

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Chirocaine, 5 mg/mL, rastvor za injekciju/koncentrat za rastvor za infuziju

INN: levobupivakain

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju/koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 5,0 mg levobupivakaina (u obliku levobupivakain-hidrohlorida).

Jedna ampula sadrži 50 mg levobupivakaina u 10 mL rastvora za injekciju/koncentrata za rastvor za infuziju.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1 mL rastvora za injekciju/koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 3,6 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Odrasli:

*Hirurška anestezija*

- Veća, npr. epiduralna (uključujući i primenu kod carskog reza), intratekalna, periferni nervni blok.
- Manja, npr. lokalna infiltracija, peribulbarni blok u očnoj hirurgiji.

*Terapija bola*

- Kontinuirana epiduralna infuzija, pojedinačna ili višestruka bolus epiduralna primena za terapiju bola, posebno postoperativnog bola ili za analgeziju tokom porođaja.

Deca:

Analgezija (ilioingvinalni/iliohipogastrični blok).

Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece uzrasta ispod 6 meseci.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Levobupivakain treba da bude primenjen samo od strane kliničkog lekara koji ima neophodno znanje i iskustvo, ili pod nadzorom takvog kliničkog lekara.

U donjoj tabeli date su preporuke za doziranje za najčešće korišćene blokade. Za analgeziju (npr. epiduralna primena za terapiju bola) preporučuju se niže koncentracije i doze. Tamo gde je potrebna snažna i produžena anestezija sa jačim motornim blokom (npr. epiduralni ili peribulbarni blok), mogu se koristiti veće

koncentracije. Preporučuje se pažljiva aspiracija pre i tokom ubrizgavanja kako bi se sprečilo intravaskularno injektovanje.

Ograničeni su podaci o bezbednosti primene terapije levobupivakainom u periodima dužim od 24 sata. Kako bi se minimizovao rizik od pojave teških neuroloških komplikacija, potrebno je pažljivo nadgledati pacijenta i trajanje primene levobupivakaina (videti odeljak 4.4.)

Aspiraciju treba ponoviti pre i tokom davanja bolus doze, koju treba primeniti polako i u rastućim dozama, brzinom od 7,5-30 mg/min, uz praćenje vitalnih funkcija pacijenta i održavanje verbalnog kontakta. Ukoliko se jave simptomi toksičnosti, potrebno je odmah prekinuti primenu leka.

#### Maksimalna doza

Maksimalna doza mora da se odredi na osnovu telesne mase i fizičkog stanja pacijenta; osim toga, u obzir se uzimaju koncentracija leka i mesto i način primene leka. Dolazi i do individualnih varijacija u početku i za vreme trajanja bloka. Iskustva iz kliničkih studija pokazuju da senzorni blok koji je dovoljan za operaciju počinje 10-15 minuta po epiduralnoj primeni, sa regresijom koja traje između 6 i 9 sati.

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 150 mg. Tamo gde je potreban produženi motorni i senzorni blok za dugotrajne procedure, mogu biti potrebne i dodatne doze. Maksimalna preporučena doza za period od 24 sata je 400 mg. Za postoperativnu terapiju bola, doza ne sme da pređe 18,75 mg na sat.

#### Akušerstvo

Za carski rez ne smeju se koristiti koncentracije veće od 5,0 mg/mL rastvora (videti odeljak 4.3).

Maksimalna preporučena doza je 150 mg.

Za analgeziju pri porođaju epiduralnom infuzijom, doza ne sme da pređe 12,5 mg/sat.

#### Deca

Kod dece, maksimalna preporučena doza za analgeziju (ilioingvinalni/iliohipogastrični blokovi) je 1,25 mg/kg po pojedinačnoj strani tela. Maksimalna doza mora biti prilagođena telesnoj masi, telesnoj konstituciji i fizičkom statusu deteta.

Bezbednost i efikasnost levobupivakaina kod dece za druge indikacije nisu utvrđene.

