wieku ≥ 12 lat)

	Stężenie (mg/ml) ¹	Dawka	Blok motoryczny
Znieczulenie do zabiegu chirurgicznego			
Znieczulenie zewnątrzoponowe w (powolnym) bolusie² do zabiegu chirurgicznego - Dorośli	5,0–7,5	10–20 ml (50–150 mg)	Umiarkowany do całkowitego
Znieczulenie zewnątrzoponowe w powolnym wstrzyknięciu³ do cięcia cesarskiego	5,0	15–30 ml (75–150 mg)	Umiarkowany do całkowitego
Znieczulenie dooponowe	5,0	3 ml (15 mg)	Umiarkowany do całkowitego
Blok nerwów obwodowych	2,5–5,0	1–40 ml (2,5–150 mg maks.)	Umiarkowany do całkowitego
Zabiegi okulistyczne (blok okołogalkowy)	7,5	5–15 ml (37,5–112,5 mg)	Umiarkowany do całkowitego
Miejscowe znieczulenie nasiętkowe - Dorośli	2,5	1–60 ml (2,5–150 mg maks.)	Nie dotyczy
Leczenie bólu⁴			
Zniesienie bólu podczas porodu (podanie zewnątrzoponowe w bolusie⁵)	2,5	6–10 ml (15–25 mg)	Minimalny do umiarkowanego
Zniesienie bólu podczas porodu (podanie zewnątrzoponowe w infuzji)	1,25 ⁶	4–10 ml/h (5–12,5 mg/godz.)	Minimalny do umiarkowanego
Ból pooperacyjny	1,25 ⁶	10–15 ml/h (12,5–18,75 mg/godz.)	Minimalny do umiarkowanego
	2,5	5–7,5 ml/h (12,5–18,75 mg/godz.)	Minimalny do umiarkowanego

¹ Lewobupiwakaina, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, jest dostępna w postaci roztworów o stężeniu 2,5, 5,0 i 7,5 mg/ml.

² Na przestrzeni 5 minut (patrz też tekst).

³ Podawanym w czasie 15–20 minut.

⁴ Jeżeli lewobupiwakaina jest łączona z innymi środkami, np. opioidami w leczeniu bólu, dawkę lewobupiwakainy należy zmniejszyć i preferowane jest zastosowanie mniejszego stężenia (np. 1,25 mg/ml).

⁵ Minimalna zalecana przerwa pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami wynosi 15 minut.

⁶ Informacje o rozcieńczaniu, patrz punkt 6.6.

<u>Dzieci i młodzież (w wieku <12 lat)</u>			
	Stężenie (mg/ml)¹	Dawka	Blok motoryczny
Blokada nerwu biodrowo- pachwinowego/	2,5	0,5 ml/kg/stronę (1,25 mg/kg/stronę)	Umiarkowany do całkowitego
biodrowo- podbrzusznego u dzieci w wieku <12 lat	5,0	0,25 ml/kg/stronę (1,25 mg/kg/stronę)	Nie dotyczy

Sposób podawania

Aspirację należy powtarzać przed podaniem i podczas podawania dawki w bolusie, którą należy wstrzykiwać powoli w dawkach podzielonych z szybkością 7,5–30 mg/min., dokładnie obserwując parametry życiowe pacjenta i utrzymując kontakt werbalny.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie leku.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Należy uwzględnić ogólne przeciwwskazania dotyczące znieczulenia regionalnego, niezależnie od stosowanego leku miejscowo znieczulającego.

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na lewobupiwakainę, leki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 4.8).

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane w regionalnym znieczuleniu dożylnym (blok Bierera).

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem, np. ze wstrząsem kardiogennym lub hipowolemicznym.

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy jest przeciwwskazane w znieczuleniu okołoszyjkowym w położnictwie (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie rodzaje znieczulenia miejscowego i regionalnego z zastosowaniem lewobupiwakainy powinny być wykonywane w dobrze wyposażonych placówkach i podawane przez personel medyczny, który jest wyszkolony i doświadczony w zakresie stosowania wymaganych technik znieczulenia i który jest w stanie rozpoznać oraz podjąć leczenie mogących wystąpić działań niepożądanych.

