

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levobupivacaine Kabi 5 mg/ml

injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 5 mg levobupivakaínu vo forme levobupivakaíniumchloridu.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg levobupivakaínu vo forme levobupivakaíniumchloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 3,6 mg sodíka v 1 ml, čo zodpovedá 0,18% maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých doporučeného organizáciou WHO.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry bezfarebný roztok.

pH 4,0 – 6,0

Osmolarita: 271 – 372 mosmol/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí a dospelievajúci (> 12 rokov)

Chirurgická anestézia

Zvodová, napr. epidurálna (vrátane použitia pri cisárskom reze), intratekálna, perineurálna anestézia (blokáda periférneho nervu).

Lokálna, napr. infiltrácia (vrátane peribulbárnej blokády v očnej chirurgii).

Liečba bolesti

Kontinuálna epidurálna infúzia, jednorazové alebo opakované bolusové epidurálne podanie na liečbu bolesti, predovšetkým pooperačnej bolesti alebo pri pôrodnej analgézii.

Deti (< 12 rokov)

Analgézia: perineurálna (ilioinguinálna blokáda/iliohypogastrická blokáda).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pediatrickej populácii mladšej ako 6 mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Levobupivakaín má podávať iba náležite kvalifikovaný a skúsený lekár alebo sa má podávať pod jeho dohľadom.

Dávkovanie

Nižšie uvedená tabuľka je návodom na dávkovanie pri častejšie používaných blokádach. Na analgéziu (napr. epidurálne podanie na liečbu bolesti) sa odporúčajú nižšie koncentrácie a dávky. V prípadoch, v ktorých sa vyžaduje hlboká a dlhotrvajúca anestézia s vysokým stupňom motorickej blokády (napr. epidurálna alebo peribulbárna blokáda) sa môže použiť vyššia koncentrácia. Pred a v priebehu injekčného podávania sa odporúča opatrná aspirácia, aby sa predišlo intravaskulárnemu podaniu.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou liečby levobupivakaínom počas doby presahujúcej 24 hodín. S cieľom minimalizácie rizika závažných neurologických komplikácií sa majú pacient a dĺžka podávania levobupivakaínu pozorne sledovať (pozri časť 4.4).

Maximálna dávka

Maximálna dávka sa musí stanoviť s ohľadom na hmotnosť a fyzický stav pacienta, spolu s koncentráciou liečiva a miestom a spôsobom podania. Nástup účinku a trvanie blokády sa u jednotlivých pacientov líšia. Skúsenosť z klinických štúdií preukázala, že senzorická blokáda vhodná pre chirurgický zákrok, nastupuje počas 10 - 15 minút po epidurálnom podaní a odznie v rozpätí 6 - 9 hodín.

Odporúčaná maximálna jednorazová dávka je 150 mg. Ak zákrok vyžaduje pretrvávajúcu motorickú a senzorickú blokádu počas predĺženej doby, môžu byť potrebné ďalšie dávky. Maximálna odporúčaná dávka v priebehu 24 hodín je 400 mg. Dávka lieku na liečbu pooperačnej bolesti nemá prekročiť 18,75 mg/h.

Pôrodníctvo

Na anestéziu pri cisárskom reze sa nemá používať roztok s koncentráciou vyššou ako 5,0 mg/ml (pozri časť 4.3). Maximálna odporúčaná dávka je 150 mg.

Dávka na epidurálnu infúziu pri pôrodnej analgézii nemá prekročiť 12,5 mg/h.

Pediatrická populácia

Maximálna odporúčaná dávka na analgéziu u detí (do 12 rokov) (ilioinguinálna blokáda/iliohypogastrická blokáda) je 1,25 mg/kg na každú stranu tela. Maximálna dávka sa má upraviť podľa hmotnosti, konštitúcie tela a fyzického stavu pacienta/dieťaťa.

V iných indikáciách nebola bezpečnosť a účinnosť levobupivakaínu u detí stanovená.

Osobitné skupiny pacientov

Oslabeným, starším a akútne chorým pacientom sa majú podávať nižšie dávky levobupivakaínu, primerané ich fyzickému stavu.