#### Posebne populacije pacijenata

Pacijenti lošeg opšteg stanja, stariji pacijenti i teško bolesni pacijenti treba da primaju smanjene doze levobupivakaina u skladu sa svojim fizičkim statusom.

Za terapiju postoperativnog bola, mora da se uzme u obzir i doza koja je davana tokom operacije.

Ne postoje relevantni podaci za pacijente sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### **Tabela doziranja**

	Koncentracija (mg/mL) <sup>1</sup>	Doza	Motorni blok
Hirurška anestezija			
Epiduralni (spori) bolus <sup>2</sup> za operaciju			
- Odrasli	5,0-7,5	10-20 mL (50-150 mg)	Umeren do potpun
Epiduralna spora injekcija <sup>3</sup> za carski rez	5,0	15-30 mL (75-150 mg)	Umeren do potpun
Intratekalna	5,0	3 mL (15 mg)	Umeren do potpun

Periferni nerv	2,5-5,0	1-40 mL (2,5-150 mg maksimalno)	Umeren do potpun
Ilioingvinalni/Iliohipogastrični blokovi kod dece <12 godina <sup>4</sup>	2,5	0,5 mL/kg/strani tela (1,25 mg/kg/strani tela)	Nije primenjivo
	5,0	0,25 mL/kg/strani tela (1,25 mg/kg/strani tela)	
Oftalmički (peribulbarni blok)	7,5	5-15 mL (37,5 – 112,5 mg)	Umeren do potpun
Lokalna infiltracija - Odrasli	2,5	1-60 mL (2,5-150 mg maksimalno)	Nije primenjivo

#### *Terapija bola<sup>5</sup>*

Analgezija tokom porođaja (epiduralni bolus <sup>6</sup> )	2,5	6-10 mL (15-25 mg)	Minimalan do umeren
Analgezija tokom porođaja (epiduralna infuzija)	1,25 <sup>7</sup>	4-10 mL/h (5-12,5 mg/h)	Minimalan do umeren
<i>Postoperativni bol</i>	1,25 <sup>7</sup>	10-15 mL/h (12,5-18,75 mg/h)	Minimalan do umeren
	2,5	5-7,5 mL/h (12,5-18,75 mg/h)	

<sup>1</sup> Levobupivakain rastvor za injekciju/koncentrat za rastvor za infuziju dostupan je u obliku rastvora koncentracije 5,0 mg/mL (ovo uzeti u obzir prilikom određivanja doze na osnovu *Tabele doziranja*).

<sup>2</sup> Davati polako tokom 5 minuta (pročitati i tekst).

<sup>3</sup> Davati tokom 15-20 minuta.

<sup>4</sup> Nisu dostupni podaci za decu uzrasta ispod 6 meseci.

<sup>5</sup> U slučajevima u kojima se levobupivakain kombinuje sa drugim lekovima, npr. opioidima za terapiju bola, dozu levobupivakaina treba smanjiti i preporučuje se korišćenje niže koncentracije (npr. 1,25 mg/mL).

<sup>6</sup> Minimalni preporučeni interval između primene injekcija je 15 minuta.

<sup>7</sup> Za podatke o razblaživanju videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Treba da se uzmu u obzir opšte kontraindikacije koje se odnose na regionalnu anesteziju, nezavisno od toga koji se lokalni anestetik koristi.

Rastvori levobupivakaina su kontraindikovani kod pacijenata za koje se zna da su preosetljivi na levobupivakain, lokalne anestetike tipa amida ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 (videti odeljak 4.8).

Rastvori levobupivakaina su kontraindikovani za intravensku regionalnu anesteziju (Bier-ov blok).

Rastvori levobupivakaina su kontraindikovani kod pacijenata sa teškom hipotenzijom, kao što su kardiogeni i hipovolemijski šok.

