

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CHIROCAINE 5 mg/ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хирокаин 5,0 mg/ml инжекционен разтвор/концентрат за инфузионен разтвор
Chirocaine 5,0 mg/ml solution for injection/concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър съдържа 5 mg левобупивакаин (levobupivacaine) под формата на левобупивакаин хидрохлорид. Всяка ампула съдържа 50 mg в 10 ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор/концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор, практически без частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Chirocaine се прилага при възрастни (на 18 години и повече) и деца < 12 годишна възраст.

Възрастни:

- Анестезия при хирургични интервенции
Голяма: епидурална (при акушерски процедури, включително цезарово сечение концентрации по високи от 0.5% не се препоръчват, виж т.4.3, т.4.4 и т.4.6), интратекална, периферен нервен блок;
Малка: локална инфилтрация, перибулбарен блок в очната хирургия.
- Контрол на болката - продължителна епидурална инфузия, единичен или множествен болус за постоперативна, родилна или хронична болка.
За продължителна епидурална аналгезия левобупивакаин може да се прилага в комбинация с фентанил, морфин или клонидин епидурално.

Педиатрична популация

Инфилтрационна аналгезия (илеоингвинална/илеохипогастрична) при деца (виж т. 4.2).
Няма данни при педиатрична популация < 6 месечна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левобупивакаин трябва да се прилага само от или под ръководството на лекар с необходимото обучение и опит.

Таблицата по-долу е ръководство за дозиране за повечето широко употребяване блокади. За аналгезия (епидурално приложение за контрол на болката) се препоръчват най-ниската концентрация и доза. Където се изисква дълбока и продължителна анестезия с компактен моторен блок (епидурален или перибулбарен блок), трябва да се приложи най-високата концентрация. Препоръчва се внимателна аспирация преди или по време на инжекцията, за да се предотврати вътресъдово инжектиране.

Има ограничен опит по отношение на безопасността с приложението на левобупивакаин за период, надвишаващ 24 часа. За да се намали риска от токсични неврологични



усложнения, пациентът и продължителността на приложението на продукта трябва да се наблюдават отблизо. (вж Раздел 4.4).

Преди и по време на приложението на болус доза аспирацията трябва да се повтори и болусът трябва да се инжектира бавно и в повишаващи се дози със скорост от 7.5–30 mg/min като се наблюдават жизнените функции на пациента и се поддържа словесен контакт.

Ако се появят симптоми на токсичност приложението трябва да се спре незабавно.

Максимална доза

Максималната доза трябва да се определи като се оцени ръста на пациента и физическия му статус, заедно с концентрацията на продукта и областта и начина на приложение. Появяват се индивидуални вариации по отношение на началото и продължителността на блока. Опитът от клинични проучвания показва начало на сензорен блок, подходящ за хирургия от 10-15 минути след епидуралното приложение с време за отзвучаване от 6-9 часа.

Препоръчвата максимална единична доза е 150 mg. Когато се изискват устойчив моторен и сензорен блок за продължителна процедура, може да са необходими допълнителни дози. Максималната препоръчвана доза за 24 часа е 400 mg. За контрол на пост-оперативна болка дозата трябва да не превишава 18.75 mg/час.

Акушерство

При цезарово сечение не трябва да се прилагат по-високи концентрации от 5.0 mg/ml (вж Раздел 4.3). Максималната препоръчвана доза е 150 mg.

За аналгезия при раждане с епидурална инфузия дозата не трябва да надвишава 12.5 mg/час.

Педиатрична популация

При деца максималната препоръчвана доза за аналгезия (илиоингвинален/илиохипогастричен блок) е 1.25 mg/kg/страна. Максималната доза трябва да се приспособи според ръста, конституцията на тялото и физическото състояние на пациента/детето.

Безопасността и ефикасността на левобупивакаин при деца за други индикации не са установени.