Pri liečbe pooperačnej bolesti sa musí vziať do úvahy dávka podaná počas chirurgického zákroku.

K dispozícii nie sú relevantné údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka dávkovania

Dospelí a dospievajúci (> 12 rokov)

	Koncentrácia (mg/ml) ¹	Dávka	Motorická blokáda
--	--------------------------------------	-------	----------------------

<i>Anestézia v chirurgii</i>			
Epidurálny bolus ² (pomalý) pri operácii u dospelých	5,0 - 7,5	10 - 20 ml (50 - 150 mg)	Stredná až úplná
Pomalá epidurálna injekcia ³ pri cisárskom reze	5,0	15- 30 ml (75 - 150 mg)	Stredná až úplná
Intratekálna anestézia	5,0	3 ml (15 mg)	Stredná až úplná
Blokáda periférneho nervu	2,5 - 5,0	1 - 40 ml (2,5 - 150 mg max.)	Stredná až úplná
Oftalmická anestézia (peribulbárna blokáda)	7,5	5 - 15 ml (37,5 - 112,5 mg)	Stredná až úplná
Lokálna infiltrácia u dospelých	2,5	1 - 60 ml (2,5 - 150 mg max.)	Nevzťahuje sa
<i>Liečba bolesti⁴</i>			
Pôrodná analgézia (epidurálny bolus ⁵)	2,5	6 - 10 ml (15 - 25 mg)	Minimálna až stredná
Pôrodná analgézia (epidurálna infúzia)	1,25 ⁶	4 - 10 ml/h (5 - 12,5 mg/h)	Minimálna až stredná
Pooperačná bolesť	1,25 ⁶ 2,5	10 - 15 ml/h (12,5 - 18,75 mg/h) 5 - 7,5 ml/h (12,5 - 18,75 mg/h)	Minimálna až stredná

¹ Infúzny/injekčný roztok levobupivakaínu je dostupný v koncentráciách 5,0 a 7,5 mg/ml.

² Čas podávania aspoň 5 minút (pozri tiež text).

³ Čas podávania 15 - 20 minút.

⁴ Ak sa levobupivakaín kombinuje s inými liečivami na liečbu bolesti, napr. opioidmi, dávku levobupivakaínu je potrebné znížiť a radšej použiť roztok s nižšou koncentráciou (napr. 1,25 mg/ml).

⁵ Minimálny odporúčaný interval medzi prerušovanými injekciami je 15 minút.

⁶ Informácie o riedení, pozri časť 6.6.

Pediatrická populácia (< 12 rokov)

	Koncentrácia (mg/ml) ¹	Dávka	Motorická blokáda
Ilioinguinálna blokáda/iliohypo- gastrická blokáda u detí < 12 rokov	2,5	0,5 ml/kg/strana (1,25 mg/kg/strana)	Nevzťahuje sa
	5,0	0,25ml/kg/strana (1,25 mg/kg/strana)	

¹ Levobupivacaine injekčný/infúzny roztok je k dispozícii v roztokoch s obsahom 2,5; 5 a 7,5 mg/ml.

² V pediatrickej populácii nie sú k dispozícii žiadne údaje vo veku < 6 mesiacov.

Spôsob podávania

Levobupivacaine Kabi 5 mg/ml je indikovaný na epidurálne, intratekálne, perineurálne použitie (blokáda periférneho nervu) a na infiltráciu (vrátane peribulbárneho použitia) (pozri tabuľku dávkovania vyššie).

Pred a počas podávania bolusovej dávky je potrebná opakovaná aspirácia. Bolusová injekcia sa má podávať pomaly, v postupne sa zvyšujúcich dávkach, rýchlosťou 7,5 až 30 mg/min, pričom je potrebné pozorne sledovať vitálne funkcie pacienta a udržiavať s ním verbálny kontakt.

Ak sa objavia príznaky toxicity, injekčné podávanie sa má okamžite zastaviť.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Odhliadnuc od použitého lokálneho anestetika sa majú sa vziať do úvahy všeobecné kontraindikácie súvisiace s regionálnou anestéziou.