Lewobupiwakaina może wywołać ostre reakcje alergiczne, wpływać na czynność układu krążenia oraz prowadzić do uszkodzeń neurologicznych; patrz punkt 4.8.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lewobupiwakainy w znieczuleniu regionalnym u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, na przykład z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca (patrz punkt 4.3).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie leki miejscowo znieczulające w ciągłym wlewie dotętniczym zgłaszano przypadki chondrolizy. Większość ze zgłoszonych przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ze względu na wiele dodatkowych czynników i brak spójności danych z literatury naukowej dotyczących mechanizmu działania, nie ustalono związku przyczynowego. Ciągły wlew dotętniczy nie stanowi zatwierdzonego wskazania do stosowania lewobupiwakainy.

Wprowadzenie leków miejscowo znieczulających do ośrodkowego układu nerwowego przez podanie dooponowe lub nadtwardówkowe u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami OUN może potencjalnie nasilać niektóre z tych stanów chorobowych. W związku z tym, rozważając zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego lub dooponowego u takich pacjentów, należy kierować się osądem klinicznym.

Znieczulenie zewnątrzoponowe

W czasie zewnątrzoponowego podania lewobupiwakainy stężone roztwory (0,5-0,75%) należy podawać w zwiększanych dawkach od 3 do 5 ml, w odpowiednich odstępach czasu umożliwiających stwierdzenie objawów toksyczności wynikających z niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego lub dooponowego. W związku ze stosowaniem leków miejscowo znieczulających, w tym lewobupiwakainy, zgłaszano przypadki ciężkiej bradykardii, niedociśnienia oraz zaburzeń oddychania z zatrzymaniem akcji serca (w niektórych przypadkach zakończone zgonem). W przypadku konieczności wstrzyknięcia dużej dawki, np. w znieczuleniu zewnątrzoponowym, zaleca się podanie próbnej dawki 3–5 ml lidokainy z adrenaliną. Niezamierzone wstrzyknięcie donaczyniowe można wówczas rozpoznać na podstawie przejściowego przyspieszenia akcji serca, a przypadkowe wstrzyknięcie dooponowe można stwierdzić w oparciu o objawy znieczulenia rdzeniowego.

Aspirację należy wykonywać przed i w czasie każdego dodatkowego wstrzyknięcia w przypadku zastosowania technik z podaniem ciągłym (przerwanym) przez cewnik. Nawet jeśli w aspiracji nie stwierdzono krwi, to i tak nadal istnieje możliwość wstrzyknięcia donaczyniowego. W czasie podawania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się, aby przed podaniem pełnej dawki początkowo podać dawkę próbną i monitorować jej efekty.

Znieczulenie zewnątrzoponowe z zastosowaniem dowolnego leku miejscowo znieczulającego może spowodować niedociśnienie i bradykardię. U każdego pacjenta należy wykonać dostęp żylny. Należy zapewnić dostępność odpowiednich płynów, leków wazopresyjnych, leków znieczulających o działaniu przeciwdrgawkowym, leków zwiotczających mięśnie oraz atropiny, a także zestawu do resuscytacji oraz wykwalifikowanego personelu (patrz punkt 4.9).

Analgezia zewnątrzoponowa

Po wprowadzeniu lewobupiwakainy do obrotu zgłaszano występowanie zespołu ogona końskiego oraz zdarzeń wskazujących na działanie neurotoksyczne (patrz punkt 4.8) o czasowym związku z lewobupiwakainą podawaną przez okres 24 godzin lub dłużej w analgezji zewnątrzoponowej. Zdarzenia te miały cięższy przebieg i w niektórych przypadkach prowadziły do trwałych następstw, gdy lewobupiwakainę podawano przez okres dłuższy niż 24 godziny. W związku z tym należy dokładnie rozważyć stosowanie infuzji lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny i należy ją stosować jedynie wtedy, gdy korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