Специални популации

При увредени, хора в старческа възраст или такива с остри заболявания трябва да се прилагат намалени дози на левобупивакаин, отговарящи на техния физически статус.

При контрола на пост-оперативната болка трябва да се вземе предвид дозата прилагана по време на хирургия.

Няма данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж Раздел 4.4 и 5.2).

Таблица за дозиране

	Концентрация % ¹	Доза (ml)	Доза (mg)
Хирургична			



анестезия				
Епидурален (бавен) болус ² за хирургия при възрастни	0,5-0,75	10-20	50-150	Умерен до пълен
Епидурална бавна ³ инжекция при Цезарово сечение	0,5	15-30	75-150	Умерен до пълен
Периферни нерви	0,25-0,5	1-40	Максимум 150	Умерен до пълен
Инtrateкално	0,5	3	15	Умерен до пълен
Илионгвинален/илио хипогарстричен блок при деца < 12 години ⁷	2,5 5,0	0,5ml/kg/страна 0,25ml/kg/страна		неприложимо
Очна хирургия (перibuлбарен блок)	0,75	5-15	37,5-112,5	Умерен до пълен
Локална инфилтрация - възрастни	2,5	1-60	Максимум 150	Неприложимо
Контрол на болката ⁴ Обезболяване на раждане (епидурален болус ⁵)	2,5	6-10ml	15-25mg/h	Минимален до умерен
Обезболяване на раждане (епидурална инфузия)	0,125 ⁶	4-10	5-12,5 mg/час	Минимален до умерен
Следоперативна болка	0,125 ⁶	10-15 ml/час	12,5-18,75 mg/час	Минимален до умерен
	0,25	5-7,5 ml/час	12,5-18,75 mg/час	

¹ Левобупивакаин разтвор за инжекции/концентрат за разтвор за инфузии е наличен в 5 и 7,5 mg/ml

² Приложение над 2 минути (виж текста)

³ Приложен над 15-20 минути

⁴ В случаи, когато левобупивакаин се комбинира с други следства, напр. опиоиди за контрол на болката, дозата му трябва да се намали и да се предпочете по-ниска концентрация – 1,25mg/ml.

⁵ Минималният препоръчителен интервал между инжекциите е 15 минути.

⁶ за информация за разреждане виж Раздел 6.6

⁷ Няма налични данни при деца < 6 месечна възраст.

4.3 Противопоказания

Трябва да се имат предвид общите противопоказания по отношение на локалната анестезия, независимо от вида на използвания анестетик.



Разтворите на левобупивакаин са противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към левобупивакаин, локални анестетици от амиден тип или към някое от помощните вещества, изброени в Раздел 6.1 (вж. т. 4.8).

Разтворите на левобупивакаин са противопоказани при пациенти с тежка хипотония, като кардиогенен или хиповолемичен шок (вж. т. 4.4).

Левобупивакаин не трябва да се прилага за интравенозна регионална анестезия (блок на Bier).

Разтворите на левобупивакаин са противопоказани при парацервикални блокове в акушерската практика, при блок на Bier (вж. т. 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички форми на локална или регионална анестезия с левобупивакаин трябва да се провеждат в добре оборудвани лечебни заведения и да се прилагат от добре обучен и опитен в аназиологичните техники персонал, който е в състояние да диагностицира и лекува всички нежелани лекарствени реакции, които могат да се появят.

Левобупивакаин може да причини остри алергични реакции, сърдечно-съдови ефекти и неврологично увреждане (вж Раздел 4.8).

Левобупивакаин трябва да се прилага с внимание за регионална анестезия при пациенти с увредена сърдечно-съдова функция, напр. сериозни сърдечни аритмии (вж Раздел 4.3).