Roztoky levobupivakaínu sú kontraindikované u pacientov so známou precitlivosťou na levobupivakaín, lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z ďalších pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).

Roztoky levobupivakaínu sú kontraindikované na intravenóznú regionálnu anestéziu (Bierova blokáda).

Roztoky levobupivakaínu sú kontraindikované u pacientov so závažnou hypotenziou, ako napr. pri kardiogénnom alebo hypovolemickom šoku.

Roztoky levobupivakaínu sú kontraindikované na použitie pri paracervikálnej blokáde v pôrodníctve (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky formy lokálnej a regionálnej anestézie levobupivakaínom sa majú vykonávať v zariadeniach s dostatočným vybavením a má ich podávať vyškolený personál so skúsenosťami v požadovaných anestetických postupoch, schopným diagnostikovať a liečiť akékoľvek nežiaduce účinky, ktoré sa môžu objaviť.

Levobupivakaín môže spôsobiť akútne alergické reakcie, kardiovaskulárne účinky a neurologické poškodenie (pozri časť 4.8).

Levobupivakaín sa má používať s opatrnosťou pri regionálnej anestézii u pacientov s poruchou kardiovaskulárnej funkcie, napr. závažné srdcové arytmie (pozri časť 4.3).

Intratekálne alebo epidurálne podanie lokálnych anestetík do centrálného nervového systému u pacientov s už existujúcimi ochoreniami CNS môže potenciálne viesť k exacerbácii niektorých z týchto chorobných stavov. Pri zvažovaní epidurálnej alebo intratekálnej anestézie u týchto pacientov je preto potrebné urobiť klinický posudok.

Epidurálna anestézia

Počas epidurálneho podania levobupivakaínu sa majú koncentrované roztoky (0,5 – 0,75 %) podávať v postupne sa zvyšujúcich dávkach v rozmedzí 3 až 5 ml, s dostatočným časovým odstupom medzi jednotlivými dávkami, aby sa odhalili toxické prejavy neúmyselného intravaskulárneho alebo intratekálneho podania. V súvislosti s lokálnymi anestetikami, vrátane levobupivakaínu, boli hlásené prípady závažnej bradykardie, hypotenzie a sťaženého dýchania so zástavou srdca (niektoré s fatálnym koncom). Ak sa má injekčne podať veľká dávka, napr. pri epidurálnej blokáde, odporúča sa skúšobná dávka 3 – 5 ml lidokaínu s adrenalinom. Neúmyselné intravaskulárne podanie je možné rozpoznať podľa dočasného zvýšenia srdcovej frekvencie a náhodné intratekálne podanie podľa prejavov spinálnej blokády.

Aspirácia krvi sa má vykonať taktiež pred a počas každej doplnkovej injekcie pri kontinuálnych (intermitentných) katéetrových postupoch. Intravaskulárne podanie je možné aj v prípade, že je aspirácia krvi negatívna. Počas podávania epidurálnej anestézie sa odporúča pred podaním celej dávky spočiatku podať skúšobnú dávku na sledovanie účinku.

Epidurálna anestézia je bez ohľadu na typ použitého lokálneho anestetika môže spôsobiť hypotenziu a bradykardiu. Všetci pacienti musia mať zabezpečený intravenózný prístup. K dispozícii musia byť vhodné roztoky, vazokonstrikčné lieky, anestetiká s antikonvulzívnym účinkom, myorelaxanciá a atropín, resuscitačné pomôcky a musí sa zabezpečiť odborný posudok (pozri časť 4.9).

Epidurálna analgézia

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady syndrómu *cauda equina* a udalostí naznačujúcich neurotoxicitu (pozri časť 4.8) v časovej súvislosti s použitím levobupivakaínu na epidurálnu analgéziu počas 24 hodín alebo dlhšie. Tieto udalosti boli vážnejšie a v niektorých prípadoch viedli k trvalým následkom, keď sa levobupivakaín podával počas doby dlhšej ako 24 hodín. Preto sa musí použitie infúzie levobupivakaínu počas doby presahujúcej 24 hodín starostlivo zvážiť a použiť len v prípade, že prínos pre pacienta prevažuje nad rizikom.