Aby uniknąć wstrzyknięcia donaczyniowego lub dooponowego kluczowe znaczenie ma wykonanie aspiracji w celu stwierdzenia obecności krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego (stosownie do sytuacji) przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek leku miejscowo znieczulającego, zarówno przed podaniem dawki inicjującej, jak i kolejnych dawek. Niemniej jednak ujemny wynik aspiracji nie daje gwarancji uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego lub dooponowego. Należy zachować ostrożność stosując lewobupiwakainę u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o strukturze

zbliżonej do amidowych leków miejscowo znieczulających ze względu na sumujące się działanie toksyczne tych leków.

Znieczulenie regionalne dużych pni nerwowych

Pacjentowi należy podawać płyny dożylnie przez założony cewnik, aby zapewnić funkcjonalny dostęp dożylny. Aby uniknąć wysokich stężeń w osoczu i ciężkich działań niepożądanych, należy stosować najmniejszą dawkę leku miejscowo znieczulającego, która skutkuje skutecznym znieczuleniem. Należy unikać szybkiego wstrzykiwania dużej objętości roztworu leku miejscowo znieczulającego, a jeśli to możliwe, należy podawać (zwiększane) dawki podzielone.

Stosowanie w regionie głowy i szyi

Stosowanie małych dawek leków miejscowo znieczulających w regionie głowy i szyi, w tym w znieczuleniu okołogałkowym, dentystycznym i blokadzie splotu gwieździstego, może spowodować działania niepożądane podobne do toksyczności ogólnoustrojowej obserwowanej w przypadku nieumyślnego donaczyniowego wstrzyknięcia większych dawek. W procedurach wstrzykiwania leku należy zachować najwyższą ostrożność. Reakcje mogą wynikać z dotętniczego podania środka miejscowo znieczulającego i wstecznego przepływu do krążenia mózgowego. Mogą one także wynikać z nakłucia opony twardej przy nerwie wzrokowym podczas znieczulenia pozagałkowego z dyfuzją leku miejscowo znieczulającego w przestrzeni podtwardówkowej do śródmózgowia. U pacjentów otrzymujących te rodzaje znieczulenia należy monitorować parametry krążeniowe i oddechowe i należy ich stale obserwować. Zestaw do resuscytacji oraz personel zajmujący się leczeniem działań niepożądanych powinien być dostępny w gotowości.

Stosowanie w zabiegach okulistycznych

Lekarze wykonujący znieczulenie pozagałkowe powinni mieć świadomość tego, że po wstrzyknięciu leku miejscowo znieczulającego zgłaszano przypadki zatrzymania oddychania. Tak jak w przypadku wszystkich innych procedur znieczulania regionalnego przed przystąpieniem do wykonania znieczulenia pozagałkowego należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu, leków i personelu w celu leczenia zatrzymania oddychania lub depresji oddechowej, napadów drgawkowych oraz pobudzenia lub zahamowania czynności serca. Tak jak w przypadku innych procedur znieczulania po wykonaniu znieczulenia okulistycznego pacjentów należy stale monitorować pod kątem objawów tych działań niepożądanych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku lub w ostrych stanach chorobowych: należy zachować ostrożność podczas stosowania lewobupiwakainy u pacjentów w złym stanie ogólnym, w podeszłym wieku lub z ostrymi stanami chorobowymi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: ponieważ lewobupiwakaina metabolizowana jest w wątrobie, należy stosować ją ostrożnie u pacjentów z chorobą wątroby lub z zaburzeniami krążenia wątrobowego, np. u alkoholików lub pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

Ten produkt leczniczy zawiera sód w ilości około 3,3 mg/ml (tj. 33 mg sodu w ampułce) w przypadku lewobupiwakainy 2,5 mg/ml i około 3,1 mg/ml (tj. 31 mg sodu w ampułce) w przypadku lewobupiwakainy 5 mg/ml. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że izoformy CYP3A4 i CYP1A2 pośredniczą w metabolizmie lewobupiwakainy. Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych, na metabolizm lewobupiwakainy mogą wpływać inhibitory CYP3A4, np. ketokonazol oraz inhibitory CYP1A2, np. metyloksantyny.