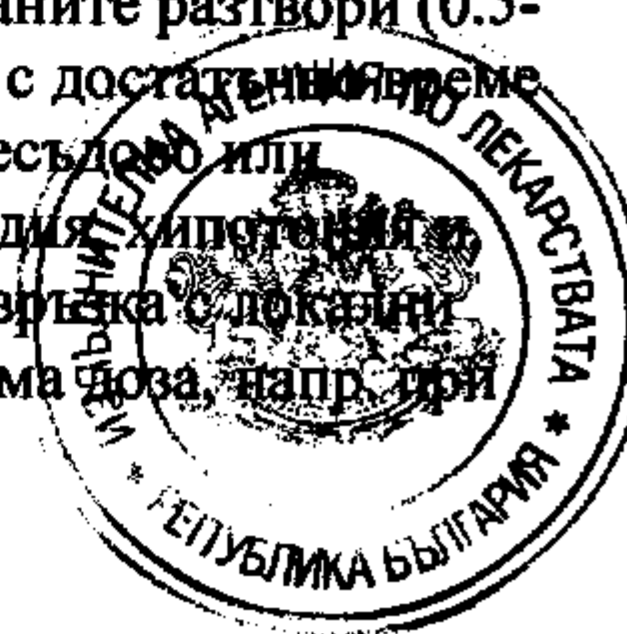
Съществуват пост-маркетингови съобщения за хондролита при пациенти, които следоперативно приемат втреставна непрекъсната инфузия с локални анестетици. В повечето докладвани случаи на хондролита е засегната раменната става. Поради множеството допринасящи фактори и противоречие в научната литература по отношение на механизма на действие, причинно-следствена връзка не е била установена. Втреставната продължителна инфузия не е одобрена индикация за левобупивакаин.

Въвеждането в локална анестезия чрез интратекално или епидурално приложение в централната нервна система при пациенти с подлежащи заболявания на ЦНС може потенциално да обостри някои от тези състояния. По тази причина клиничното решение при тези пациенти трябва да се вземе като се има предвид избора на епидурална или интратекална анестезия.

Този продукт съдържа 3.6 mg/ml натрий в сак или ампула разтвор, което трябва да се има предвид при пациенти на ограничаваща солта диета.

Епидурална анестезия

По време на епидурално приложение на левобупивакаин, концентрираните разтвори (0.5-0.75%) трябва да бъдат приложени в повишаващи се дози от 3 до 5 ml с достатъчно време между дозите, за да се открият прояви на токсичност на неволно втресъдово или интратекално инжектиране. Съобщавани са случаи на тежка брадикардия, хипотония и промени на дишането със сърдечен арест (тякои от тях фатални) във връзка с локални анестетици, вкл. левобупивакаин. Когато трябва да се инжектира голяма доза, напр. при



епидурален блок се препоръчва да се приложи тестова доза от 3-5 ml лидокаин с адреналин. Неволно инжектиране в съд може да бъде разпознато с временно повишаване на сърдечната честота, а интратекално такова – с признаци на спинален блок.

Аспирации със спринцовка трябва да се правят преди и по време на всяко допълнително инжектиране през постоянен или временен катетър. Вътресъдово инжектиране въпреки това е възможно дори и при отрицателна за кръв аспирация. По време на приложението на епидуралната анестезия се препоръчва начално да се приложи тест доза и да се наблюдава ефекта преди приложението на цялата доза.

Епидурална анестезия с всеки от локалните анестетици може да причини хипотония и брадикардия. Всички пациенти трябва да имат поставен венозен достъп. Трябва да бъдат осигурени подходящи течности, вазоконстриктори, анестетици с антиконвулсивни свойства, миорелаксанти, атропин и оборудване и опит в ресусцитация. (вж Раздел 4.9).

Епидурална аналгезия

Докладвани са постмаркетингови случаи на кауда еквина синдром и събития показателни за невротоксичност (виж т.4.8) временно свързани с употребата на левобупивакаин при повече от 24 часа или 24 часа епидурална аналгезия. Тези събития са били по тежки и в някои случаи са довели до постоянни остатъчни явления при приложение на левобупивакаин за повече от 24 часа. Затова не се препоръчва употребата на левобупивакаин за повече от 24 часа или трябва да се прилага само, когато ползата за пациента надвишава риска.