Je nevyhnutné, aby sa pred injekciou akéhokoľvek lokálneho anestetika vykonala aspirácia krvi alebo mozgovomiechového moku (ak prichádza do úvahy), a to pred úvodnou dávkou aj pred všetkými nasledujúcimi dávkami, aby sa predišlo intravaskulárnej alebo intratekálnej injekcii. Avšak negatívna aspirácia nie je zárukou že injekcia nebude podaná intravaskulárne alebo intratekálne. Levobupivakaín sa má použiť s opatrnosťou u pacientov, ktorí dostávajú iné lokálne anestetiká alebo liečivá štrukturálne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, pretože toxické účinky týchto liekov sú aditívne.

Zvodová lokálna nervová blokáda

Pacient musí mať zabezpečený neustály prísun intravenózných tekutín cez permanentný katéter kvôli funkčnému intravenóznemu portu. Aby sa predišlo vysokým plazmatickým koncentráciám a závažným nežiaducim účinkom, má sa použiť najnižšia dávka lokálneho anestetika, ktorá vyvolá účinnú anestéziu. Je nutné vyhnúť sa rýchlej injekcii veľkého objemu roztoku lokálneho anestetika a ak je to možné, majú sa použiť čiastkové (postupne sa zvyšujúce) dávky.

Použitie v oblasti hlavy a krku

Nízke dávky lokálnych anestetík injekčne podaných do oblasti hlavy a krku, vrátane retrobulbárnej, dentálnej blokády a blokády hviezdicovitého ganglia, môžu viesť k nežiaducim reakciám podobným systémovej toxicite pozorovanej pri neúmyselnom intravaskulárnom podaní vyšších dávok. Injekčné postupy si vyžadujú maximálnu pozornosť. Nežiaduce reakcie môžu byť spôsobené intraarteriálnou injekciou lokálneho anestetika so spätným prúdením do cerebrálnej cirkulácie. Taktiež môžu byť spôsobené napichnutím dura mater optického nervu pri retrobulbárnom bloku s difúziou časti anestetika do subdurálneho priestoru stredného mozgu. Pacienti podstupujúci tieto blokády majú byť neustále pozorovaní a je nutné neustále sledovať ich cirkuláciu a respiráciu. Resuscitačné pomôcky a personál na liečbu nežiaducich reakcií majú byť ihneď k dispozícii.

Použitie v očnej chirurgii

Lekári vykonávajúci retrobulbárne blokády si majú byť vedomí hlásení zástavy dýchania, ktoré sa vyskytli po injekcii lokálneho anestetika. Pred retrobulbárnou blokádou sa má zabezpečiť okamžitá dostupnosť vybavenia, liekov a personálu na zvládnutie zástavy alebo depresie dýchania, kŕčov a kardiálnej stimulácie alebo depresie, tak ako pri všetkých postupoch regionálnej anestézie. Tak ako pri ostatných anestetických postupoch, pacienti majú byť po očnej blokáde neustále sledovaní kvôli prejavom týchto nežiaducich reakcií.

Chondrolýza

Po uvedení na trh boli hlásené prípady chondrolýzy u pacientov, ktorí dostávali postoperatívne lokálne anestetiká intraartikulárnou kontinuálnou infúziou. Väčšina hlásených prípadov chondrolýzy zahŕňala ramenný kĺb. Vzhľadom na množstvo vplyvujúcich faktorov a neucelenosť informácií vo vedeckej literatúre týkajúcej sa mechanizmu pôsobenia sa príčina vzniku nestanovila. Intraartikulárna kontinuálna infúzia nie je schválenou indikáciou pre levobupivakaín.

