

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CHIROCAINE® 50 mg/10 ml İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml infüzyon için konsantr çözelti, 5.0 mg levobupivakain baza eşdeğer 5.633 mg levobupivakain hidroklorür içerir.

Her bir ampul 10 ml infüzyon için konsantr çözültide 50 mg levobupivakain baza eşdeğer 56.33 mg levobupivakain hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (25 M)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantr çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkinler

Levobupivakain erişkinlerde aşağıdaki durumlar için endikedir:

Cerrahi Anestezi

Majör: Örneğin, epidural (sezaryen dahil), 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 klavuzdur. 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.

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.

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 ^c 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	0.25-0.50 ml/kg	0.625-2.5 mg/kg	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 çalışmalarda tecrübeler, operasyon için uygun olan duyuşsal 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 duyuşsal 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.

Geriyatrik 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 akut allerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler etkiler ve nörolojik hasar oluşturabilir.

Levobupivakainin blok yaparken yanlılıkla intravenöz olarak enjeksiyonu, kardiyak arrestle (bazı vakalar ölümcül) sonuçlanabilir. Bunun çabuk fark edilmesine ve uygun tedaviye rağmen hastada uzun süreli resusitasyon uygulanması gerekebilir. Bupivakaine göre resusitabilite şimdilik bilinmemektedir ve bu konuda henüz bir çalışma yapılmamıştır. Amid tipindeki bütün diğer lokal anesteziklerde olduğu gibi, levobupivakain bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Levobupivakain dahil lokal anestezikler ile bağlantılı olarak şiddetli bradikardi, hipotansiyon ve kalp durması ile solunum kesilmesi (bazıları ölümcül olan) vakaları bildirilmiştir.

Levobupivakain, büyük dozlarda hızlı enjekte edilmemesi gerektiğinden, cerrahi anestezinin hızlı başlaması gereken acil durumlarda levobupivakain kullanılması önerilmemektedir.

Geçmişte, hamile hastalarda bupivakainin yanlılıkla intravenöz olarak hızlı enjeksiyonu sonucunda kardiyak aritmiler, kalp/dolaşım durması ve ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Lokal anestezikler yalnızca, ilaca bağlı toksisitenin tanısı ve tedavisinde ve bloktan kaynaklanabilecek diğer akut acil durumların tedavisinde deneyimli olan klinisyenler tarafından uygulanmalıdır. Toksik reaksiyonların ve ilgili acil durumların uygun tedavisi için gerek duyulan oksijen, diğer resusitasyon ilaçları, kardiyovasküler resusitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır. İlaça bağlı toksisitenin uygun tedavisinde gecikilmesi, herhangi bir nedene bağlı ventilasyon yetersizliği ve/veya duyarlılık sonucunda asidoz, kardiyak arrest ve muhtemelen ölüme yol açabilir.

İntravasküler veya intratekal enjeksiyondan kaçınmak amacıyla, bir lokal anestezik 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.

Lokal anesteziklerin güvenli ve etkili kullanımı uygun dozaja, doğru tekniğe, yeterli önlemlerin alınmasına ve acil durumlar için hazırlıklı olunmasına bağlıdır.

Acil kullanım için resusitasyon donanımı, oksijen ve resusitasyon ilaçları hazır bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Yüksek plazma veya dermatom düzeyleri ve ciddi advers etkilerden kaçınmak amacıyla, etkin bir anestezi için gerekli olan en düşük dozaj kullanılmalıdır. Enjeksiyonlar, yavaş ve bölünmüş olarak, intravasküler enjeksiyondan kaçınmak için her enjeksiyondan önce ve sonra şırınga aspirasyonu yapılarak uygulanmalıdır. Sürekli kateter tekniği kullanıldığında, her enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında aspirasyon yapılmalıdır. Epidural anestezinin uygulanması sırasında başlangıçta etkisi hızlı başlayan bir lokal anesteziyle test dozu uygulanması ve asıl uygulamaya geçilmeden önce hastanın merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisite ve yanlılıkla intratekal uygulama belirtileri yönünden izlenmesi önerilmektedir. Klinik durum izin veriyorsa, test dozu için epinefrin içeren lokal anestezi çözeltilerin verilmesi göz önüne alınmalıdır çünkü epinefrinle ilgili dolaşım değişimleri, yanlılıkla yapılan intravasküler enjeksiyonun uyarıcı belirtileri olarak hizmet edebilir. Kan için yapılan aspirasyonlar negatif olsa bile intravasküler enjeksiyon olasılığı vardır.