Rastvori levobupivakaina su kontraindikovani za primenu kod paracervikalnog bloka u akušerstvu (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Sve vidove lokalne i regionalne anestezije sa levobupivakainom treba obavljati u dobro opremljenim ustanovama od strane dobro obučenog osoblja sa iskustvom u potrebnim tehnikama anestezije, dijagnostici i lečenju bilo kojih neželjenih dejstava koja se mogu javiti.

Levobupivakain može izazvati akutne alergijske reakcije, kardiovaskularne efekte i neurološka oštećenja (videti odeljak 4.8).

Levobupivakain treba koristiti oprezno za regionalnu anesteziju kod pacijenata sa oslabljenom kardiovaskularnom funkcijom, npr. sa ozbiljnim srčanim aritmijama (videti odeljak 4.3).

U postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi hondrolize kod pacijenata koji su primali postoperativno intraartikularnu kontinuiranu infuziju lokalnih anestetika. Većina prijavljenih slučajeva hondrolize uključivala je rameni zglobov. Usled postojanja višestrukih faktora koji doprinose pojavi hondrolize, kao i neusaglašenosti naučne literature koja se odnosi na mehanizam delovanja, nije ustanovljena uzročno-posledična povezanost primene levobupivakaina i pojave hondrolize. Intraartikularna kontinuirana infuzija ne predstavlja odobrenu indikaciju za primenu levobupivakaina.

Uvođenje lokalnih anestetika putem intratekalne ili epiduralne primene u centralni nervni sistem kod pacijenata sa već postojećim bolestima CNS-a može potencijalno aktivirati neka od ovih stanja. Stoga je potrebna klinička procena kod eventualne primene epiduralne ili intratekalne anestezije kod ovih pacijenata.

### Epiduralna anestezija

U toku epiduralne primene levobupivakaina, koncentrovane rastvore (0,5-0,75 %) treba primeniti u dozama koje se povećavaju za 3 do 5 mL, sa dovoljnim vremenom između doza da bi se detektovale toksične manifestacije eventualno nehotično date intravaskularne ili intratekalne injekcije. Prilikom primene lokalnih anestetika, uključujući levobupivakain, prijavljeni su (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom) slučajevi teške bradikardije, hipotenzije i otežanog disanja uz srčani zastoj. Kada je data velika doza, npr. za epiduralni blok, preporučuje se test doza od 3-5 mL lidokaina sa adrenalinom. Nehotično data intravaskularna injekcija se tada može prepoznati po privremenom porastu pulsa, a nehotično data intratekalna injekcija se prepoznaje po znacima spinalnog bloka.

Aspiraciju špricom takođe treba obaviti pre i tokom svake naredne injekcije kontinuiranom (intermitentnom) kateter tehnikom. Moguće je da je data intravaskularna injekcija čak i u slučaju da aspiracijom nije dobijena krv. U toku primene epiduralne anestezije preporučuje se prvo primena test doze, uz praćenje efekata, pa tek posle primena pune doze.

Epiduralna anestezija sa bilo kojim lokalnim anestetikom može dovesti do hipotenzije i bradikardije. Kod svih pacijenata mora biti pripremljen intravenski pristup. Mora biti obezbeđena dostupnost odgovarajućih rastvora, vazopresora, anestetika sa antikonvulzivnim svojstvima, miorelaksanasa i atropina, opreme za reanimaciju i prisustvo odgovarajućeg stručnog medicinskog osoblja (videti odeljak 4.9).

### Epiduralna analgezija

Bilo je postmarketinških podataka o *cauda equina* sindromu i događajima koji su ukazivali na neurotoksičnost (videti odeljak 4.8), vremenski povezanim sa upotrebom levobupivakaina koja je trajala 24 sata i duže za epiduralnu analgeziju. Ovi događaji su bili ozbiljniji i u nekim slučajevima su vodili dugotrajnim sekvelama kada je levobupivakain primenjivan duže od 24 sata. Zato se upotreba levobupivakaina u periodima dužim od 24 sata mora pažljivo razmotriti i primeniti isključivo ukoliko korist po pacijenta prevazilazi rizik.