Osobitné skupiny pacientov

Oslabení, starší a akútne chorí pacienti: použitie levobupivakaínu u oslabených, starších a akútne chorých pacientov si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene: vzhľadom na to, že levobupivakaín sa metabolizuje v pečeni, má sa používať s opatnosťou u pacientov s ochorením pečene alebo zníženým prietokom krvi pečeňou, napr. u pacientov so závislosťou od alkoholu alebo u pacientov s cirhózou (pozri časť 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, že metabolizmus levobupivakaínu sprostredkovávajú izoformy CYP3A4 a CYP1A2. Aj napriek tomu, že sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie, metabolizmus levobupivakaínu môže byť ovplyvnený inhibítormi CYP3A4, napr. ketokonazolom a inhibítormi CYP1A2, napr. metylxantínmi.

Levobupivakaín sa má používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich antiarytmiká s lokálnym anestetickým účinkom, napr. mexiletín alebo antiarytmiká III. triedy, pretože ich toxické účinky môžu byť aditívne.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie na zhodnotenie účinkov levobupivakaínu v kombinácii s adrenalínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Roztoky levobupivakaínu sú kontraindikované na použitie pri paracervikálnej blokáde v pôrodnictve. Na základe skúseností s bupivakaínom sa môže po paracervikálnej blokáde objaviť fetálna bradykardia (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách v prvom trimestri vystavených účinku levobupivakaínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky, ale preukázali embryonálno-fetálnu toxicitu pri systémovej expozícii hladinám v rovnakom rozpätí ako sú hladiny dosiahnuté pri klinickom použití (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Levobupivakaín sa preto nemá podávať počas rannej gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Avšak, doteraz dostupné klinické skúsenosti s použitím bupivakaínu v pôrodnictve (počas tehotenstva alebo pri pôrode) sú rozsiahle a nepreukázali fetotoxický účinok.

Dojčenie

Nie je známe, či sa levobupivakaín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Tak ako bupivakaín, aj levobupivakaín pravdepodobne prechádza do materského mlieka u ľudí len v nízkej miere. Z toho dôvodu je dojčenie po lokálnej anestézii možné.

Fertilita

Pre levobupivakaín nie sú k dispozícii žiadne alebo obmedzené údaje na zhodnotenie jeho vplyvu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levobupivakaín môže mať zásadný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ neodznejú všetky účinky anestézie a bezprostredné následky chirurgického zákroku.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce liekové reakcie levobupivakaínu sú zhodné s nežiaducimi reakciami známymi pre príslušnú skupinu liekov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami sú hypotenzia, nauzea, anémia, vracanie, závrat, bolesť hlavy, pyrexia, bolesť počas zákroku, bolesť chrbta a syndróm fetálneho šoku pri použití v pôrodnictve (pozri tabuľku nižšie).

Nežiaduce reakcie hlásené buď spontánne alebo pozorované v klinických skúšaníach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce liekové reakcie zoradené podľa frekvencie, s použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Neznáme Neznáme	Alergické reakcie (vo vážnych prípadoch anafylaktický šok) Precitlivenosť
Poruchy nervového systému	Časté Časté Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Závrat Bolesť hlavy Kŕč Strata vedomia Ospalosť Synkopa Parestézia Paraplégia Paralýza ¹
Poruchy oka	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Rozmazané videnie Ptóza ² Mióza ² Enoftalmus ²
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Atrioventrikulárny blok Zastavenie srdca Ventrikulárna tachyarytmia Tachykardia Bradycardia
Poruchy ciev	Veľmi časté Neznáme	Hypotenzia Nával horúčavy ²
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Zastavenie dýchania Opuch hrtana Apnoe Kýchanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Neznáme Neznáme	Nauzea Vracanie Znížená citlivosť v ústach Strata kontroly sfinktera ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme	Angioedém Urtikária Pruritus Hyperhidróza Anhidróza ² Erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Neznáme Neznáme	Bolesť chrbta Svalové zášklby Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Dysfunkcia močového mechúra ¹
Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období	Časté	Syndróm fetálneho šoku
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Priapizmus ¹

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Neznáme Neznáme	Znížený srdcový výdaj Zmena na elektrokardiograme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Bolesť počas zákroku

¹ Toto môže byť prejav alebo príznak syndrómu *cauda equina* (pozri ďalší text časti 4.8).