Należy zachować ostrożność stosując lewobupiwakainę u pacjentów otrzymujących leki przeciwaritmiczne o miejscowym działaniu znieczulającym, np. meksyletynę lub leki przeciwaritmiczne klasy III ze względu na potencjalnie sumujące się działania toksyczne tych leków.

Nie ukończono badań klinicznych dotyczących stosowania lewobupiwakainy w skojarzeniu z adrenaliną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie roztworów lewobupiwakainy w znieczuleniu okołoszyjkowym w położnictwie jest przeciwwskazane. Doświadczenie ze stosowaniem bupiwakainy wskazuje, że po znieczuleniu okołoszyjkowym u płodu może wystąpić bradykardia (patrz punkt 4.3).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewobupiwakainy w pierwszym trymestrze ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na działanie teratogenne, ale wykazano toksyczny wpływ na płód przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie stężeń stosowanych w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3.). Ryzyko u ludzi jest nieznane. W związku z tym lewobupiwakainy nie należy podawać we wczesnym stadium ciąży, chyba że jest to jednoznacznie konieczne.

Niemniej aktualne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania bupiwakainy w chirurgii w położnictwie (podczas ciąży i podczas porodu) jest bogate i nie wykazano działania toksycznego u płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lewobupiwakaina przenika do mleka kobiecego. Jest jednak prawdopodobne, że lewobupiwakaina, podobnie jak bupiwakaina, w niewielkim stopniu przenika do mleka kobiecego. W związku z tym, po znieczuleniu miejscowym możliwe jest karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewobupiwakaina może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn aż do ustąpienia wszystkich skutków znieczulenia oraz bezpośrednich skutków zabiegu chirurgicznego.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane lewobupiwakainy są zgodne się z działaniami niepożądanymi całej klasy tego typu produktów leczniczych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to niedociśnienie, nudności, niedokrwistość, wymioty, zawroty głowy, ból głowy, gorączka, ból towarzyszący zabiegowi, ból pleców oraz stan zagrożenia płodu w przypadku stosowania w położnictwie (patrz tabela poniżej).

W poniższej tabeli przedstawiono zarówno działania niepożądane zgłaszane spontanicznie, jak też działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. W obrębie każdej kategorii klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane leku pogrupowano według częstości występowania, zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana Częstość nieznana	Reakcje alergiczne (w ciężkich przypadkach wstrząs anafilaktyczny) Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często Często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana	Zawroty głowy Bóle głowy Drgawki Utrata przytomności Senność Omdlenie Parestezje Paraplegia Paraliż ¹
Zaburzenia oka	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie Ptoza ² Mioza ² Enoftalmia ²
Zaburzenia serca	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy Zatrzymanie akcji serca Częstoskurcz komorowy Tachykardia Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze Zaczerwienienie twarzy ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana	Zatrzymanie oddechu Obrzęk krtani Bezdech Kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Częstość nieznana Częstość nieznana	Nudności Wymioty Niedoczulica okolicy ust Utrata kontroli zwieracza ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Świąd Nadmierna potliwość Anhydroza ² Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Częstość nieznana Częstość nieznana	Ból pleców Skurcze mięśni Osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności pęcherza moczowego
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Często	Stan zagrożenia życia płodu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Priapizm ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana Częstość nieznana	Zmniejszony rzut serca Zmiany w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Ból towarzyszący zabiegowi
---	--------	----------------------------

¹ Może to być objaw przedmiotowy lub podmiotowy zespołu końskiego ogona (patrz również punkt 4.8 – tekst poniżej).

² Może to być objaw przedmiotowy lub podmiotowy przemijającego zespołu Hornera (patrz również punkt 4.8 – tekst poniżej).

