

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CHIROCAINE® 25 mg/10 ml infüzyon için konsantr e çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml infüzyon için konsantr e çözelti, 2.5 mg levobupivakain baza eşdeğer 2.816 mg levobupivakain hidroklorür içerir.
Her bir ampul 10 ml infüzyon için konsantr e çözeltide 25 mg levobupivakain baza eşdeğer 28.16 mg levobupivakain hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	9.0 mg
Sodyum hidroksit (25 M)	0.0-0.2 mcl

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantr e çözelti.
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkinler

Levobupivakain erişkinlerde aşağıdaki durumlar için endikedir:

Cerrahi Anestezi

Majör: Örneğin, epidural (sezaryen dahil obstetrik uygulamalar için % 0,5'ten yüksek konsantrasyonlar önerilmemektedir, Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.6), intratekal, periferik sinir bloku

Minör: Örneğin, lokal infiltrasyon, oftalmik cerrahide peribulber blok

Ağrı Tedavisi

Sürekli epidural infüzyon, ağrı tedavisi için epidural tek veya multipl bolus uygulama, (özellikle postoperatif ağrı veya doğum analjezisi için)

Sürekli epidural analjezi için levobupivakain epidural fentanil, morfin veya klonidin ile kombine olarak uygulanabilir.

Çocuklar

Analjezi (İlioinguinal/iliohipogastrik bloklar) ve cerrahi için bölgesel anestezi amacıyla kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Levobupivakain sadece gerekli eğitim ve tecrübeye sahip bir klinisyen tarafından veya bu klinisyenin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Aşağıdaki tablo yaygın kullanılan blokların doz ayarlamaları için bir kılavuzdur. Analjezi için (örn. ağrı tedavisi için epidural uygulama), düşük konsantrasyonlar ve dozlar önerilmektedir. Yoğun motor blok (örn. epidural veya peribulber blok) ile derin veya uzun süreli anestezi gerekli olduğunda daha yüksek konsantrasyonlar kullanılabilir. İntravasküler enjeksiyonu önlemek için enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında dikkatli aspirasyon önerilir.

24 saati geçen periyotlar için levobupivakain tedavisi ile sınırlı güvenlik verileri bulunmaktadır. Ciddi nörolojik komplikasyonlar riskini minimize etmek için, hasta ve levobupivakain uygulamasının süresi yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Aspirasyon, bolus doz öncesinde ve uygulama sırasında hastanın hayati fonksiyonlarını yakından izlerken ve sözel iletişimi devam ettirirken yavaş bir şekilde enjekte ederek ve bölünmüş dozlarda (7.5-30 mg/dk aralığında) tekrar edilmelidir.

Toksik semptomlar oluşursa enjeksiyon derhal durdurulmalıdır. Levobupivakain'in 24 saat'ten uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4)

Dozaj Önerileri ve Uygulama şekli				
Cerrahi Anestezi	% Konsantrasyon	Doz (ml)	Doz (mg)	Motor Blok
Cerrahi müdahale -Epidural (yavaş) bolus ^d uygulama (Yetişkinler)	0.5-0.75	10-20	50-150	Orta Dereceli - Tam
Sezaryen -Epidural yavaş enjeksiyon ^e uygulaması	0.5	15-30	75-150	Orta Dereceli - Tam
Periferik Sinir	0.25-0.5	1-40	2.5 - Maksimum 150	Orta Dereceli - Tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta Dereceli - Tam
Oftalmik (Peribulber blok)	0.75	5-15	37.5-112.5	Orta Dereceli - Tam
Lokal İnfiltrasyon - Erişkinler	0.25	1 - 60	2.5 - Maksimum 150	Uygulanamaz
İlioinguinal/iliohipogastrik bloklar - Çocuklar <12 yaş	0.25 0.5	0.50 ml/kg/yan 0.25 ml/kg/yan	1.25 mg/kg/yan 1.25 mg/kg/yan	Uygulanamaz
Ağrı Tedavisi ^{a,b}				
Doğum Analjezisi (epidural bolus ^f)	0.25	6-10	15-25	Minimal – Orta Dereceli
Doğum Analjezisi (epidural infüzyon)	0.125 ^c	4-10 ml/saat	5-12.5 mg/saat	Minimal – Orta Dereceli