² Toto môže byť prejav alebo príznak prechodného Hornerovho syndrómu (pozri ďalší text časti 4.8).

Nežiaduce reakcie lokálnych anestetík amidového typu sú zriedkavé, ale môžu sa objaviť ako dôsledok predávkovania alebo neúmyselného intravaskulárneho injekčného podania a môžu byť závažné.

Bola hlásená skrížená citlivosť pri liečivách skupiny lokálnych anestetík amidového typu (pozri časť 4.3).

Náhodné intratekálne injekčné podanie lokálnych anestetík môže spôsobiť veľmi hlbokú spinálnu anestéziu.

Kardiovaskulárne účinky súvisia s útlmom prevodového systému srdca a znížením excitability a kontraktility myokardu. Tomu väčšinou predchádzajú príznaky závažnej toxicity na CNS, napr. kŕče, ale zriedkavo môže dôjsť k zástave srdca aj bez predchádzajúcich účinkov na CNS.

Neurologické poškodenie je zriedkavým, ale preukázaným následkom regionálnej, najmä epidurálnej a spinálnej anestézie. Môže k nemu dôjsť priamym poranením miechy alebo miechových nervov, následkom syndrómu prednej spinálnej artérie, injekciou dráždivéj látky alebo nesterilného roztoku. Zriedkavo môžu byť trvalé.

V súvislosti s liečbou levobupivakaínom sa vyskytli hlásenia dlhotrvajúcej slabosti alebo senzorických porúch, z ktorých niektoré mohli byť trvalé. Je ťažké určiť, či boli dlhodobé účinky výsledkom toxicity lieku alebo nerozpoznannej traumy počas chirurgického zákroku alebo iných mechanických faktorov, ako napr. zavedenie katétra a manipulácia s ním.

V spojení s podávaním levobupivakaínu sa vyskytli hlásenia syndrómu *cauda equina* alebo prejavov a príznakov potenciálneho poškodenia spodnej časti miechy alebo koreňov spinálnych nervov (vrátane parestézie, slabosti alebo paralýzy dolných končatín, straty kontroly vyprázdňovania čriev a/alebo močového mechúra a priapizmu). Tieto udalosti boli závažnejšie a v niektorých prípadoch, keď sa levobupivakaín podával dlhšie ako 24 hodín, neustúpili (pozri časť 4.4).

Nedá sa však určiť, či sú tieto udalosti následkom vplyvu levobupivakaínu, mechanickej traumy miechy alebo koreňov spinálnych nervov alebo nahromadenia krvi v spodnej časti chrbtice.

V súvislosti s použitím lokálnych anestetík, vrátane levobupivakaínu, boli tiež zaznamenané zriedkavé hlásenia dočasného Hornerovho syndrómu (ptóza, mióza, enoftalmus, jednostranné potenie a/alebo nával horúčavy). Tento nežiaduci účinok po ukončení liečby ustúpil.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neúmyselné intravaskulárne injekčné podanie lokálnych anestetík môže vyvolať okamžité toxické reakcie. V prípade predávkovania sa môže maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnuť až 2 hodiny po podaní anestetika v závislosti od miesta podania injekcie, a preto sa prejavy toxicity môžu oneskoriť. Účinky lieku môžu byť predĺžené.

Systémové nežiaduce reakcie lokálnych anestetík s dlhodobým účinkom, hlásené pri predávkovaní alebo neúmyselnom intravaskulárnom injekčnom podaní, zahŕňajú účinky na CNS aj kardiovaskulárne účinky.

Účinky na CNS

Krče sa majú okamžite liečiť intravenóznym podaním tiopentalu alebo diazepamu v zodpovedajúcej dávke. Tiopental a diazepam takisto tlmia CNS, dýchanie a činnosť srdca. Ich použitie môže preto viesť k apnoe. Nervovosvalové blokátory môže lekár použiť iba vtedy, ak sa zabezpečí priechodnosť dýchacích ciest a komplexná starostlivosť o paralyzovaného pacienta.