Važno je da se aspiracija krvi i cerebrospinalne tečnosti (gde je primenljivo) uradi pre primene injekcije bilo kog lokalnog anestetika, pre primene početne doze i ostalih doza, da bi se izbegla intravaskularna ili intratekalna injekcija. Međutim, negativna aspiracija nije osiguranje da neće doći do intravaskularne ili intratekalne injekcije. Levobupivakain se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata koji primaju druge lokalne anestetike ili lekove koji su strukturalno slični sa lokalnim anestheticima tipa amida, budući da su toksični efekti ovih lekova aditivni.

### Veći regionalni nervni blokovi

Pacijent treba da prima intravenske tečnosti preko stalne sonde kako bi se obezbeđilo funkcionisanje intravenskog puta. Treba primeniti najnižu dozu lokalnog anestetika koja dovodi do efikasne anestezije kako

bi se izbegle visoke koncentracije u plazmi i opasna neželjena dejstva. Treba izbegavati brzu injekciju velikog volumena rastvora lokalnog anestetika i primeniti postepeno povećanje doza kada je to moguće.

#### Primena u predelu glave i vrata

Male doze lokalnih anestetika primenjene u regionu glave i vrata, uključujući i blokove retrobulbarnog, dentalnog i stelnog ganglion, mogu dovesti do neželjenih reakcija koje su slične sistemskim toksičnim efektima koji se javljaju kod nehotične intravaskularne primene velikih doza. Injekcione procedure zahtevaju veliki oprez. Reakcije mogu nastati zbog intraarterijske injekcije lokalnog anestetika sa retrogradnim tokom u cerebralnu cirkulaciju. Takođe, reakcije mogu nastati zbog punkcije duralnog omotača optičkog nerva u toku retrobulbarnog bloka sa difuzijom lokalnog anestetika duž subduralnog prostora u srednji mozak. Kod pacijenata koji primaju ove blokove treba stalno pratiti cirkulaciju i respiraciju. Takođe, ovi pacijenti moraju biti pod stalnim nadzorom. Odgovarajuća oprema za reanimaciju i osoblje koje će lečiti neželjene reakcije moraju biti stalno dostupni.

#### Primena u očnoj hirurgiji

Lekari koji izvode retrobulbarni blok moraju imati u vidu činjenicu da su zabeleženi slučajevi respiratornog zastoja posle injekcije lokalnog anestetika. Kao i kod ostalih regionalnih procedura, i pre sprovođenja retrobulbarnog bloka treba obezbediti neposrednu dostupnost opreme, lekova i osoblja za tretiranje respiratornog zastoja ili depresije, konvulzija i srčane stimulacije ili depresije. Kao i kod drugih anestetičkih procedura, kod pacijenta nakon oftalmičkog bloka treba pratiti i kontrolisati eventualnu pojavu znakova ovih neželjenih reakcija.

#### Posebne populacije pacijenata

*Pacijenti lošeg opšteg stanja, stariji pacijenti i teško bolesni pacijenti:* kod ovih pacijenata levobupivakain treba primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

*Oštećenje funkcije jetre:* Kako se levobupivakain metaboliše u jetri treba ga koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oboljenjima jetre ili sa smanjenim protokom krvi kroz jetru, kao što su npr. alkoholičari ili pacijenti sa cirozom jetre (videti odeljak 5.2).

Ovaj lek sadrži 3,6 mg natrijuma u 1 mL rastvora za injekciju/koncentrata za rastvor za infuziju. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontrološe unos natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

*In vitro* ispitivanja ukazuju da izoforma CYP3A4 i izoforma CYP1A2 posreduju u metabolizmu levobupivakaina. Iako nisu rađene kliničke studije, metabolizam levobupivakaina može da bude pod uticajem inhibitora CYP3A4, npr. ketokonazola i inhibitora CYP1A2, npr. metilksantina.

Levobupivakain treba oprezno koristiti kod pacijenata koji primaju antiaritmijske lekove sa lokalnim anestetičkim delovanjem, npr. meksiletin, ili antiaritmike grupe III, budući da njihova toksična dejstva mogu biti aditivna.