Основно е аспирацията на кръв и церебро-спинална течност (където е приложимо) да бъде направена преди инжектирането на каквито и да е локални анестетици, преди първата или последващите дози, за да се избегне вътресъдово или интратекално инжектиране. Въпреки това, негативната аспирация не е гаранция за липса на вътресъдово или интратекално инжектиране. Левобупивакаин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на други локални анестетици или продукти, структурно близки до амидния тип локални анестетици, тъй като токсичните ефекти са адитивни.

Голям местен нервен блок

Пациентът трябва да има i.v. течности, които се вливат чрез постоянен катетър за осигуряване на функциониращ интравенозен път. Трябва да се използва най-ниската доза на локален анестетик, която води до ефективна анестезия, за да се избегнат високи плазмени нива и сериозни нежелани реакции. Бързото инжектиране на голям обем разтвор на локален анестетик трябва да се избягва и трябва да се използват частични (единични дози), когато е осъществимо.

Приложение в областта на главата и шията

Малки дози локални анестетици инжектирани в областта на главата и шията могат да доведат до появата на нежелани реакции, подобни на тези при системна токсичност, наблюдавана при непреднамерено вътресъдово инжектиране на високи дози. Процедурата на инжектиране изисква повишено внимание. Съобщаване са обреченост конвулсии, потискане на дишането и/или дихателен арест и сърдечно-съдова стимулация



или депресия. Тези реакции могат да се дължат на интраваскуларното инжектиране на локален анестетик с ретрограден приток към мозъчната циркулация. Пациентите, подложени на подобни блокове трябва да бъдат проследявани по отношение на циркулацията и дихателната функция, както и поставени под постоянно наблюдение. Необходимо е наличието на реанимационна техника и персонал за лечение на нежеланите реакции незабавно. Не трябва да се надхвърлят препоръчителните дозировки (виж т.4.2)

Приложение в очната хирургия

Клиницистите, които извършват ретробулбарен блок трябва да са наясно, че има съобщения за дихателен арест след приложение на местна анестезия. Преди ретробулбарен блок, както и при всички други местни процедури трябва да бъде осигурено оборудване, лекарства и персонал за да овладеят респираторен арест или депресия, конвулсии или да направят сърдечна стимулация. Както и при другите анестезиологични процедури, пациентите трябва да бъдат обект на постоянно наблюдение след очни блокове за признаци на тези нежелани реакции.

Специални популации

Увредени хора, пациенти в старческа възраст или такива с остри заболявания: левобупивакаин трябва да се употребява с повишено внимание при тези пациенти (виж т.4.2).

Чернодробни заболявания: тъй като левобупивакаин се метаболизира в черния дроб, той трябва да се употребява внимателно при пациенти с чернодробни заболявания или такива с нарушено кръвоснабдяване, например на фона на алкохолизъм или цироза (виж т.5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие
In vitro изследвания показват, че изоформите CYP3A4 и CYP1A2 медираат метаболизма на левобупивакаин. Въпреки, че не са проведени клинични проучвания, метаболизма на левобупивакаин може да се повлияе от инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол, и инхибитори на CYP1A2-метилксантини.