Lokal anesteziklerin yinelenen dozlarda enjeksiyonu, yinelenen her dozla birlikte ilacın veya metabolitlerinin yavaş yavaş birikmesi ya da yavaş metabolik degradasyon sonucunda plazma düzeylerinde anlamlı artışlara neden olabilir. Yüksek kan düzeylerine karşı tolerans hastanın fizik durumuna bağlı olarak değişir. Lokal anestezikler hipotansiyon, hipovolemi veya kardiyovasküler fonksiyonlarında azalma ve özellikle kalp bloku olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler ve respiratuar vital (yaşam) belirtilerin (ventilasyonun yeterliğinin) ve hastanın bilinç durumunun her lokal anestezi enjeksiyonundan sonra dikkatli ve sürekli olarak izlenmesi gerekir. Klinisyen huzursuzluk, anksiyete, tutarsız konuşma, sersemlik, ağızda ve dudaklarda uyuşma veya hissizlik, metalik tat, tinnitus, başdönmesi, görme bulanıklığı, tremor, seyirme, depresyon veya dengesizlik gibi merkezi sinir sistemine ilişkin olası erken belirtiler konusunda uyanık olmalıdır.

Uzun etkili lokal anestezi ajanları ile dozaşımı veya kazayla yapılan intravasküler enjeksiyon sonrası MSS (merkezi sinir sistemi) ve kardiyovasküler etkilerin de dahil olduğu sistemik advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Intratekal veya epidural uygulama ile lokal anestezinin merkezi sinir sistemine uygulanması, önceden MSS hastalığı olanlarda belirtilerin alevlenmesine yol açabilir.

Levobupivakain, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı durumlarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Levobupivakain gibi amid tipi lokal anestezikler karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle, sözkonusu ilaçlar, özellikle yinelenen dozlarda verildiğinde, hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalar, lokal anestezikleri normal olarak metabolize edemediğinden, toksik plazma konsantrasyonlarının gelişme riski daha büyüktür. Lokal anestezikler kardiyovasküler fonksiyonu azalmış hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların neden olduğu uzamış A-V iletimiyle ilgili fonksiyonel değişimler bu hastalar tarafından kompanse edilemeyebilir.

Anestezinin devam ettiği sırada kullanılan birçok ilaç, malign hipertermi için potansiyel tetikleyici ajan olarak görülmektedir. Amid tipi lokal anesteziklerin bu reaksiyonu tetiklediği bilinmemektedir.

Epidural Anestezi

Epidural anestezi sırasında levobupivakain üç-beş mililitrelik (3-5 ml) hacimlerde, yanlışlıkla intravasküler ya da intratekal enjeksiyonun toksik belirtilerini saptamak için dozlar arasında yeterli zaman bırakarak uygulanmalıdır. 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. Üç mililitrelik (3 ml) lidokain gibi kısa etkili bir amid tipi anestezi maddenin, yanlışlıkla intratekal uygulamanın saptanması amacıyla test dozu olarak verilmesi önerilmektedir. Eğer yanlışlıkla intratekal uygulama durumu söz konusu ise, birkaç dakika içinde bir subaraknoid blokun belirtileriyle (örn. kaba etlerde uyuşma, bacaklarda parezi ve sedasyonlu hastada patella refleksinin olmayışı) anlaşılacaktır. Lokal anesteziklerin yanlışlıkla intratekal enjeksiyonu sonucunda çok yüksek düzeyde spinal anestezi, muhtemelen apne, şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı meydana gelebilir. Test dozunun sonuçları negatif olsa bile bir intravasküler veya intratekal enjeksiyon olasılığı vardır. Test dozunun kendisi de sistemik toksik reaksiyon, yaygın subaraknoid blok veya kardiyovasküler etkilere neden olabilir.

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.

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, sereberal 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 resüsitasyon donanımı ve personel hazır bulundurulmalıdır.

Oftalmik Operasyonda Kullanım

Retrobulber blok uygulayan hekimler, lokal anestezi enjeksiyonundan sonra solunum arrest raporları olduğunun farkında olmalıdırlar. Bütün diğer bölgesel prosedürlerle olduğu gibi retrobulber bloktan önce, ekipmanların, ilaçların ve solunum arrestini veya depresyonunu, konvülsiyonları ve kardiyak stimülasyonu veya depresyonu tedavi edebilecek personelin acil erişebilirliği sağlanmalıdır. Diğer anestetik 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).

Doğum

Levobupivakain dahil lokal anestetikler plasentadan hızla geçerler ve epidural blokta kullanıldıklarında farklı derecelerde maternal, fetal ve neonatal toksisiteye neden olabilirler. Toksisitenin insidansı ve derecesi uygulanan prosedüre, kullanılan ilacın tipine ve miktarına ve ilacın uygulanma tekniğine bağlıdır. Doğum yapan anne, fetus ve yenidoğandaki advers reaksiyonlar santral sinir sistemi, periferik vasküler tonüs ve kalp fonksiyonundaki değişimleri içermektedir. Obstetrik ağrıyı dindirmek için levobupivakain ile yapılan rejyonel anestezide maternal hipotansiyon, fetal bradikardi ve fetal deselerasyonlar meydana gelmiştir. Lokal anestetikler sempatik sinirleri bloke ederek vazodilatasyona neden olurlar. İntravenöz sıvıların verilmesi, hastanın bacaklarının kaldırılması ve uterusun sol tarafa deplasmanı kan basıncındaki düşmeleri önlemeye yardımcı olacaktır. Fetal kalp hızı da sürekli olarak izlenmelidir ve elektronik fetal monitörizasyon önerilmektedir.