Działania niepożądane amidowych leków miejscowo znieczulających występują rzadko, lecz mogą wystąpić w wyniku przedawkowania lub niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego i mogą mieć ciężki przebieg.

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy lekami należącymi do grupy amidowych leków miejscowo znieczulających (patrz punkt 4.3).

Przypadkowe wstrzyknięcie dooponowe leków miejscowo znieczulających może prowadzić do bardzo silnego znieczulenia rdzeniowego.

Wpływ na układ krążenia wiąże się z zahamowaniem układu przewodzenia serca oraz zmniejszeniem pobudliwości i kurczliwości mięśnia sercowego. Zwykle będzie to poprzedzone wystąpieniem istotnych objawów działania toksycznego dotyczących OUN, tj. drgawek, lecz w rzadkich przypadkach może wystąpić zatrzymanie akcji serca bez prodromalnych objawów ze strony OUN.

Uszkodzenia neurologiczne stanowią rzadkie, lecz dobrze udokumentowane następstwo znieczulenia regionalnego, a w szczególności zewnątrzoponowego i rdzeniowego. Mogą one wynikać z bezpośredniego uszkodzenia rdzenia kręgowego lub nerwów rdzeniowych, zespołu tętnicy rdzeniowej przedniej, wstrzyknięcia substancji o działaniu drażniącym lub wstrzyknięcia roztworu niejałowego. W rzadkich przypadkach mogą mieć charakter trwałe.

W związku z leczeniem lewobupiwakainą zgłaszano przypadki przedłużającego się osłabienia lub zaburzeń czucia, które niekiedy miały charakter trwałe. Trudno określić, czy długotrwałe działania wynikały z toksyczności leku, nierozpoznanego urazu w trakcie zabiegu chirurgicznego, czy też z działania innych czynników mechanicznych, takich jak założenie i obsługa cewnika.

W związku z podaniem lewobupiwakainy zgłaszano występowanie zespołu ogona końskiego oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego uszkodzenia podstawy rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych (w tym parestezje kończyn dolnych, osłabienie lub porażenie, utrata kontroli jelit i/lub pęcherza moczowego oraz priapizm). Zdarzenia te miały cięższy przebieg i w niektórych przypadkach nie ustąpiły, jeżeli lewobupiwakaina była podawana przez okres dłuższy niż 24 godziny (patrz punkt 4.4).

Nie można jednak ustalić, czy zdarzenia te mają związek z działaniem lewobupiwakainy, urazem mechanicznym rdzenia kręgowego lub korzeni nerwów rdzeniowych, czy też z gromadzeniem się krwi u podstawy kręgosłupa.

W związku ze stosowaniem leków znieczulających regionalnie, w tym lewobupiwakainy, zgłaszano również przypadki przemijającego zespołu Hornera (ptoza, mioza, enoftalmia, jednostronna potliwość i/lub zaczerwienienie twarzy). Zdarzenie to przemija po przerwaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe wstrzyknięcie donaczyniowe leków miejscowo znieczulających może spowodować wystąpienie natychmiastowych objawów toksyczności. W przypadku przedawkowania maksymalne stężenie w osoczu może nie wystąpić wcześniej niż po 2 godzinach od podania, w zależności od miejsca wstrzyknięcia i dlatego objawy toksyczności mogą wystąpić z opóźnieniem. Działanie leku może utrzymywać się dłużej.

Ogólnoustrojowe działania niepożądane po przedawkowaniu lub przypadkowym wstrzyknięciu donaczyniowym, jakie zgłaszano w związku ze stosowaniem długodziałających leków miejscowo znieczulających, obejmują zarówno objawy ze strony OUN, jak i układu krążenia.

Działania dotyczące OUN

Napady drgawkowe należy leczyć natychmiast, podając dożylnie tiopenton lub diazepam w stopniowo zwiększanych dawkach w zależności od potrzeby. Tiopenton i diazepam hamują czynność ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i serca. Dlatego ich stosowanie może prowadzić do wystąpienia bezdechu. Leki zwiotczające można stosować jedynie wtedy, gdy lekarz ma pewność, że utrzyma drożność dróg oddechowych oraz potrafi postępować z pacjentem całkowicie zwiotczonym.

