

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CHIROCAINE 0,5 % (5 mg/ml)



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11007/22.06.05г.	
675/31.05.05	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Chirocaine 0.5% (5 mg/ml)
Хирокаин 0.5% (5 mg/ml)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър съдържа 5,0 mg levobupivacaine като levobupivacaine hydrochloride.
Всяка ампула съдържа 50 mg в 10 ml, равняващо се на 0,5 % разтвор.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

Levobupivacaine е показан при възрастни за:

- Операционна анестезия
 - Голяма, напр. епидурална (включително за цезарово сечение), интратекална, периферни нервни блокове.
 - Малка, напр. локална инфилтрация, перибулбарен блок при офталмологична хирургия.
- Овладяване на болка
 - Продължителна епидурална инфузия, еднократно или многократно болусно епидурално приложение за овладяване на болка, особено на следоперативна болка или обезболяване на раждане.

Деца:

Levobupivacaine е показан при деца за аналгезия (илиоингвинални/ илиохипогастрични блокове).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Levobupivacaine трябва да се прилага единствено от или под наблюдението на клиницист, преминал необходимото обучение и със съответен опит.

Таблицата по-долу е ръководство за дозирането при най-често използваните блокове. За аналгезия (например епидурално приложение за овладяване на болката) се препоръчват по-ниските концентрации и дози. Където е наложителна по-дългока по-



продължителна анестезия с плътен моторен блок (например епидурален или перибулбарен блок), могат да се използват по-високите концентрации.

Препоръчва се внимателно аспириране както преди, така и по време на инжектирането, за да се избегне втресъдово инжектиране. Когато предстои да се инжектира голяма доза, например при епидурален блок, се препоръчва пробна доза от 3 - 5 ml lidocaine (lignocaine) заедно с adrenaline. По този начин евентуално непреднамерено втресъдово инжектиране може да се разпознае по временното повишаване на сърдечната честота, а евентуалното случайно интратекално инжектиране - по признаците на спиналния блок.

Аспирирането трябва да се повтаря както преди, така и по време на болусното приложение на дозата, която трябва да се инжектира бавно и с постепенно повишаване, при скорост от 7,5 - 30 mg/min, като през това време внимателно се наблюдават жизнените показатели на пациента и се поддържа словесен контакт с него.

Ако се появят признаци на токсичност, инжектирането трябва да бъде преустановено незабавно.

Максимална доза

Максималната дозировка трябва да се определя посредством оценка на теглото и физикалния статус на пациента, като се вземе предвид концентрацията на продукта, както и според мястото и начина на приложение. Съществуват индивидуални вариации в началото и продължителността на действие на блоковете. Наличните данни от клинични изпитвания свидетелстват за начало на сензорния блок, достатъчен за хирургична намеса, 10 - 15 минути след епидуралното приложение на медикамента, както и време за отзвучаване на ефекта от порядъка на 6 - 9 часа.

Препоръчаната максимална еднократна доза е 150 mg. Когато се изискват трайни моторни и сензорни блокове за продължителни процедури, може да се наложи прилагането на допълнителни дози. Максималната препоръчвана доза за 24-часов период е 400 mg. За контрол на следоперативната болка дозата не трябва да надхвърля 18,75 mg/час.

Акушерство

При Цезарово сечение не трябва да се използват разтвори с концентрация, по-висока от 5,0 mg/ml (вж. 4.3 Противопоказания). Максималната препоръчвана доза е 150 mg.

За обезболяване на раждане чрез епидурална инфузия дозата не трябва да надхвърля 12,5 mg/час.

Деца

При деца максималната препоръчвана доза за обезболяване (илиоингвинални/илиоhipогастрични блокове) е 1,25 mg/kg за всяка страна.

Безопасността и ефикасността на levobupivacaine при деца не са били изследвани по отношение на други индикации.



Специални популационни групи

На силно увредени, пациенти в напреднала възраст или болни в остър стадий трябва да се прилагат намалени дози levobupivacaine, съобразени с физикалния им статус.

При контролирането на следоперативната болка трябва да се вземе предвид и дозата, приложена по време на операцията.

Levobupivacaine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушени сърдечносъдови функции.