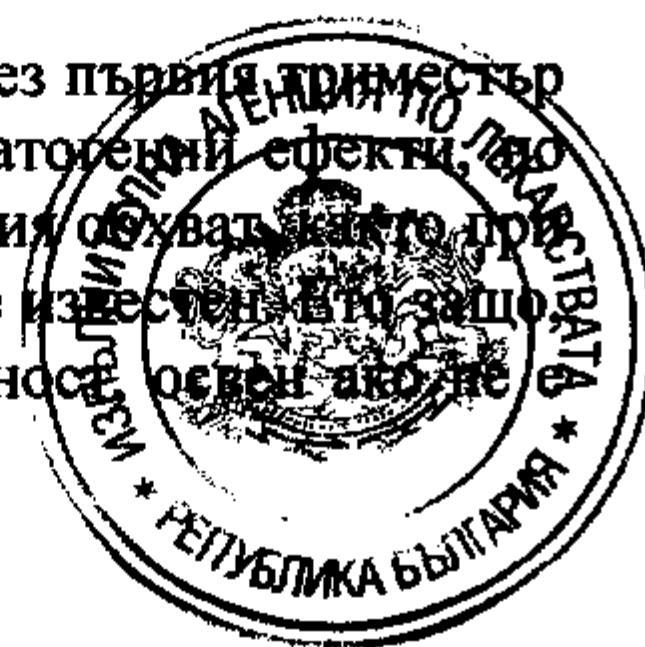
Левобупивакаин трябва да се прилага с внимание при пациенти, лекувани с антиаритмици с локално анестетично действие, като мексилетин или антиаритмици от клас III, поради опасност от адитивни токсични ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Разтворите на левобупивакаин са противопоказни за употреба при парацервикален блок в акушерството. Опитът с бупивакаин показва, че фетална брадикардия може да се появи след парацервикален блок (виж т.4.3).

Не са налични клинични данни, за експозиция на левобупивакаин през първия триместър от бремеността. Проучвания при животни, не свидетелстват за тератогенни ефекти, но показват ембрио-фетална токсичност при системна експозиция в същия обхват както при клинично приложение (виж т.5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Въпреки това, левобупивакаин не трябва да се прилага по време на ранна бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.



Въпреки всичко, солидния клиничния опит при употребата на бупивакаин при акушерски операции (в смисъла при бременност или раждане) не е показал фетотоксични ефекти.

Кърмене

Не е известно дали левобупивакаин или неговите метаболити се екскретират чрез кърмата. Рискът за новородените не може да бъде изключен.

Въпреки това, както при бупивакаин, преминаването на левобупивакаин в кърмата се очаква да бъде в много ниска степен. Ето защо, кърменето е възможно след локална анестезия.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левобупивакаин може да окаже значително влияние върху способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират, карат колело или работят с машини, докато не отзвучат всички ефекти на анестезията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при левобупивакаин, са характерни за съответния терапевтичен клас лекарствени продукти. Най-често докладваните НЛР са хипотония, гадене, анемия, повръщане, световъртеж, главоболие, треска, болка при анестезиологичната процедура, болки в гърба и фетален дистрес синдром при употреба в акушерството (виж таблицата по-долу).

Спонтанно докладваните НЛР или тези, наблюдавани в хода на клиничните проучвания са описани в таблицата по-долу. При всички системо-органи класове, НЛР са класифицирани, според честотата на поява, използвайки следната установена практика: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), с неизвестна честота (не мога да бъдат оценени чрез наличните данни).

Системо-органи класове	Честота	НЛР
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
Нарушения на имунната система	с неизвестна честота	Алергични реакции (при сериозни случаи анафилактичен шок) Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести Чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Световъртеж Главоболие Конвулсии Загуба на съзнание Сънливост Синдром Парестезия



	С неизвестна честота С неизвестна честота	Параплегиа Парализа ¹
Нарушения на зрението	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Замъглено виждане Птоза ² Миоза ² Енофталам ²
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Предсърдно-камерен блок Сърдечен арест Камерна тахиаритмия Тахикардия брадикардия
Съдови нарушения	Много чести С неизвестна честота	Хипотония Зачервяване ²
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Респираторен арест Ларингеална едема Апнея Кихане
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Чести С неизвестна честота С неизвестна честота	Гадене Повръщане Орална хипоестезия Загуба на контрол на сфинктера ¹
Кожни и подкожни нарушения	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Ангиедем Уртикария Сърбеж Хиперхидроза Анхидроза ² Еритема
Скелетно-мускулни и съединителнотъканни нарушения	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота	Болки в гърба Мускулни спазми Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Дисфункция на пикочния мехур ¹
Бременност, следродилен период и перинатални състояния	Чести	Фетален дистрес синдром
Нарушения на възпроизводителната система	Нечести	Приапизъм



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Пирексия
Изследвания	С неизвестна честота С неизвестна честота	Сърдечен дебит Промени в електрокардиограмата
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чест	Болка при анестезиологичната процедура

¹ Това може да бъде знак или симптом на кауда еквина синдром (виж т.4.8 текста отдолу).