Postoperatif Ağrı (epidural infüzyon)	0.125 ^c 0.25	10-15 ml/saat 5-7.5 ml/saat	12.5-18.75 mg/saat 12.5-18.75 mg/saat	Minimal – Orta Dereceli
^a Ağrı tedavisinde levobupivakain epidural olarak fentanil, morfin veya klonidin ile birlikte kullanılabilir.				
^b Levobupivakanın başka ajanlarla örn. opioidlerle ağrı tedavisinde kombinasyonu durumunda levobupivakain dozunun, en düşük dozu (örn. 1.25 mg/ml) geçmemesi tercih edilir.				
^c Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu, 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile aseptik teknikler kullanılarak yapılmalıdır.				
^d 5 dakikaya yayılır.				
^e 15-20 dakikada verilir.				
^f Periyodik enjeksiyonlar arasında önerilen minimum aralık 15 dakikadır.				

Maksimum doz, hastanın beden ölçüsü ve fiziksel durumu ile birlikte ajanın konsantrasyonu, uygulama alanı ve yolu değerlendirilerek belirlenmelidir. Blok başlangıcı ve süresinde bireysel farklılık oluşmaktadır. Klinik çalışmalarındaki tecrübeler, operasyon için uygun olan duyuşal blok başlangıcının 6-9 saatlik regresyon ile birlikte epidural uygulamayı takiben 10-15 dakika içinde olduğunu göstermektedir.

Önerilen maksimum tek doz 150 mg'dır. Uzun süreli bir prosedür için devam eden bir motor ve duyuşal blok gerektiğinde, ilave dozlar gerekli olabilir. 24 saat boyunca önerilen maksimum doz 400 mg'dır. Postoperatif ağrı tedavisinde, doz 18.75 mg/saat'i geçmemelidir.

Obstetrik

Sezaryen için 5.0 mg/ml'den daha yüksek dozlarda çözelti kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Önerilen maksimum doz 150 mg'dır.

Epidural infüzyon ile doğum analjezisi için doz 12.5 mg/saat'i geçmemelidir.

Uygulama şekli:

Epidural olarak ve sinir çevresine uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda, analjezi (ilioinguinal/iliohipogastrik bloklar) için önerilen maksimum doz 1.25 mg/kg/bölüm.

Maksimum doz, hastanın/çocuğun boyutu, vücut yapısı ve fiziksel durumuna göre ayarlanmalıdır.

Levobupivakanın çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği diğer endikasyonlar için belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Genel durumu bozuk, yaşlı veya akut hastalara fiziksel durumları ile orantılı olarak azaltılmış dozlarda levobupivakain verilmelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde operasyon sırasında verilen doz hesaba katılmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hepatik bozukluğu olan hastalar için yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4 e 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Bölgesel anestezi ile ilgili genel kontrendikasyonlar kullanılan lokal anesteziyelere bakılmaksızın dikkate alınmalıdır.

Levobupivakain çözeltisi, levobupivakain, amid tipindeki lokal anesteziyelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.8).

Levobupivakain çözeltisi intravenöz bölgesel anestezide (Bier Bloku) kontrendikedir.

Levobupivakain çözeltisi, kardiyojenik veya hipovolemik şok gibi şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

Levobupivakain çözeltisi obstetriklerde paraservikal blok kullanımında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Levobupivakain ile lokal ve bölgesel anestezinin tüm formları iyi donanımlı tesislerde yürütülmeli ve gerekli anestezi teknikleri konusunda eğitimli ve deneyimli ve oluşabilecek herhangi bir advers etkiyi teşhis edip tedavi edebilecek bir ekip tarafından uygulanmalıdır.

Levobupivakain akut allerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler etkiler ve nörolojik hasar oluşturabilir (bkz bölüm 4.8).

Levobupivakain, bozulmuş kardiyovasküler fonksiyonu, örneğin ciddi kardiyak aritmiler, olan hastalarda bölgesel anestezi için dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3)

Önceden MSS hastalığı olan hastalarda epidural uygulama ile lokal anestezinin merkezi sinir sistemine uygulanması belirtilerin alevlenmesine yol açabilir. Bu nedenle, böyle hastalarda epidural anestezi tasarlanırken klinik yargılamaya yürütülmelidir.

Epidural Anestezi

Levobupivakainin epidural uygulaması sırasında konsantre çözeltiler (%0.5-0.75), yanlılıkla intravasküler ya da intratekal enjeksiyonun toksik belirtilerini saptamak için dozlar arasında yeterli zaman bırakarak 3 ila 5 mililitrelik artan dozlarda uygulanmalıdır. Levobupivakain dahil lokal anesteziyelere ile bağlantılı olarak şiddetli bradikardi, hipotansiyon ve kalp durması ile solunum kesilmesi (bazıları ölümcül olan) vakaları bildirilmiştir. Büyük bir doz enjekte edileceğinde, örn; epidural blokta, adrenalin ile birlikte 3-5 ml lidokain test dozu önerilmektedir. Yanlılıkla yapılan bir

intravasküler enjeksiyon kalp hızındaki geçici bir artışla ve kazara yapılan intratekal enjeksiyon spinal blok belirtileri ile anlaşılabilir.

Sürekli kateter teknikleri kullanıldığında, her ilave enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında şırınga aspirasyonları da yapılmalıdır. Aspirasyonlar negatif olsa bile intravasküler enjeksiyon olasılığı yine de vardır. Epidural anestezi uygulanması sırasında başlangıçta bir test dozunun verilmesi ve tam doz verilmeden önce etkilerin izlenmesi önerilmektedir

Herhangi bir lokal anestezi ile epidural anestezi, hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Tüm hastaların mutlaka intravenöz girişi açılmış olmalıdır. Uygun sıvıların, vazopresörlerin, antikonvülsan özellikli anesteziklerin, miyorelaksanların, atropin, resüsitasyon ekipmanının ve uzmanın hazır bulunması sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.9).

Epidural Analjezi

Epidural analjezi için 24 saat veya 24 saatten fazla süreli levobupivakain kullanımıyla geçici olarak bağlantılı nörotoksisiteyi gösteren olaylar ve kauda ekuina sendromunun yer aldığı pazarlama sonrası bildirimler mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.8). Levobupivakain 24 saatten uzun süre uygulandığında, bu olaylar daha ciddi görülmüş ve bazı olgularda kalıcı sekellere yol açmıştır. Bu nedenle, levobupivakainin 24 saatten uzun infüzyonu dikkatle değerlendirilmeli ve sadece hasta için yararı riskten daha fazla olduğunda kullanılmalıdır.

İntravasküler veya intratekal enjeksiyondan kaçınmak amacıyla, bir lokal anestezi maddenin ilk defa ve izleyen dozlarının enjeksiyonundan önce kan ve beyin omurilik sıvısı (uygulanabildiği yerde) aspirasyonu yapılmalıdır. Ancak, negatif bir aspirasyon, intravasküler veya intratekal enjeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Levobupivakain başka lokal anestezikler veya amid tipi lokal anesteziklerle yapısal olarak akraba olan başka ajanları kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların toksik etkisi aditif niteliktedir.

Majör bölgesel sinir blokları

İşler durumda bir intravenöz yol sağlamak için hastaya kalıcı kataterden intravenöz (I.V) sıvı verilmelidir. Yüksek plazma seviyelerini ve ciddi advers etkileri önlemek için etkili anestezi sağlayan en düşük lokal anestezi doz kullanılmalıdır. Büyük hacimli lokal anestezi çözeltisinin hızlı enjeksiyonu önlenmelidir ve uygun olduğunda fraksiyonel (bölünmüş) dozlar kullanılmalıdır.

Baş ve Boyun Bölgesinde Kullanım

Baş ve boyun bölgesine (retrobulber, dental ve stellat gangliyon blokları dahil) enjekte edilen küçük dozlardaki lokal anestezikler büyük dozlarda yanlışlıkla uygulanan intravasküler enjeksiyonda görülen sistemik toksisiteye benzeyen advers reaksiyonlara neden olabilirler. Enjeksiyon prosedürleri büyük dikkat gerektirmektedir. Bu reaksiyonlar lokal anestezi maddenin intraarteriyel enjeksiyonuna bağlı olarak, serebral dolaşıma retrograd akım sonucunda ortaya çıkabilirler. Ayrıca, subdural boşluktan orta beyine doğru herhangi bir lokal anesteziğin difüzyonu, retrobulber blok sırasında optik sinirin dural zarındaki delikten dolayı da olabilirler. Bu blokların uygulandığı hastalarda solunum ve dolaşım izlenmeli ve sürekli gözlem altında

olmalıdır. Advers reaksiyonların tedavisi için resusitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır.

Oftalmik Operasyonda Kullanım

Retrolbulber blok uygulayan hekimler, lokal anestezi enjeksiyonundan sonra solunum arrest raporları olduğunun farkında olmalıdırlar. Bütün diğer bölgesel prosedürlerle olduğu gibi retrolbulber bloktan önce, ekipmanların, ilaçların ve solunum arrestini veya depresyonunu, konvülsiyonları ve kardiyak stimülasyonu veya depresyonu tedavi edebilecek personelin acil erişebilirliği sağlanmalıdır. Diğer anestezi prosedürlerle olduğu gibi oftalmik blok sonrasında bu advers reaksiyonların belirtilerine karşı hastalar devamlı olarak izlenmelidir.

Özel popülasyonlar

Genel durumu bozuk, yaşlı veya akut hastalar: Levobupivakain, zayıf düşen, yaşlı veya akut hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik bozukluk: Levobupivakain karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer hastalığı olan hastalarda veya karaciğer kan akışında azalma olan hastalarda (örn. alkolikler veya siroz hastaları) dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Bu tıbbi ürün her ml'de 3.6 mg sodyum iktiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasına aracılık ettiğini göstermektedir. Klinik çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, levobupivakain metabolizmasının CYP3A4 inhibitörleri ve CYP1A2 inhibitörleri, örn: metilksantinler tarafından etkilenmesi mümkündür.

Levobupivakain meksiletin veya sınıf III antiaritmik ajanlar gibi lokal anestezi aktiviteye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bunların birlikte kullanımı, her birinin toksik etkilerini aditif olarak artırabilir.

Levobupivakainin adrenalin ile kombinasyonunu değerlendirmek için bir klinik çalışma tamamlanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

Levobupivakain çözeltisi obstetriklerde paraservikal blok kullanımında kontrendikedir. Bupivakain ile olan deneyimlere dayanarak paraservikal blok sonrası fetal bradikardi oluşabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Levobupivakain için ilk trimesterde maruz kalmış gebeliklerde klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları teratojenik etkiler göstermemektedir, ancak klinik kullanımda elde edilen ile aynı aralıktaki sistemik maruz kalım seviyelerinde embriyo-fetal toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Levobupivakain bu sebeple açıkça gerekli olmadığı sürece gebeliğin başında verilmemelidir.

Bununla beraber bugüne kadar, obstetrik ameliyatta (hamilelik veya doğum sırasında) bupivakainin klinik deneyimi kapsamlıdır ve fetotoksik bir etki göstermemiştir.