Nisu rađene kliničke studije radi procene efekta levobupivakaina u kombinaciji sa adrenalinom.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Rastvori levobupivakaina su kontraindikovani za primenu u paracervikalnom bloku u akušerstvu. Na osnovu iskustva sa bupivakainom, posle paracervikalnog bloka može se javiti fetalna bradikardija (videti odeljak 4.3).

Ne postoje klinički podaci o upotrebi levobupivakaina u prvom trimestru trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na postojanje teratogenog efekta, ali su pokazale embrio-fetalnu toksičnost pri sistemskom izlaganju

u obimu jednakom onome koji se dobija kod kliničke upotrebe (videti odeljak 5.3). Mogući potencijalni rizici kod ljudi nisu poznati. Levobupivakain ne treba koristiti tokom rane trudnoće osim ako je to apsolutno neophodno.

Dosadašnje kliničko iskustvo sa upotrebom bupivakaina u akušerskoj hirurgiji (kod trudnoće ili porođaja) je obimno i ne ukazuje na postojanje fetalne toksičnosti.

### Dojenje

Nije poznato da li se metaboliti levobupivakaina izlučuju u majčino mleko. Ipak, smatra se da se levobupivakain neznatno izlučuje u majčino mleko, kao što je to slučaj sa bupivakainom. Stoga je moguće dojenje posle lokalne anestezije.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Levobupivakain može značajno uticati na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju motornim vozilom niti da rukuju mašinama sve dok ne prođe dejstvo anestezije i neposredna dejstva operacije.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije leka Chirocaine odgovaraju profilu neželjenih reakcija lekova iz iste farmakoterapijske grupe. Najčešće zabeležene neželjene reakcije su hipotenzija, mučnina, anemija, povraćanje, vrtoglavica, glavobolja, pireksija, postoperativni bol, bol u leđima i fetalni distress sindrom ukoliko se upotrebljava u akušerstvu (videti tabelu ispod).

Neželjene reakcije koje su prijavljene bilo spontano ili su zabeležene tokom kliničkih ispitivanja opisane su u navedenoj tabeli. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su rangirane po učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjena reakcija</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Anemija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Alergijske reakcije (anafilaktički šok u teškim slučajevima)
	Nepoznato	Hipersenzitivnost
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica
	Često	Glavobolja
	Nepoznato	Konvulzije
	Nepoznato	Gubitak svesti
	Nepoznato	Somnolencija
	Nepoznato	Sinkopa
	Nepoznato	Parestezija
	Nepoznato	Paraplegija Paraliza <sup>1</sup>
Poremećaji oka	Nepoznato	Zamućen vid
	Nepoznato	Ptoza <sup>2</sup>
	Nepoznato	Mioza <sup>2</sup>
	Nepoznato	Enoftalmus <sup>2</sup>
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	Atrioventrikularni blok
	Nepoznato	Srčani zastoj
	Nepoznato	Ventrikularna tahiaritmija
	Nepoznato	Tahikardija
	Nepoznato	Bradikardija

Vaskularni poremećaji	Veoma često Nepoznato	Hipotenzija Naleti crvenila <sup>2</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Respiratorni zastoj Edem larinksa Apneja Kijanje
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često Često Nepoznato Nepoznato	Mučnina Povraćanje Oralna hipoestezija Gubitak kontrole sfinktera <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato	Angioedem Urtikarija Pruritus Hiperhidroza Anhidroza <sup>2</sup> Eritrem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često Nepoznato Nepoznato	Bol u leđima Trzanje mišića Slabost mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznato	Poremećaj funkcije bešike <sup>1</sup>
Trudnoća, pureperijum i perinatalna stanja	Često	Fetalni distress sindrom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Nepoznato	Prijapizam <sup>1</sup>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Pireksija
Ispitivanja	Nepoznato Nepoznato	Smanjenje minutnog volumena srca Promene elektrokardiograma
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Postoperativni bol

<sup>1</sup> Ovo može biti znak ili simptom sindroma *cauda equina* (videti dole dodatni tekst u odeljku 4.8)

<sup>2</sup> Ovo može biti znak ili simptom prolaznog Hornerovog sindroma (videti dole dodatni tekst u odeljku 4.8)

Neželjene reakcije sa lokalnim anesticima amidnog tipa su retke, ali se mogu javiti kao rezultat predoziranja ili nehotično date intravaskularne injekcije i mogu biti ozbiljne.

Prijavljeni su slučajevi unakrsne osetljivosti među lokalnim anesticima amidnog tipa (videti odeljak 4.3).

Nehotična intratekalna primena lokalnih anestetika može da dovede do veoma jake spinalne anestezije.

Dejstva na kardiovaskularni sistem su povezana sa depresijom sprovodnog sistema srca i smanjenjem ekscitabilnosti i kontraktilnosti miokarda. Ovome obično prethodi teža toksičnost na nivou CNS-a, odnosno konvulzije, ali u retkim slučajevima prestanak rada srca može da nastane i bez prodromalnih dejstava na CNS.

Neurološka oštećenja su retka, ali poznata posledica regionalne, a naročito epiduralne i spinalne anestezije. Mogu se javiti usled direktnog oštećenja kičmene moždine ili spinalnih nerava, sindroma prednje kičmene arterije, ubrizgavanja iritansa ili nesterilnog rastvora. Retko, ova oštećenja mogu biti trajna.

Prilikom primene terapije levobupivakainom prijavljeni su slučajevi produžene slabosti ili senzornih poremećaja, od kojih neki mogu biti trajnog karaktera. Teško je ustanoviti da li su ti dugoročni efekti predstavljali posledicu toksičnosti leka ili neprepoznate povrede tokom operacije ili drugih mehaničkih faktora, kao što su postavljanje katetera i manipulacija kateterom.

Prijavljeni su slučajevi *cauda equina* sindroma ili znaka i simptoma potencijalnog oštećenja završnog dela kičmene moždine ili korena spinalnih nerava (uključujući paresteziju donjih ekstremiteta, slabost ili paralizu, gubitak kontrole creva i/ili kontrole bešike i priapizam) koji su povezani sa primenom levobupivakaina. Ovi

dogadaji su bili ozbiljniji i u nekim slučajevima se nisu povukli u slučaju kada je levobupivakain primenjivan duže od 24 sata (videti odeljak 4.4).

Međutim, ne može se zaključiti da li ti događaji nastaju usled primene levobupivakaina, mehaničke traume kičmene moždine ili korena spinalnih nerava, ili nakupljanjem krvi u završnom delu kičmene moždine.

Pored toga bilo je i izveštaja o prolaznom Hornerovom sindromu (ptoza, mioza, enoftalmus, unilateralno znojenje i/ili naleti vrućine) prilikom primene lokalnih anestetika, uključujući levobupivakain. Ovi događaji se povlače prekidom terapije.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nehotično intravaskularno ubrizgavanje lokalnog anestetika može izazvati trenutne toksične reakcije. U slučaju predoziranja, maksimalne koncentracije u plazmi mogu da se dostignu tek 2 sata po davanju leka, zavisno od mesta ubrizgavanja, pa tako i znaci toksičnosti mogu da budu odloženi.

Dejstvo leka može biti produženo.

Sistemske neželjene reakcije zabeležene kod lokalnih anestetika dugog dejstva nakon predoziranja ili nehotično date intravaskularne injekcije uključuju dejstva kako na CNS, tako i na kardiovaskularni sistem.

#### Dejstva na CNS

Konvulzije treba odmah lečiti intravenskim tiopentonom ili diazepamom titriranim po potrebi. Tiopenton i diazepam takođe deluju depresorno na centralni nervni sistem, respiratornu i srčanu funkciju. Prema tome, njihova upotreba može da dovede do apneje. Neuromišićne blokatore treba koristiti samo ako je lekar uveren da može da zadrži prohodnost disajnih puteva i da zbrine potpuno paralizovanog pacijenta.