W przypadku braku natychmiastowego leczenia drgawki z następową hipoksją i hiperkarią oraz zaburzeniem czynności mięśnia sercowego, wynikającym z działania leku miejscowo znieczulającego na serce, mogą powodować zaburzenia rytmu serca, migotanie komór lub zatrzymanie akcji serca.

Działania dotyczące układu krążenia

Niedociśnieniu można zapobiegać lub je łagodzić przez wcześniejsze podanie płynów i/lub zastosowanie leków wazopresyjnych. W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy je leczyć z zastosowaniem dożylnych krystaloidów lub koloidów oraz/lub stopniowo zwiększanych dawek leku wazopresyjnego, np. 5–10 mg efedryny. Należy natychmiast podjąć leczenie wszelkich współwystępujących przyczyn niedociśnienia.

W przypadku wystąpienia ciężkiej bradykardii leczenie atropiną w dawce 0,3–1,0 mg zazwyczaj przywraca rytm serca do poziomu akceptowalnego.

Zaburzenia rytmu serca należy leczyć zgodnie ze wskazaniami, a w przypadku wystąpienia migotania komór należy zastosować kardiowersję.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki do znieczulenia miejscowego, amidy; kod ATC: N01BB10.

Lewobupiwakaina jest długodziałającym środkiem znieczulającym miejscowo. Blokuje przewodzenie impulsów nerwowych w nerwach czuciowych i ruchowych w dużej mierze przez interakcje z napięciowo-zależnymi kanałami sodowymi w błonie komórkowej, jak również przez blokowanie kanałów potasowych i wapniowych. Lewobupiwakaina wpływa też na przekazywanie i przewodzenie impulsów w innych tkankach, w których wpływ na czynność układu krążenia i ośrodkowego układu nerwowego jest najistotniejszy dla wystąpienia klinicznych działań niepożądanych.

Dawka lewobupiwakainy jest wyrażona w postaci zasady, podczas gdy w racemacie bupiwakainy dawka jest wyrażona w postaci chlorowodoru. Daje to o około 13% więcej substancji czynnej w roztworach lewobupiwakainy w porównaniu z bupiwakainą. W badaniach klinicznych

lewobupiwakaina w tych samych stężeniach nominalnych wykazywała podobne działanie kliniczne do bupiwakainy.

W badaniu farmakologii klinicznej na modelu blokady nerwu łokciowego lewobupiwakaina wykazywała działanie równoważne z bupiwakainą.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach przeprowadzonych u ludzi kinetyka dystrybucji lewobupiwakainy po podaniu dożylnym jest zasadniczo taka sama jak bupiwakainy. Stężenie w osoczu lewobupiwakainy po podaniu dawek terapeutycznych jest zależne od dawki i od drogi podania, jako że na wchłanianie z miejsca podania wpływa unaczynienie tkanek.

Nie są dostępne odpowiednie dane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Nie są dostępne dane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Lewobupiwakaina jest intensywnie metabolizowana i nie jest wydalana z moczem w niezmienionej postaci.

Wiązanie lewobupiwakainy z ludzkimi białkami osocza oceniano w badaniach *in vitro* i stwierdzono wiązanie na poziomie >97% w zakresie stężeń od 0,1 do 1,0 µg/ml.

W badaniu farmakologii klinicznej, w którym 40 mg lewobupiwakainy podawano dożylnie, średni okres półtrwania wynosił około 80 ± 22 minuty, stężenie $C_{\max}$ wynosiło $1,4 \pm 0,2$ µg/ml, a wartość AUC wynosiła 70 ± 27 µg·min/ml.