Laktasyon dönemi

Levobupivakainin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, levobupivakainin, bupivakain gibi zayıf bir şekilde anne sütünde aktarılması olasıdır. Lokal anestezi sonrası emzirme olasıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Levobupivakain ile sıçanlarda 30 mg/kg/gün (180 mg/m²/gün) dozunda yapılan çalışmalar iki kuşakta fertilite veya genel üreme performansında bir etki göstermemiştir. Bu doz, yaklaşık olarak insanda vücut yüzeyine göre (352 mg/m²) önerilen maksimum dozun (570 mg/kişi) bir buçuk katıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levobupivakainin araç veya makine kullanımı üzerine majör bir etkisi olabilir. Hastalar, anestezinin tüm etkileri ve ameliyatın mevcut etkileri geçinceye kadar araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

CHIROCAINE için advers reaksiyonlar ilgili olduğu ilaç sınıfındaki diğer ilaçlar ile tutarlıdır. En fazla bildirilen advers reaksiyonlar; hipotansiyon, bulantı, anemi, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, ateş, uygulama sırasında ağrı, sırt ağrısı, obstetrik kullanımda fetal distress sendromu(aşağıda yer alan tabloya bakınız.)

Klinik çalışmalarda gözlemlenen veya spontan olarak bildirilen, advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda vücut sistemi ve sıklık olarak verilmiştir. Sıklık kategorileri şu şekildedir; Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100, <1/10); yaygın olmayan (>1/1000, <1/100); seyrek (>1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor Bilinmiyor	Alerjik reaksiyonlar (ciddi durumlarda anafilaktik şok) Aşırı duyarlılık
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Baş dönmesi Baş ağrısı Konvülsiyon Bilinç kaybı Somnolans Senkop Parestezi Parapleji Paraliz ¹
Göz hastalıkları	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Görmede bulanıklık Pitozis ² Miyozis ² Enaftalmos ²
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Atriyoventriküler blok Kalp durması Ventriküler taşiaritmi Taşikardi Bradikardi
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın Bilinmiyor	Hipotansiyon Sıcak basması ²
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Solunum durması Larenjeal ödem Apne Hapşırma
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor	Bulantı Kusma Oral hipoestezi Sfinkter kontrolü kaybı ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Anjiyoödem Ürtiker Kaşıntı Terleme artışı Eritem Anhidroz ²
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor	Sırt ağrısı Kas çekilmesi Kas zayıflığı
Renal ve üriner hastalıklar	Bilinmiyor	Mesane disfonksiyonu ¹
Gebelik, puerperiyum ve perinatal hastalıklar	Yaygın	Fötal distress sendromu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor	Priapizm ¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin sorunlar	Yaygın	Ateş
Araştırmalar	Bilinmiyor Bilinmiyor	Azalmış kalp debisi Elektrokardiyografide değişim
Yaralanma, zehirlenme ve uygulamaya bağlı komplikasyonlar	Yaygın	Uygulama sırasında ağrı

¹ Kauda ekuina sendromunun belirtisi veya semptomu olabilir (bkz. 4.8 bölümündeki ilave bölüm)

² Geçici Horner sendromunun belirtisi veya semptomu olabilir (bkz. 4.8 bölümündeki ilave bölüm)

Amid tipi lokal anestetikler ile ilgili advers reaksiyonlar seyrek görülür ancak doz aşımı veya istemsiz intravasküler enjeksiyon sonucu ortaya çıkabilir ve bu reaksiyonlar ciddi olabilir.

Amid tipi lokal anestetik grup içi çapraz duyarlılık bildirilmiştir (bkz bölüm 4.3)

Lokal anestetiklerin kaza ile intratekal enjeksiyonu yüksek spinal anesteziye neden olabilmektedir.

Kardiyovasküler etkiler kalbin ileti sistemi depresyonu ve miyokardial kontraktilite ve eksitabilitede azalma ile ilgilidir. Genellikle bu durum, majör MSS toksisitesi (örn, konvülsiyon) sonrası oluşmaktadır ancak seyrek olarak kalp durması prodromal MSS etkisi olmadan oluşabilmektedir.

Nörolojik hasar seyrek görülüyor olsa da bölgesel ve özellikle epidural ve spinal anestezinin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu durum direkt omuriliğe veya spinal sinirlere verilen zarar, ön spinal arter sendromu veya iritan bir maddenin enjeksiyonu veya steril olmayan bir çözeltinin enjeksiyonu sonucu oluşabilmektedir. Seyrek olarak bu durum sürekli olabilmektedir.