Ak sa krče ihneď neliečia, môžu spolu s následnou hypoxiou, hyperkapniou a kardiodepresívnym účinkom lokálneho anestetika spôsobiť srdcové arytmie, ventrikulárnu fibriláciu alebo zástavu srdca.

Kardiovaskulárne účinky

Hypotenzii možno predísť alebo ju zmierniť dostatočnou hydratáciou a/alebo použitím vazokonstrikčných liekov. Ak dôjde k hypotenzii, majú sa intravenózne podať roztoky kryštaloidov alebo koloidov a/alebo postupne sa zvyšujúce dávky vazokonstrikčných liekov, ako napr. 5 - 10 mg efedrínu. Je nutné urýchlene liečiť aj akékoľvek ďalšie príčiny hypotenzie.

Pri závažnej bradykardii postačí na úpravu srdcovej frekvencie na prijateľnú úroveň obvykle 0,3 - 1,0 mg atropínu.

Srdcová arytmia sa má liečiť obvyklým spôsobom a fibrilácia komôr kardioverziou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lokálne anestetiká, amidy, ATC kód: N01BB10

Levobupivakaín je anestetikum s dlhodobým anestetickým a analgetickým účinkom. Blokuje vedenie vzruchu v senzorických a motorických nervoch, predovšetkým ovplyvnením napäťovo závislých sodíkových kanálov v bunkovej membráne, ale blokuje tiež draslíkové a kalciové kanály.

Levobupivakaín ovplyvňuje aj prenos a vedenie vzruchu v iných tkanivách, z hľadiska výskytu klinických nežiaducich reakcií je významné predovšetkým ovplyvnenie kardiovaskulárneho a centrálného nervového systému.

Dávka levobupivakaínu je udávaná ako báza, zatiaľ čo v racemáte bupivakaínu je dávka udávaná ako chloridová soľ. Preto je v roztokoch levobupivakaínu približne o 13 % viac liečiva v porovnaní s bupivakaínom. V klinických štúdiách mal levobupivakaín pri rovnakej nominálnej koncentrácii podobné klinické účinky ako bupivakaín.

V klinickej farmakologickej štúdii, v ktorej sa používala ako model blokáda ulnárneho nervu, bol levobupivakaín rovnako účinný ako bupivakaín.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou liečby levobupivakaínom počas doby presahujúcej 24 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V klinických štúdiách u ľudí bola kinetika distribúcie levobupivakaínu po intravenóznom podaní v podstate rovnaká ako u bupivakaínu.

Plazmatická koncentrácia levobupivakaínu po podaní terapeutických dávok závisí od dávky a spôsobu podania, keďže absorpcia z miesta podania je ovplyvnená prekrvením tkaniva. Skúsenosti z klinických

štúdií ukazujú nástup senzorickej blokády adekvátnej pre chirurgický výkon do 10 - 15 minút po epidurálnom podaní, s časom regresie v rozmedzí 6 - 9 hodín.

V klinickej farmakologickej štúdii bol po intravenóznom podaní 40 mg levobupivakaínu priemerný biologický polčas približne 80 ± 22 minút, $C_{\max}$ $1,4 \pm 0,2$ µg/ml a AUC 70 ± 27 µg.min/ml.

Priemerné hodnoty $C_{\max}$ a AUC (0 - 24 h) levobupivakaínu boli približne proporcionálne závislé od dávky po epidurálnom podaní 75 mg (0,5 %) a 112,5 mg (0,75 %) a po dávke 1 mg/kg (0,25 %) a 2 mg/kg (0,5 %) pri blokáde brachiálneho plexu. Po epidurálnom podaní 112,5 mg (0,75 %) boli priemerné hodnoty $C_{\max}$ 0,58 µg/ml a AUC 3,56 µg.h/ml.

Distribúcia

Väzba levobupivakaínu na plazmatické proteíny u ľudí, hodnotená *in vitro*, dosahovala pri koncentráciách v rozsahu 0,1 až 1,0 µg/ml viac ako 97 %.

Distribučný objem po intravenóznom podaní bol 67 litrov.