² Това може да е знак или симптом на преходен синдром на Хорнер (виж т.4.8 текста отдолу).

НЛР с локални анестетици от амиден тип са редки, но те могат да се появят в резултат на предозиране или неумишлено вътресъдово инжектиране, което може да бъде сериозно.

Кръстосана чувствителност при локалните анестетици от амиден тип е докладвана (виж т.4.3)..

Инцидентно интратекално инжектиране на локален анестетик може да доведе до много висока спинална анестезия. Сърдечно-съдовите ефекти са свързани с подтискане на възбудно-проводната система на сърцето и редуция на миокардната възбудимост и контрактилитет/съкратителна способност? Обикновено това е предшествано от силна ЦНС токсичност, т.е. конвулсии, но в редки случаи, сърдечния арест може да се появи преди ЦНС ефектите.

Неврологичните нарушения са редки, но са доказано последствие от локална и особено при епидурална, и спинална анестезия. Това може да се дължи на директното увреждане на гръбначния мозък или спиналните нерви, синдром на предната спинална артерия, инжектиране на иританти и инжектирането на нестерилен разтвор. Много рядко, тези могат да бъдат необратими.

Налице са доклади за удължена слабост или сензорни смущения, някои от които перманентни, във връзка с терапия с левобупивакаин. Трудно е да се определят дългосрочните ефекти, в резултат от лекарствена токсичност или неидентифицирана травма повреме на операция или други механични фактори, като поставяне на катетер и манипулация.

Получени са доклади за кауда еквина синдром или признаци и симптоми на увреждане по основата на гръбначния мозък или на коренчетата на гръбначно-мозъчните нерви (включително парестезии на долните крайници, слабост или парализа, загуба на контрол на червата и/или контрол на пикучния мехур и приапизъм) свързано с прилагането на



левобупивакаин. Тези събития са били по-тежки, като в някои случаи не са преминали, когато левобупивакаин е прилаган повече от 24 часа (виж т.4.4).

Въпреки това, не може да бъде определено дали тези събития се дължат на действието на левобупивакаин, механично увреждане на гръбначния мозък или на коренчетата на гръбначно-мозъчните нерви, или събирането на кръв в основата на гръбначния мозък.

Получени са също доклади за преходен синдром на Хорнер (птоза, миоза, енофтальм, едностранно изпотяване и/или зачервяване) във връзка с употребата на локални анестетици, включително левобупивакаин. Това събитие отзвучава след спиране на терапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случайното вътресъдово инжектиране на локален анестетик може да предизвика незабавни токсични ефекти. В случай на предозиране, пиковите плазмени концентрации могат да не бъдат достигнати до 2 часа след прилагане, в зависимост от мястото на инжектиране, и затова признаците на предозиране могат да се появят по-късно. Ефектите на медикамента могат да бъдат продължителни.

Системни НЛР след предозиране или случайно вътресъдово инжектиране, докладвани с дълго действащи локални анестетици, включват както ЦНС, така и сърдечно-съдови ефекти.

ЦНС ефекти

Конвулсиите трябва да се третират незабавно с интравенозен тиопентон или диазепам, титрирани както е необходимо. Тиопентон и диазепам също подтискат ЦНС, белодробните и сърдечните функции. Ето защо, тяхната употреба може да предизвика апнея. Нервно-мускулните блокери могат да бъдат използвани само, ако клинициста е уверен в поддържането на достъпни дихателни пътища и напълно парализиран пациент.

Ако не се третират незабавно, конвулсиите с последваща хипоксия и хиперкапнея с подтискане на миокарда, от ефектите на локалните анестетици, могат да доведат до сърдечни аритмии, камерна фибрилация или сърдечен арест.

Сърдечно-съдови ефекти



Хипотонията може да се предотврати или намали чрез премедикация с вазоконстриктори или увеличаване обема на течности. Ако се появи хипотония, то тя трябва да бъде третирана с кристалоиди или колоиди и/или повишаващи дози на вазоконстриктор като ефедрин 5-10 мг. Всички други едновременно действащи причини за хипотония, трябва да бъдат третирани бързо.

Ако се появи тежка брадикардия, прилагането на атропин 0.3-1.0 мг ще доведе до нормализиране на сърдечния ритъм.

Сърдечната аритмия трябва да се третира според нуждите, а камерната фибрилация трябва да се третира чрез кардиоверзио.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: локални анестетици, амиди

АТС код: N01B B10

Механизъм на действие: Левобупивакаин е дълго-действащ локален анестетик и аналгетик. Той блокира нервната проводимост в сензорните и моторни нерви, взаимодействайки с потенциал-зависимите натриеви канали върху клетъчната мембрана, като блокира и калиевите и калциевите канали. Освен това, левобупивакаин въздейства върху предаването и провеждането на импулсите в други тъкани, като ефектите върху сърдечно-съдовата и централната нервна система играят най-важна роля за възникването на клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Дозата на левобупивакаин се представя като основа, докато при рацемата бупивакаин, тя се изразява под формата на хидрохлорид. Това води до около 13% по-високо съдържание на лекарственото вещество в разтвора на левобупивакаин, в сравнение с бупивакаин. В клиничните изпитвания левобупивакаин показва подобни на бупивакаин клинични ефекти при същите номинални концентрации.

В едно фармакологично проучване, при което е използван модела на блок на лакътния нерв, левобупивакаин е показал същия потенциал както бупивакаин.

Опитът с левобупивакаин за периоди, надхвърлящи 24 часа е ограничен по отношение на безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Плазмената концентрация на левобупивакаин при терапевтично приложение зависи от дозата, а резорбцията в мястото на приложение зависи от васкуляризацията на мястото на приложение. Опити от клиничните проучвания показва начален блок, адекватен за хирургия 10-15 мин след епидурално приложение, с време до регресия в рамките на 6-9 часа.



Разпределение

В проучвания при хора кинетиката на разпределение на левобупивакаин след интравенозно приложение е подобна на тази на бупивакаин.

Свързването на левобупивакаин с плазмените протеини при човека е оценено *in vitro* и възлиза на > 97% при концентрации между 0,1 и 1,0 µg/ml. Обемът на разпределение след интравенозно приложение е 67 литра.

Биотрансформация

Левобупивакаин се метаболизира екстензивно, като в урината или изпражненията не се открива непроменен левобупивакаин. Основният метаболит на левобупивакаин, 3-хидроксилевобупивакаин, се екскретира в урината под формата на конюгати на глюкуроновата киселина и сулфатни естери. При *in vitro* проучвания е установено, че метаболизмът на левобупивакаин се извършва посредством изоформите на CYP3A4 и CYP1A2 съответно до дезбутил-левобупивакаин и 3-хидроксилевобупивакаин. Тези проучвания показват, че метаболизмът на левобупивакаин и бупивакаин е сходен.

Няма доказателства за *in vivo* рацемизация на левобупивакаин.

Елиминиране

След интравенозно приложение излъчването на левобупивакаин е също почти пълно със средна стойност на общото излъчено за 48 часа количество около 95% - чрез урината (71%) и изпражненията (24%). Средният тотален плазмен клирънс и крайният плазмен полуживот на левобупивакаин след интравенозно вливане възлизат съответно на 39 литра/час и 1,3 часа.