Levobupivakain tedavisi ile ilişkili bazıları kalıcı olabilecek uzayan bitkinlik ve duyuşal bozukluğa ilişkin bildirimler gelmiştir. Uzun süreli etkilerin ilaç toksisitesinden mi, cerrahi müdahale sırasında farkına varılmayan travmadan mı yoksa kateter kullanımı ve manipülasyon gibi diğer mekanik faktörlerden mi kaynaklandığını tayin etmek zordur.

Levobupivakain uygulaması ile ilişkili olarak kauda ekuina sendromu veya omurilikte ya da spinal sinir köklerinde potansiyel hasar işaretleri ve semptomlarına (bunlar arasında alt ekstremitelerde parestezi, güçsüzlük veya felç, bağırsak kontrolü ve/veya mesane kontrolü kaybı ve priapizm bulunur) bildirimler alınmıştır. Levobupivakain 24 saatten uzun bir süre uygulandığında, bu olaylar daha ciddi görülmüş ve bazı olgularda düzelmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Ancak, bu olayların levobupivakainin etkisinden mi, omurilikte veya spinal sinir köklerinde bir travmadan mı yoksa belkemiğinin temelinde kan toplanmasından mı kaynaklandığı tayin edilememektedir.

Levobupivakain dahil bölgesel anestetiklerin kullanımı ile ilişkili olarak geçici Horner sendromuna (ptoş, miyoz, enoftalmus, tek taraflı terleme ve/veya ateş basması) dair bildirimler alınmıştır. Bu olay tedavinin kesilmesi ile sona ermektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Lokal anesteziyelere bağı akut acil durumlar genellikle lokal anesteziyelere terapötik kullanımı veya lokal anesteziyelere çözeltisinin yanlışlıkla intratekal veya intravasküler enjeksiyonu sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleri ya da yüksek dermatom düzeylerine (“yüksek spinal”) bağıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). İlacın geliştirilmesi sürecinde intravasküler enjeksiyon yapıldığı şüphesi bulunan bir hastaya %0.75 levobupivakainden 19 ml (142.5 mg) verilmiş ve tiyopental ile tedavi edilen bir MSS (merkezi sinir sistemi) eksitasyonu meydana gelmiştir. Anormal kardiyovasküler değişimler gözlenmemiş ve hasta sekelsiz iyileşmiştir.

Lokal anesteziyelere yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu acil toksik reaksiyonlara neden olabilir. Doz aşımı durumunda enjeksiyon bölgesine bağı olarak uygulamadan sonra 2 saate kadar plazma pik konsantrasyonlarına ulaşamaz dolayısıyla toksisite belirtileri gecikebilir. İlacın etkileri uzayabilir.

Lokal Anesteziyelere Bağı Acil Durumlar

İlk göz önüne alınması gereken nokta korunma olup, bunun için levobupivakain bölünmüş enjeksiyonlar halinde, enjeksiyonlardan önce ve sonra ve sürekli infüzyon sırasında, hastanın kardiyovasküler durumu ve solunumla ilgili vital belirtileri ve bilinç durumu dikkatle ve sürekli olarak gözlem altında tutularak verilmelidir. İlk değişiklik belirtilerinde oksijen verilmesi gerekir ve diğer önlemlere hazırlıklı olunmalıdır.

Merkezi Sinir Sistemi Etkileri

Konvülsiyonlar intravenöz tiyopental veya diazepam (gerekirse titre edilerek) ile acilen tedavi edilmelidir. Tiyopental ve diazepam ayrıca merkezi sinir sistemi, solunum ve kardiyak fonksiyonları deprese eder. Bundan dolayı kullanımları apne ile sonuçlanabilir. Nöromüsküler blokerler sadece, klinisyen açık hava yolunu devam ettirdiğinden ve tamamen paralize bir hastayı kontrol altına aldığından emin olduğunda kullanılabilir.