Таблица за дозиране

	Концентрация (mg/ml) ¹	Доза	Моторен блок
Хирургична анестезия			
Епидурално (бавно) болусно ² приложение за операции – възрастни	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Умерен до пълен
Епидурално бавно инжектиране ³ при Цезарово сечение	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Умерен до пълен
Инtrateкално приложение	5,0	3 ml (15 mg)	Умерен до пълен
Периферни нерви Илионингвинални / илиохиногастрични блокове при деца на възраст < 12 години	2,5-5,0 2,5-5,0	1-40 ml (макс. 150 mg) 0,25-0,5 ml/kg (1,25-2,5 mg/kg)	Умерен до пълен Не се отнася за това приложение
Офталмологично приложение (перибулбарен блок)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Умерен до пълен
Локална инфилтрация - възрастни	2,5	1-60 ml (макс. 150 mg)	Не се отнася за това приложение
Контролиране на болката ⁴ Обезболяване на раждане (болусно епидурално ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Минимален до умерен
Обезболяване на раждане (епидурална инфузия)	1,25 ⁶	4-10 ml/час (5-12,5 mg/час)	Минимален до умерен
Следоперативна болка	1,25 ⁶ 2,5	10-15 ml/час (12,5-18,75 mg/час) 5-7,5 ml/час (12,5-18,75 mg/час)	Минимален до умерен

¹ Levobupivacaine е наличен като 2,5; 5,0 и 7,5 mg/ml инжекционен разтвор.

² В продължение на повече от 5 минути (вж. също текста).

³ В продължение на повече от 15-20 минути.

⁴ В случаите, когато levobupivacaine се комбинира с други продукти, например опиоиди, за овладяване на болката, дозата на levobupivacaine трябва да бъде намалена; препоръчителна е употребата на по-ниска концентрация (например 1,25 mg/ml).

⁵ Минималният препоръчителен интервал между отделните инжектирания е 15 минути.

⁶ Разреждането на стандартните разтвори от levobupivacaine трябва да се прави с 0,9% физиологичен разтвор като се прилага асептична техника.



4.3 Противопоказания

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

Разтворите на levobupivacaine са противопоказани при пациенти с известна свръхчувствителност към локални анестетици от амиден тип.

Разтворите на levobupivacaine са противопоказани за интравенозна регионална анестезия (блок на Bier).

Разтворите на levobupivacaine са противопоказани при пациенти с тежка хипотония като например при кардиогенен или хиповолемичен шок.

Разтворът от 7,5 mg/ml е противопоказан за акушерско приложение поради повишения риск от кардиотоксични събития въз основа на натрупания опит с bupivacaine. Няма опит с употребата на разтвор от 7,5 mg/ml levobupivacaine в оперативното акушерство.

Разтворите на levobupivacaine са противопоказани за парацервикални блокове в акушерската практика.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Епидуралната анестезия с който и да било локален анестетик може да доведе до хипотония и брадикардия. Всички пациенти трябва да имат осигурен венозен достъп. Трябва да се осигури наличието на подходящи инфузионни течности, вазопресорни продукти, анестетици с антиконвулсантно действие, миорелаксанти, атропин, а също реанимационно оборудване и опитен персонал (вж. раздел 4.9).

Levobupivacaine трябва да се прилага с повишено внимание за регионална анестезия при пациенти с нарушени сърдечносъдови функции, например сериозни сърдечни аритмии.

Тъй като levobupivacaine се метаболизира в черния дроб, той трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробни заболявания или с намален чернодробен кръвоток, като например алкохолици или циротици.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Чрез *in vitro* проучвания е било установено, че метаболизмът на levobupivacaine се извършва посредством CYP3A4 и CYP1A2 изоформите. Макар да не са били провеждани клинични изпитвания, метаболизмът на levobupivacaine може да бъде повлиян от инхибитори на CYP3A4 като например ketoconazole, и инхибитори на CYP1A2 - като продуктите от групата на метилксантините.



Levobupivacaine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат антиаритмични лекарствени продукти с локално анестетично действие като например mexiletine, или антиаритмични лекарствени продукти от клас III, тъй като техните токсични ефекти може да се окажат сумарни.

Не са били провеждани никакви клинични изпитвания за оценка на съвместното приложение на levobupivacaine и adrenaline.

4.6 Бременност и кърмене

Клиничните данни от употребата на локални анестетици от амиден тип, включително levobupivacaine, в периода на ранната бременност са ограничени. Проучванията с levobupivacaine при животни показват наличие на репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Съотносимостта на тези данни с безопасността при човека е неизвестна. Levobupivacaine не трябва да се използва в периода на ранната бременност, освен ако не е явно наложително.

Клиничният опит с употребата на локални анестетици от амиден тип, включително levobupivacaine, в акушерската хирургия е значителен. Профилът на безопасност се счита за добре познат при такава употреба на продукта.

Няма налични данни по отношение на екскрецията на levobupivacaine в кърмата при човека. Макар да е вероятно levobupivacaine да преминава в майчиното мляко, рискът от засягане на кърмачето при терапевтични дози е минимален.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че не бива да шофират и да работят с машини, докато не отзвучат всички ефекти на анестезията, както и непосредствените ефекти от хирургичната намеса.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при употребата на локални анестетици от амиден тип са редки, но могат да настъпят в резултат на предозиране или на непреднамерено вътресъдово инжектиране, и могат да се окажат сериозни.