Średnie wartości $C_{\max}$ i AUC (0–24 h) lewobupiwakainy były mniej więcej proporcjonalne do dawki, po podaniu zewnątrzoponowym dawek 75 mg (0,5%) i 112,5 mg (0,75%) oraz po podaniu dawek 1 mg/kg (0,25%) i 2 mg/kg (0,5%) w celu blokady splotu ramiennego. Po podaniu zewnątrzoponowym dawki 112,5 mg (0,75%) średnie wartości $C_{\max}$ i AUC wynosiły odpowiednio 0,58 µg/ml i 3,56 µg·h/ml.

Średnia wartość całkowitego klirensu osoczkowego oraz końcowego okresu półtrwania po podaniu dożylnym lewobupiwakainy wynosiły odpowiednio 39 litrów/godzinę oraz 1,3 godziny. Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosiła 67 litrów.

Lewobupiwakaina jest intensywnie metabolizowana i nie wykryto jej w niezmienionej postaci w moczu lub w kale. 3-hydroksy-lewobupiwakaina – główny metabolit lewobupiwakainy, wydalany jest z moczem w postaci koniugatów kwasu glukuronowego i estru siarczanowego. Badania *in vitro* wskazują, że izoformy CYP3A4 i CYP1A2 pośredniczą w metabolizmie lewobupiwakainy do odpowiednio debutylo-lewobupiwakainy oraz 3-hydroksy-lewobupiwakainy. Badania te wskazują, że metabolizm lewobupiwakainy i bupiwakainy jest podobny.

Po podaniu dożylnym odzyskane wartości lewobupiwakainy były kwantytatywne, przy czym w ciągu 48 godzin odzyskano średnio 95% leku w moczu (71%) i w kale (24%).

Brak dowodów na racemizację lewobupiwakainy w warunkach *in vivo*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na zarodek i płód szczura częściej obserwowano poszerzenie miedniczek nerkowych, poszerzenie moczowodów, poszerzenie komory wężowej oraz dodatkowe żebra w okolicy piersiowo-łędźwiowej, przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie stężeń uzyskiwanych w praktyce klinicznej. Nie stwierdzono występowania deformacji związanych ze stosowaniem leku.

Lewobupiwakaina nie wykazywała właściwości genotoksycznych w standardowych badaniach dotyczących mutagenności i klastogenności. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Lewobupiwakaina może tworzyć osad w przypadku rozcieńczenia roztworami alkalicznymi i nie należy rozcieńczać jej ani podawać jednocześnie z dwuwęglanem sodu w postaci wstrzyknięć. Niniejszego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Termin ważności: 3 lata.

Termin ważności po pierwszym otwarciu: produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Termin ważności po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 0,9%: wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 7 dni w temperaturze 20–22°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przygotowanego roztworu z klonidyną, morfiną lub fentanylem przez okres 40 godzin w temperaturze 20–22°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu/rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml przezroczyste ampułki polipropylenowe w jałowym plastikowym opakowaniu; opakowanie po 10 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Każda moc dawki jest wyróżniona za pomocą koloru, zarówno na wewnętrznej, jak i zewnętrznej etykiecie.

Lewobupiwakaina 2,5 mg/ml jest oznaczona kolorem zielonym.

Lewobupiwakaina 5 mg/ml jest oznaczona kolorem niebieskim.

Lewobupiwakaina 7,5 mg/ml jest oznaczona kolorem czerwonym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań nie zawiera substancji konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed użyciem należy dokonać oceny wizualnej roztworu. Należy stosować jedynie przezroczysty roztwór bez widocznych cząsteczek.

Nie sterylizować opakowania powtórnie w autoklawie. Jeśli niezbędna jest sterylna powierzchnia zewnętrzna, należy użyć nienaruszonego opakowania.

Polipropylenowe ampułki zostały zaprojektowane w taki sposób, żeby pasowały do strzykawek typu Luer Lock i Luer fit.

Rozcieńczenia standardowych roztworów lewobupiwakainy należy przygotowywać z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Wykazano zgodność roztworu do wstrzykiwań lewobupiwakainy w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z klonidyną 8,4 µg/ml, morfiną 0,05 mg/ml i fentanylem 4 µg/ml.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO