

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Leikkausanestesia

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

Kivunlievitys

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

Pediatriset potilaat

Analgesia (ilioingvinaalinen/iliohypogastrinen salpaus).

Tietoja ei ole saatavilla alle 6 kuukauden ikäisiltä pediatrisilta potilailta.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

Jos myrkytysoireita esiintyy, on injektio keskeytettävä välittömästi.

Enimmäisannos

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

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

Obstetrinen kirurgia

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

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

Pediatriiset potilaat

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

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

Levobupivakaiinin turvallisuutta ja tehoa muissa käyttöaiheissa lapsilla ei ole osoitettu.

Erityisryhmät

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

Postoperatiivisen kivun hoidossa on otettava huomioon leikkauksen aikana annettu annos.

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

Annostustaulukko

| | Pitoisuus mg/ml¹ | Annos | Motorinen salpaus |
|---|--|---|--------------------------------|
| <i>Leikkausanestesia</i> | | | |
| Epiduraali (hidas) bolus ² leikkauksessa – Aikuisilla | 5,0–7,5 | 10–20ml (50–150 mg) | Kohtalainen tai täydellinen |
| Epiduraali – hidas injektio ³ keisarileikkauksessa | 5,0 | 15–30 ml (75–150 mg) | Kohtalainen tai täydellinen |
| Intratekaalinen anto | 5,0 | 3 ml (15 mg) | Kohtalainen tai täydellinen |
| Perifeerinen hermosalpaus | 2,5–5,0 | 1–40 ml (2,5–150 mg max) | Kohtalainen tai täydellinen |
| Ilioingvinaalinen/ iliohypogastrinen salpaus – Alle 12-vuotiailla lapsilla ⁴ | 2,5 5,0 | 0,5 ml/kg/puoli (1,25 mg/kg/puoli) 0,25 ml/kg/puoli (1,25 mg/kg/puoli) | Ei sovellettavissa |
| Silmäkirurgia (peribulbaarinen salpaus) | 7,5 | 5–15 ml (37,5–112,5 mg) | Kohtalainen tai täydellinen |
| Paikallinen infiltraatio – Aikuiset | 2,5 | 1–60 ml (2,5–150 mg max) | Ei sovellettavissa |
| <i>Kivunlievitys⁵</i> | | | |
| Synnytysanalgesia (epiduraalibolus ⁶) | 2,5 | 6–10 ml (15–25 mg) | Vähäinen tai kohtalainen |
| Synnytysanalgesia (epiduraali-infuusio) | 1,25 ⁷ | 4–10 ml/h (5–12,5 mg/h) | Vähäinen tai kohtalainen |
| Postoperatiivinen kipu | 1,25 ⁷ | 10–15 ml/h (12,5–18,75 mg/h) | Vähäinen tai kohtalainen |
| | 2,5 | 5–7,5 ml/h (12,5–18,75 mg/h) | Vähäinen tai kohtalainen |

¹ Levobupivakaiini injektioneste, liuos / infuusiokonsentraatti, liuosta varten on saatavilla 2,5, 5,0 ja 7,5 mg/ml liuoksina.

² Annetaan 5 minuutin kuluessa (katso myös teksti).

³ Annetaan 15–20 minuutin kuluessa.

⁴ Tietoja ei ole saatavilla alle 6 kuukauden ikäisiltä pediatriasilta potilailta.

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

⁶ Kahden perättäisen injektion välissä tulisi pitää vähintään 15 minuutin tauko.

⁷ Laimennusohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

Levobupivakaiiniliuoksia ei tule antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, amidityyppisille paikallispuudutteille tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle valmisteen apuaineelle (ks. kohta 4.8).

Levobupivakaiiniliuoksia ei tule käyttää regionaaliseen laskimopuudutukseen (Bierin puudutus).

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Epiduraalipuudutus

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

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

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

Epiduraalianalgesia

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

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

Voimakas regionaalinen hermosalpaus

Potilaalle tulee antaa nestettä laskimoon kestokatetrin kautta laskimoreitin toimivuuden varmistamiseksi. Pienintä paikallisuuduteannosta, jolla saavutetaan tehokas anestesia, tulee käyttää plasman suurten lääkeainepitoisuuksien ja vakavien haittavaikutusten välttämiseksi. Suurten paikallisuudutemäärien nopeaa injisointia tulee välttää ja fraktionaalisia (inkrementaalisia) annoksia tulee käyttää mikäli se on mahdollista.

Käyttö pään ja kaulan alueella

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

Käyttö silmäkirurgiassa

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

Erityisryhmät

Huonokuntoiset, vanhuks^{et} ja akuutisti sairaat potilaat: levobupivakaiinia tulee käyttää varoen huonokuntoisilla, vanhuksilla ja akuutisti sairail^{la} potilailla (ks. kohta 4.2).

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 3.5 mg/ml natriumia pussin tai ampullin sisältämässä liuoksessa, mikä tulee ottaa huomioon natriumdieettiä noudattavien potilaiden kohdalla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Levobupivakaiinin ja adrenaliinin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

Paikallispuudutteen tahaton intratekaalinen injektio voi johtaa erittäin korkeaan spinaalianestesiaan.

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

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

Keskushermostovaikutukset

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

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

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet, amidit
ATC -koodi: N01B B10

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

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

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

Yli 24 tuntia kestävä levobupivakaiinihoidon turvallisuudesta on vain vähän kokemusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Levobupivakaiinin rasemoitumisesta *in vivo* ei ole näyttöä.

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus

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

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Suolahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Myyntipakkaus: 3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: Valmiste tulee käyttää välittömästi.

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

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

6.4 Säilytys

Polypropyleeniampullit: polypropyleeniampullit eivät vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoost

Chirocaine on saatavana kahdessa eri pakkauskoostsa:

10 ml polypropyleeniampulli, pakkaukset 5,10 ja 20

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuos/laimennettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen saa käyttää

vain, jos se on kirkas eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.2.2000/18.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2020