Ako se ne leče odmah, konvulzije sa posledičnom hipoksijom i hiperkapnijom uz depresiju miokarda zbog dejstva lokalnog anestetika na srce, mogu da dovedu do srčanih aritmija, ventrikularne fibrilacije ili zastoja srčanog rada.

#### Dejstva na kardiovaskularni sistem

Hipotenzija se može sprečiti ili ublažiti prethodnom terapijom sa unošenjem tečnosti i/ili upotrebom vazopresora. Ako dođe do hipotenzije, treba je lečiti intravenskim kristaloidima ili koloidima i/ili rastućim dozama vazopresora kao što je 5-10 mg efedrina. Treba brzo tretirati sve prateće uzročnike hipotenzije.

Ako dođe do teške bradikardije, terapija sa 0,3-1,0 mg atropina normalno će uspostaviti puls do prihvatljivog nivoa.

Srčanu aritmiju treba lečiti po potrebi, a ventrikularnu fibrilaciju lečiti kardioverzijom.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Anestetici, lokalni; Amidi



**ATC šifra:** N01BB10

Levobupivakain je lokalni anestetik i analgetik dugog dejstva. Blokira provodljivost u senzornim i motornim nervima uglavnom tako što stupa u interakciju sa voltažno zavisnim natrijumovim kanalima na ćelijskoj membrani, ali takođe blokira i kalijumove i kalcijumove kanale. Uz to, levobupivakain koči prenošenje impulsa i provođenje u druga tkiva, gde su za nastanak kliničkih neželjenih dejstava najvažnija dejstva na kardiovaskularni i centralni nervni sistem.

Dok je u racematu bupivakaina doza izražena u obliku hidrohlorid soli, doza levobupivakaina izražena je u obliku baze. Ovo dovodi do povećanja u aktivnoj supstanci od 13% u rastvoru levobupivakaina u poređenju sa bupivakainom. U kliničkim studijama, pri istoj nominalnoj koncentraciji levobupivakain je pokazao slično kliničko dejstvo kao bupivakain.

U kliničko-farmakološkom ispitivanju korišćenjem modela bloka ulnarnog nerva, levobupivakain je bio jednako potentan kao i bupivakain.

Ograničeni su podaci o bezbednosti primene terapije levobupivakainom u periodima dužim od 24 sata.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Koncentracije levobupivakaina u plazmi nakon terapijske primene zavise od primenjene doze, i, budući da resorpcija sa mesta primene zavisi od prokrvljenosti tkiva, od načina davanja. Iskustva iz kliničkih studija pokazuju da senzorni blok koji je dovoljan za operaciju počinje 10-15 minuta po epiduralnoj primeni, sa regresijom koja traje između 6 i 9 sati.

### Distribucija

U kliničkim ispitivanjima kod ljudi, kinetika distribucije levobupivakaina nakon i.v. primene suštinski je ista kao kod bupivakaina.

Vezivanje levobupivakaina za proteine plazme kod ljudi procenjivano je *in vitro*, i pokazano je da iznosi > 97% pri koncentracijama između 0,1 i 1,0 mikrograma/mL. Volumen distribucije nakon intravenske primene iznosio je 67 litara.

### Biotransformacija

Levobupivakain se u velikoj meri metaboliše, pa se neizmenjeni levobupivakain ni u urinu ni u fecesu ne može detektovati posle intravenskog davanja. Glavni metabolit levobupivakaina, 3-hidroksilevobupivakain izlučuje se urinom kao konjugat glukuronske kiseline i sulfatnog estera. *In vitro* studije su pokazale da izoforma CYP3A4 i izoforma CYP1A2 posreduju metabolizam levobupivakaina u desbutil-levobupivakain, odnosno 3-hidroksilevobupivakain. Ove studije ukazuju da su metabolizam levobupivakaina i bupivakaina slični.