Acil olarak tedavi edilmezse, lokal anesteziyelere kalp üzerindeki etkileri konvülsiyonlar (sonradan oluşan hipoksi ve hiperkarbi ile birlikte) artı miyokardiyal depresyon; kardiyak aritmi, ventriküler fibrilasyon veya kalp durması ile sonuçlanabilir.

Kardiyovasküler Etkiler

Hipotansiyon, sıvı yüklemesi ile ön tedavi yoluyla ve/veya vazopresör kullanımıyla önlenebilir veya azaltılabilir. Eğer hipotansiyon olursa intravenöz kristaloid veya

kolloid ile ve/veya vazopresörün kademeli dozları (efedrin 5-10 mg gibi) ile tedavi edilmelidir. Hipotansiyona neden olan herhangi bir varoluş hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir.

Eğer şiddetli bradikardi oluşursa 0.3-1.0 mg atropin tedavisi normal olarak kalp hızını kabul edilebilir bir seviyeye iyileştirecektir.

Kardiyak aritmi, gerektiği gibi tedavi edilmelidir ve ventriküler fibrilasyon kardiyoversiyon ile tedavi edilmelidir.

Uzun süreli etki gösteren anestezi ajanların dozaşımı veya yanlılıkla gerçekleştirilen intravasküler enjeksiyonu sonucu merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemi de içine alan sistemik yan etkiler rapor edilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lokal anestezi, amid
ATC kodu: N01BB10

Levobupivakain dayanıklı bir lokal anestezi ve analjeziktir. Hücre membranındaki voltaja duyarlı sodyum kanalları ile çoğunlukla etkileşime girerek duyu ve motor sinirlerdeki sinir iletimini bloke eder, aynı zamanda potasyum ve kalsiyum kanalları da bloke edilir. Ayrıca levobupivakain impuls transmisyonunu ve klinik advers reaksiyonların oluşumu için kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemleri üzerindeki etkilerin en önemli olduğu diğer dokulardaki iletimi engeller.

Levobupivakain dozu baz olarak ifade edilirken, rasemat bupivakain için doz hidroklorür tuzu olarak ifade edilir. Bupivakain ile kıyaslanınca bu durum levobupivakain çözeltilerinde yaklaşık %13 daha fazla etkin maddeye sebep olmaktadır. Klinik çalışmalarda, aynı nominal konsantrasyonlarda levobupivakain, bupivakain ile benzer klinik etki göstermiştir.

Ulnar sinir blok modelinin kullanıldığı bir klinik çalışmada, levobupivakain bupivakain ile eşdeğerdir.

24 saati aşan periyotlarda levobupivakain tedavisi ile güvenlik deneyimi sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İnsan çalışmalarında i.v. uygulamasından sonra levobupivakainin dağılım kinetikleri bupivakain ile temelde benzerdir. Terapötik uygulama sonrası levobupivakain plazma konsantrasyonu doza ve, uygulama bölgesinden emilim dokunun vasküleritesine bağlı olduğundan, uygulama yoluna bağlıdır.

Emilim:

40 mg levobupivakainin intravenöz uygulama ile verildiği bir klinik bir farmakoloji çalışmasında ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 80 ± 22 dakika, C_{maks} 1.4 ± 0.2 mcg/ml ve AUC 70 ± 27 mcg.dak/ml'dir.

Levobupivakainin ortalama C_{maks} ve AUC (0-24 sa) değeri, 75 mg (%0.5) ve 112.5 mg (%0.75)'in epidural uygulamasından sonra ve brakial pleksüz bloğu için kullanılan 1 mg/kg (%0.25) ve 2 mg/kg (%0.5) dozları sonrasında yaklaşık doz orantısaldır. 112.5 mg (%0.75)'in epidural uygulamasından sonra, ortalama C_{maks} ve AUC değerleri sırasıyla 0.58 mcg/ml ve 3.56 mcg.sa/ml'dir.

Dağılım:

Levobupivakainin insanda plazma proteinlerin bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1 mcg/ml konsantrasyonları arasında bu oranın >97 olduğu bulunmuştur. Intravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir.