Инцидентното интратекално инжектиране на локални анестетици може да доведе до твърде висока спинална анестезия, евентуално с апнея, тежка хипотония и загуба на съзнанието.

Ефекти върху централната нервна система: скованост на езика, прималяване, световъртеж, замъглено зрение и потрепване на мускулите, последвани от сънливост, гърчове, загуба на съзнанието и евентуално респираторен арест.

Ефектите върху сърдечносъдовата система са свързани с потискане на проводната система на сърцето и понижаване на миокардната възбудимост и контрактилност. Това води до намален сърдечен дебит, хипотония и промени в електрокардиограмата.



показателни за сърдечен блок, брадикардия или камерни тахиаритмии, които могат да доведат до сърдечен арест. Тези ефекти обикновено се предшества от значителна токсичност на ЦНС, като например гърчове, но в редки случаи сърдечен арест може да настъпи и без продромални ЦНС ефекти.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, отчитани в клинични изпитвания, независимо от възможната причина, включват хипотония (22%), гадене (13%), анемия (11%), следоперативна болка (8%), повръщане (8%), болки в гърба (7%), температура (6%), световъртеж (6%), фетален дистрес (6%) и главоболие (5%).

Неврологичното увреждане е рядко, но добре познато следствие от регионалната и по-конкретно от епидуралната и спинална анестезия. То може да се дължи на пряко увреждане на гръбначният мозък или на спиналните нерви, на синдрома на предната гръбначномозъчна артерия, на инжектиране на дразнещи субстанции или на инжектиране на нестерилен разтвор. Това може да доведе до ограничени области с парестезия или анестезия, моторна слабост, загуба на сфинктерния контрол и параплегия. В редки случаи тези увреждания остават трайни.

4.9 Предозиране

Инцидентното вътресъдово инжектиране на локални анестетици може да причини непосредствени токсични реакции. В случай на предозиране, върхови плазмени концентрации може да не бъдат достигнати до 2 часа след приложението, в зависимост от мястото на инжектиране, и следователно признаците на токсичност може да са със забавена проява. Ефектите на лекарствения продукт може да бъдат удължени.

Известните системни нежелани лекарствени реакции след предозиране или след инцидентно вътресъдово инжектиране на локални анестетици с удължено действие включват както ЦНС, така и сърдечносъдови ефекти.

ЦНС ефекти:

Гърчовете трябва да се подложат на незабавно лечение с интравенозно приложение на thiopentone или diazepam, титрирани според нуждата. Thiopentone и diazepam също потискат централната нервна система, дихателната и сърдечната функции. По тази причина тяхната употреба може да доведе до апнея. Невро-мускулни блокери могат да се използват, единствено ако клиницистът е уверен, че може да поддържа проходими дихателните пътища и да обгрижва напълно парализирания пациент.

Ако не бъдат подложени на незабавно лечение, гърчовете, в съчетание с последващата хипоксия и хиперкарбия, плюс потискането на миокардната функция от ефекта на локалния анестетик върху сърцето могат да доведат до сърдечни аритмии, камерно мъждене или сърдечен арест.

Сърдечносъдови ефекти:

Хипотонията може да бъде предотвратена или облекчена с предварителното ~~методично~~ ^{на} вазопресорни продукти. Ако се прояви хипотония,



трябва да бъде лекувана с интравенозно приложение на кристалоидни или колоидни разтвори и/или постепенно повишаващи се дози вазопресорен продукт, като например ephedrine 5-10 mg. Всички други съпътстващи причини за хипотония трябва да бъдат лекувани неотложно.

Ако настъпи тежка брадикардия, приложението на 0,3 - 1,0 mg atropine обикновено възстановява сърдечната честота до задоволителна степен.

Сърдечната аритмия трябва да се лекува според нуждата, докато при камерно мъждене трябва да се приложи кардиоверзия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код: N01B B10

5.1 Фармакодинамични свойства

Levobupivacaine е локален анестетик и аналгетик с удължено действие. Той блокира нервната проводимост в сензорните и моторни нерви, взаимодействайки си основно с потенциал-зависимите натриеви канали върху клетъчната мембрана, но също така блокира и калиевите и калциевите канали. В допълнение на това, levobupivacaine интерферира с предаването на импулси и провеждането в други тъкани, където ефектите му върху сърдечносъдовата и централната нервна системи играят най-важна роля за възникването на клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Дозата на инжекционния levobupivacaine е изразена като основа, докато при рацемата bupivacaine - дозата е изразена като хидрохлоридна сол. Това води до приблизително 13% по-високо съдържание на лекарственото вещество в разтвора на levobupivacaine, в сравнение с bupivacaine. В клиничните изпитвания levobupivacaine показва подобни на bupivacaine клинични ефекти при същите номинални концентрации.

В едно изпитване по отношение на клиничната фармакология, използващо за модел блока на лакътния нерв, levobupivacaine е еквипотентен на bupivacaine.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучванията при хора кинетиката на разпределение на levobupivacaine след интравенозно приложение е като цяло същата като на bupivacaine. Плазмената концентрация на levobupivacaine след терапевтично приложение зависи от дозата и, тъй като абсорбцията от мястото на приложение зависи от васкуларизацията на тъканта, от начина на приложение.

Няма налични данни при пациенти с бъбречни увреждания. Levobupivacaine се метаболизира почти изцяло и в урината не се отделя непроменен levobupivacaine.

Свързването на levobupivacaine с плазмените протеини при човека е оценявано *in vitro* възлиза на > 97% при концентрации между 0,1 и 1,0 µg/ml.



В едно изпитване по отношение на клиничната фармакология, в което 40 mg levobupivacaine е прилаган интравенозно, средната стойност на времето на полуживот е приблизително 80 ± 22 минути, C_{max} $1,4 \pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$, а AUC 70 ± 27 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$.

Средните стойности на C_{max} и AUC(0 - 24 часа) на levobupivacaine 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 $\mu\text{g/ml}$ и 3,56 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Средният тотален плазмен клирънс и терминалният плазмен полуживот на levobupivacaine след интравенозно вливане възлизат съответно на 39 литра/час и на 1,3 часа. Обемът на разпределение след интравенозно приложение е 67 литра.

Levobupivacaine се метаболизира почти изцяло и в урината или изпражненията не се открива непроменен levobupivacaine. Основният метаболит на levobupivacaine - 3-hydroxylevobupivacaine, се екскретира в урината като конюгати на глюкуроновата киселина и сулфатни естери. Чрез *in vitro* проучвания е установено, че метаболизмът на levobupivacaine се извършва посредством CYP3A4 и CYP1A2 изоформите съответно до desbutyl-levobupivacaine и 3-hydroxylevobupivacaine. Тези проучвания демонстрират, че метаболизмът на levobupivacaine и bupivacaine е сходен.

След интравенозно приложение излъчването на levobupivacaine е също почти пълно със средна стойност на общото излъчено за 48 часа количество около 95% - посредством урината (71%) и изпражненията (24%).

Няма данни за *in vivo* рацемизация на levobupivacaine.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В едно проучване за ембрио-фетална токсичност при плъхове е наблюдавана повишена честота на дилатирани бъбречни легенчета, дилатирани уретери, дилатация на обонятелните стомахчета и допълнителни ребра в гръдно-поясния сегмент на гръбначния стълб при нива на системна експозиция в същия диапазон като достиганите при клинична употреба. Не са били наблюдавани свързани с лечението малформации.

Levobupivacaine не е показал генотоксичност в стандартния набор от анализи за мутагенност и кластогенност. Изследвания за канцерогенност не са били провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Списък с помощните вещества

Sodium Chloride, Sodium Hydroxide, Hydrochloric acid, Water for injections



6.2 Несъвместимости

Levobupivacaine 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 раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

- Срок на годност при съхранение в оригиналните опаковки: 3 години.
- Срок на годност след разпечатване: лекарственият продукт трябва да се употреби непосредствено след разпечатването.
- Срок на годност след разтваряне: химическа и физическа стабилност в годно за употреба състояние е демонстрирана за период от 7 дни при температура 20-22 °C. Химическа и физическа стабилност с clonidine, morphine или fentanyl в годно за употреба състояние е демонстрирана за период от 40 часа при температура 20-22°C.
- От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се употреби незабавно. Ако не бъде употребен незабавно, сроковете и условията на съхранение в годно за употреба състояние преди приложението са отговорност на потребителя и по принцип не би трябвало да надхвърлят 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен ако разреждането не се извършва в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранението.

6.3 Данни за опаковката

Chirocaine 5 mg/ml е наличен в следната търговска форма:
10 ml полипропиленови ампули в опаковки по 10 броя

6.4 Препоръки при употреба

Само за еднократна употреба. Неупотребеното количество разтвор трябва да се изхвърли.

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 levobupivacaine трябва да се прави с 0,9% физиологичен разтвор като се прилага асептична техника.



Clonidine 8,4 µg/ml, morphine 0,05 mg/ml и fentanyl 4 µg/ml са показали съвместимост с levobupivacaine в 0,9%-ен физиологичен разтвор.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott S.p.A.
Campoverde Di Aprilia
04010 Latina,
Italy

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
Април 2005