Nema dokaza o *in vivo* racemizaciji levobupivakaina.

### Eliminacija

Nakon intravenske primene, levobupivakain se kvantitativno izlučivao u proseku oko 95% i to urinom (71%) i fecesom (24%) u roku od 48 sati.

Srednje vrednosti ukupnog klirensa iz plazme i terminalnog poluvremena eliminacije levobupivakaina nakon intravenske infuzije iznosili su 39L/h, odnosno 1,3 h.

U jednoj kliničkoj farmakološkoj studiji u kojoj je 40 mg levobupivakaina davano intravenski, srednje poluvreme eliminacije bilo je približno 80±22 minuta,  $C_{max}$  1,4±0,2 mikrograma/mL, a PIK 70 ± 27 mikrograma·min/mL.

### Linearnost

Srednje vrednosti  $C_{max}$  i PIK (0-24h) levobupivakaina bile su približno proporcionalne dozi nakon epiduralnog davanja 75 mg (0,5%) i 112,5 mg (0,75%), i nakon doza od 1 mg/kg (0,25%) odnosno 2 mg/kg (0,5%) koje su korišćene za blok brahijalnog pleksusa. Nakon epiduralnog davanja 112,5 mg (0,75%)

srednja vrednost  $C_{max}$  iznosila je 0,58 mikrograma/mL, a srednja vrednost PIK bila je 3,56 mikrograma•h/mL.

### Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nema relevantnih podataka o pacijentima sa oslabljenom funkcijom jetre (videti odeljak 4.4).

Nema podataka o pacijentima sa oslabljenom funkcijom bubrega. Levobupivakain se u velikoj meri metaboliše, a neizmenjeni levobupivakain se ne izlučuje urinom.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U jednoj studiji embrio-fetalne toksičnosti kod pacova, zabeležena je povećana incidenca dilatacije bubrežne karlice, dilatacije uretera, dilatacije olfaktorne komore i pojave dodatnih torako-lumbarnih rebara po sistemskom izlaganju u obimu jednakom onome koji se dobija kod kliničke upotrebe. Nije bilo malformacija povezanih za terapijom.

Levobupivakain nije bio genotoksičan u standardnim testovima kojima se određuju mutagenost i klastogenost. Ispitivanja kancerogenosti nisu sprovedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid;  
natrijum-hidroksid;  
hlorovodonična kiselina;  
voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Može doći do taloženja levobupivakaina ako se razblažuje baznim rastvorima i ne sme se razblaživati, niti davati istovremeno sa injekcijama natrijum-bikarbonata. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima, osim onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe u neotvorenom pakovanju: 3 godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja: iskoristiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaživanja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida: dokazana je hemijska i fizička stabilnost u trajanju od 7 dana na temperaturi od 20-22 °C. Dokazana je hemijska i fizička stabilnost sa klonidinom, morfinom ili fentanilom u trajanju od 40 sati, na temperaturi od 20-22 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se proizvod ne iskoristi odmah, vreme i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je polipropilenska (PP) ampula koja sadrži 10 mL rastvora za injekciju/koncentrata za rastvor za infuziju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula (upakovanih u sterilni blister ili bez njega) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba baciti.

Pre upotrebe vizuelno pregledati rastvor/razblaženi rastvor. Koristiti samo bistar rastvor bez vidljivih čestica. Koristiti sterilni blister kada se zahteva sterilna površina ampula. Površina ampule nije sterilna ukoliko je blister oštećen.

Standardni rastvor levobupivakaina treba razblaživati sa 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekcije, pod aseptičnim uslovima.

Dokazano je da su klonidin 8,4 mikrograma/mL, morfin 0,05 mg/mL i fentanil 4 mikrograma/mL kompatibilni sa levobupivakainom razblaženim u rastvoru za injekcije natrijum-hlorida, 9 mg/mL (0,9%).

Neiskorišćeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD,  
Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01643-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 06.04.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.12.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar 2016.