Biyotransformasyon:

Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. Levobupivakainin majör metaboliti olan 3-hidroksilevobupivakain, glukoronik asit ve sülfat esteri konjugatları olarak ürede atılmaktadır. İn vitro çalışmalar CYP3A4 izoformunun ve CYP1A2 izoformunun levobupivakainin metabolizmasını sırasıyla desbütil-levobupivakain ve 3-hidroksi-levobupivakaine ilettiğini göstermiştir. Bu çalışmalar levobupivakain ve bupivakainin metabolizmalarının benzer olduğunu göstermektedir. Levobupivakainin in-vivo rasemizasyonun kanıtı bulunmamıştır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin geri kazanımı kantitatif olup 48 saatte ortalama toplam miktarın %95'i idrardan (%71) ve dışkıdan (%24) geri kazanılmıştır.

Levobupivakainin plazmadaki toplam ortalama klirensi ve terminal yarı ömrü intravenöz uygulamadan sonra sırasıyla 39 litre/saat ve 1.3 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Yaşlılarda levobupivakainin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Pediyatri

Pediyatrik popülasyonda levobupivakainin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda veri bulunmamaktadır. Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup, değişmemiş levobupivakain idrarla atılamamaktadır.

Karaciğer Yetmezliği
Karaciğer yetersizliği olan hastalarda veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlardaki embriyo-fötal bir çalışmada, klinik kullanımda elde edilenlerle aynı aralıktaki sistemik maruziyette, genişlemiş renal pelvis, genişlemiş üreter, olfaktör ventrikül genişlemesi ve ekstra trakolumbar kaburga insidansında artış gözlemlenmiştir. Tedavi ile ilişkili malformasyonlar bulunmamaktadır.

Levobupivakain, mutajenite ve klastojenite için standart bir dizi miktar tayininde genotoksik değildi. Karsinogenesis testi yürütülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit (25 M)
Hidroklorik asit (25 M)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Levobupivakain pH değeri 8.5'ten büyük olan alkali çözeltilerle geçimli olmayabilir. Çalışmalar, levobupivakainin %0.9 sodyum klorürün enjeksiyonluk USP çözeltisi ve 50 µg/ml morfin, 2 µg/ml fentanil, 0.4 µg sulfentanil ve 8.4 µg/ml klonidin içeren tuzlu su çözeltileriyle geçimli olduğunu göstermiştir. Başka parenteral ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır.

6.3 Raf ömrü

CHIROCAINE® 25 mg/10 ml, açılmamış polipropilen ampullerin raf ömrü 36 aydır.

İlk açılıştan sonra raf ömrü: CHIROCAINE® 25 mg/10 ml Ampul, açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

%0.9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde dilüsyon sonrası raf ömrü: Kimyasal ve fiziksel olarak 20-22°C'de yedi gün stabildir. Klonidin, morfin ve fentanil ile kullanıldığında 20-22°C'de 40 saat stabildir.

Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığında, saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Hazırlama/dilüsyon işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça, bu süre 2-8°C'de en çok 24 saattir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

CHIROCAINE® 25 mg/10 ml İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Ampul, 15°C-30°C'de saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 10 ml x 10 adet polipropilen ampul.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Parenteral ürünler, uygulanmadan önce partikül madde ve renk değişimi yönünden çözelti ve ambalaj izin verdiği ölçüde gözle incelenmelidir. Berrak ve renksiz olmayan çözeltiler kullanılmamalıdır.

Steril bir ampul yüzeyi gerekli olduğunda steril bir blister kap seçilmelidir. Steril blister delinirse ampul yüzeyi steril değildir.

Levobupivakain standart çözeltisinin dilüsyonu 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile aseptik teknikler kullanılarak yapılmalıdır.

8.4 µg/ml klonidin, 0.05 mg/ml morfin ve 4 µg/ml fentanilin, 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisindeki levobupivakain ile geçimli olduğu gösterilmiştir.

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon: 0216 6360600

Fax: 0216 4250969

8. RUHSAT NUMARASI

134/24

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 03.10.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