В едно фармакологично проучване, в което 40 mg левобупивакаин е прилаган интравенозно, средната стойност е около 80 ± 22 минути, C_{max} 1,4 ± 0,2 µg/ml, а AUC 70 ± 27 µg.min/ml.

Линейност

Средните стойности на C_{max} и AUC(0 - 24 часа) на левобупивакаин са приблизително пропорционални на дозата след епидуралното приложение на 75 mg (0,5%) и 112,5mg (0,75%), както и след дози от 1 mg/kg (0,25%) и 2 mg/kg (0,5%), използвани за блок на plexus brachialis. След епидурално приложение на 112,5 mg (0,75%), средните стойности на C_{max} и AUC са съответно 0,58 µg/ml и 3,56 µg.hr/ml.

Чернодробни и бъбречни увреждания

Няма достатъчно данни относно приложението при пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 4.4)

Няма налични данни при пациенти с бъбречни увреждания. Левобупивакаин се метаболизира почти изцяло, като в урината не се отделя непроменен левобупивакаин



5.3 Предклинични данни за безопасност

В едно проучване на ембрио-фетална токсичност при плъхове, увеличение в инцидентите на дилатирано бъбречно легенче, дилатирани пикочни пътища, дилатация на олфакторното мозъчно стомахче и допълнителни ребра в торако-лумбалната област, бе наблюдавано при системна експозиция в същия обхват, като този при клинична употреба. Не са наблюдавани малформация свързани с терапията.

Левобупивакаин не се е проявил като гентоксичен, в стандартен набор от анализи за мутагенност и кластогенност. Не са правени тестове за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Левобупивакаин може да преципитира при разреждане с алкални разтвори и не трябва да се разрежда или инжектира заедно с натриев бикарбонат. Продуктът не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен споменатите в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

Срок на годност при съхранение в оригиналните опаковки: 3 години.

Срок на годност след първо отваряне: лекарственият продукт трябва да се използва непосредствено след отваряне.

Срок на годност след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид:
Химическа и физическа стабилност е установена за левобупивакаин 0.625 мг/мл и 1.25 мг/мл с 8.3-8.4 мкг/мл клонидин, 50мкг/мл морфин и 2 мкг/мл фентанил, съответно, съхранявани 30 дни при 2-8 °С или 20-22 °С. Химическа и физическа стабилност е установена за 0.625 мг/мл и 1.25 мг/мл със суфентанил, добавен в концентрация 0.4 мкг/мл и съхраняван 30 дни при 2-8 °С или 7 дни при 20-22 °С.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не бъде употребен незабавно, сроковете и условията на съхранение са отговорност на потребителя и нормално биха били не по-дълго от 24 часа при 2-8 °С, освен когато сместа не е приготвена във валидирани и асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение



Няма специални изисквания.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лекарственият продукт Хирокаин се предлага в 10 ml полипропиленови ампули, поставени в стерилни блистери, съдържащи 10 броя ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Неупотребеното количество разтвор или отпадък трябва да се изхвърли, съгласно националните изисквания.

Разтворът трябва да бъде огледан преди употреба. Трябва да се използват само бистри, без видими частици разтвори.

Когато се изисква стерилна повърхност на ампулата, трябва да се използва стерилна блистер-опаковка. Повърхността на ампулата не е стерилна, ако стерилният блистер е пробит.

Разреждането на стандартния разтвор на левобупивакаин трябва да се прави с 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, при използването на асептична техника.

Клонидин 8,4 µg/ml, морфин 0,05 mg/ml и фентанил 4 µg/ml са показали съвместимост с левобупивакаин в 0,9%-разтвор на натриев хлорид за инжекции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie S.r.l.,
S.R. 148 Pontina km 52 snc -
04011 Campoverde di Aprilia, Latina
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Януари 2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2016