Biotransformácia

K dispozícii nie sú relevantné údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Levobupivakaín sa vo veľkej miere metabolizuje, v nezmenenej forme nie je preukázateľný v moči ani v stolici. Hlavný metabolit levobupivakaínu, 3-hydroxylevobupivakaín, sa vylučuje do moču vo forme konjugátov kyseliny glukurónovej a esterov síranov. Štúdie *in vitro* preukázali, že izoforma CYP3A4 sprostredkováva metabolizmus levobupivakaínu na desbutyllevobupivakaín a izoforma CYP1A2 na 3-hydroxylevobupivakaín. V týchto štúdiách sa preukázalo, že metabolizmus levobupivakaínu a bupivakaínu je podobný.

Neexistuje dôkaz racemizácie levobupivakaínu *in vivo*.

Eliminácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití levobupivakaínu u pacientov s poruchou funkciou obličiek. Levobupivakaín sa z veľkej časti metabolizuje a do moču sa v nezmenenej podobe nevylučuje.

Priemerný celkový plazmatický klírens levobupivakaínu po intravenózne infúzii bol 39 l/h a konečný polčas 1,3 hodiny.

Po intravenóznom podaní sa levobupivakaín kvantitatívne vylučuje, v priemere asi 95 %, pričom 71 % sa vylučuje močom a 24 % stolicou v priebehu 48 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdii embryo-fetálnej toxicity u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt dilatácie obličkových panvičiek, dilatácie uretry, dilatácie olfaktorickej dutiny a výskyt nadpočetných rebier v torakálno-lumbálnej oblasti pri systémovej expozícii hladinám v rovnakom rozmedzí ako pri tých, ktoré sa dosahujú pri klinickom používaní. Nepozorovali sa s liečbou súvisiace malformácie.

Pri štandardnom testovaní mutagenity a klastogenity sa nepreukázala genotoxicita levobupivakaínu. Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Levobupivakaín môže pri riedení alkalickými roztokmi vytvárať precipitáty, a preto sa nemá riediť alebo podávať súčasne s injekciami hydrogenuhličitanu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sa uvádzajú v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: liek sa má použiť okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita Levobupivacaine Kabi zriedeného roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na výslednú koncentráciu 0,625 mg/ml a 1,25 mg/ml bola preukázaná počas 30 dní pri teplote 2 °C – 8 °C, resp. 20 °C – 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita Levobupivacaine Kabi zriedeného roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na výslednú koncentráciu 0,625 mg/ml a 1,25 mg/ml:

- s klonidíniomchloridom 8,4 µg/ml, morfiniumsulfátom 50 µg/ml, fentanyliumdihydrogencitrátom 2 - 4 µg/ml bola preukázaná počas 30 dní pri teplote 2 °C - 8 °C, resp. 20 °C - 25 °C.
- so sufentanilom pridaným v koncentrácii 0,4 µg/ml bola preukázaná počas 30 dní pri teplote 2 °C - 8 °C alebo počas 7 dní pri teplote 20 °C - 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a spôsob uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ lieku a tento čas zvyčajne nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie a miešanie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml polypropylénové ampulky v sterilných blistrových baleniach. Dodáva sa v baleniach po 5, 10 alebo 20 ampuliek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Všetok nespotrebovaný obsah zlikvidujte. Nepoužívajte ak je obal poškodený.

Pred použitím sa má roztok/zriedený roztok vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Ak je potrebné, aby bol povrch ampulky sterilný, má sa použiť ampulka zo sterilného blistra. Povrch ampulky nie je sterilný, ak došlo k porušeniu sterilného blistra.

Na riedenie štandardných roztokov levobupivakaínu sa má za aseptických podmienok použiť injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Preukázala sa kompatibilita klonidínu 8,4 µg/ml, morfinu 0,05 mg/ml, fentanylu 2 - 4 µg/ml a sufentanilu 0,4 µg/ml s levobupivakainom v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Čas použiteľnosti po riedení lieku, pozri časť 6.3.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.,
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

01/0256/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júla 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026