Geriyatri

Levobupivakain klinik çalışmalarındaki toplam denek sayısının %16'sı 65 yaş ve üzeri ve %8'i 75 yaş ve üzeridir. Yaşlı hastalarda, genç hastalara göre güvenilirlik ve etkinlik yönünden genel farklar gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyim, yaşlı hastalar ve genç hastalar arasında bir fark belirlememiştir. Bununla birlikte, bazı yaşlı kişilerin daha duyarlı olabileceği unutulmamalıdır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levobupivakain, lokal anestetikler veya yapısal olarak amid tipi lokal anestetiklere yakın ajanlar kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bu ilaçların toksik etkileri aditif olabilir. İn vitro çalışmalar, CYP3A4 izoformu ve CYP1A2 izoformunun levobupivakaini sırasıyla desbütil-levobupivakain ve 3-hidroksilevobupivakaine metabolize ettiklerini göstermiştir. Bu nedenle, levobupivakain ile bir arada verilen ve bu enzim ailesi tarafından metabolize edilen ilaçlar potansiyel olarak levobupivakain ile etkileşebilir. Klinik çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, levobupivakain

metabolizmasının bilinen CYP3A4 indükleyicileri (fenitoin, fenobarbital, rifampin gibi), CYP3A4 inhibitörleri (azol antimikotikler örn. ketokonazol; belirli proteaz inhibitörleri örn. ritonavir; makrolid antibiyotikler, örn. eritromisin; ve kalsiyum kanal blokerleri, örn. verapamil), CYP1A2 indükleyicileri (omeprazol) ve CYP1A2 inhibitörleri (furafilin ve klaritromisin) tarafından etkilenmesi mümkündür. Levobupivakain CYP3A4 inhibitörleri ve CYP1A2 inhibitörleriyle aynı zamanda verildiğinde sistemik levobupivakain düzeyleri toksisiteye yol açacak şekilde yükselebileceğinden, dozaj ayarlamaları yapılmalıdır.

Levobupivakain meksiletin veya sınıf III antiaritmik ajanlar gibi lokal anesteziye aktiviteye sahip antiaritmik ilaçlar alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır çünkü bunların kullanımı aditif etki ortaya çıkarabilir.

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 B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda ve (180 mg/m²/gün) ve tavşanlardaki (220 mg/m²/gün) teratojenite çalışmaları, organojenez veya erken fetal gelişimi üzerine hiçbir advers etki belirtisi göstermemiştir. Kullanılan dozlar, vücut yüzey alanına göre önerilen maksimum insan dozunun (570 mg/kişi veya 352 mg/m²) yaklaşık 1.5 katıydı. Sıçanlardaki prenatal ve postnatal çalışmada vücut yüzey alanına göre önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 1.5 katına kadar olan doz seviyelerinde geç fetal gelişimi, doğum, laktasyon, neonatal viyabilite veya yeni doğanın büyümesi üzerine tedavi ile ilişkili etkiler yoktur. Hamile kadınlarda levobupivakainin gelişmekte olan fetus üzerindeki etkilerini araştıran yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Levobupivakain hamilelikte yalnızca yararları risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

Bazı lokal anestezi ilaçları anne sütüne salınmakta olduğundan, levobupivakain emziren kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır. Levobupivakain ve metabolitlerinin insan sütüne geçmesi konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Sıçanlardaki çalışmalar, emziren annelere levobupivakain uygulanmasından sonra yavrularda küçük miktarda levobupivakain tespit edilebileceğini göstermiştir.

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	Baş dönmesi Baş ağrısı Konvülsiyon Bilinç kaybı Somnolans Senkop Parestezi Parapleji
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Görmede bulanıklık
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Atriyoventriküler blok Kalp durması Ventriküler taşiaritmi Taşikardi Bradikardi
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipotansiyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Solunum durması Larenjeal ödem Apne Hapşırma
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın Yaygın Bilinmiyor	Bulantı Kusma Oral hipoestezi Sfinkter kontrolü kaybı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor	Anjiyoödem Ürtiker Kaşıntı Terleme artışı Eritem
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın Bilinmiyor Bilinmiyor	Bel ağrısı Kas çekilmesi Kas zayıflığı
Renal ve üriner hastalıklar	Bilinmiyor	Mesane disfonksiyonu
Gebelik, puerperiyum ve perinatal hastalıklar	Yaygın	Fötal distres sendromu
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

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

Amid tipi lokal anestezi grup için çapraz duyarlılık bildirilmiştir (bkz bölüm 4.3)

Lokal anesteziğin 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 omurilik 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 duysal 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.

Bupivakain veya levobupivakain tedavisi ile ilişkili olarak kauda ekuina sendromu veya omurilikte ya da spinal sinir köklerinde potansiyel hasar işaretleri ve semptomlarına (bunlar arasında alt ekstremitelerde güçsüzlük veya felç, bağırsak kontrolü ve/veya mesane kontrolü kaybı ve priapizm bulunur) nadir bildirimler alınmıştır. Ancak, bu olayların levobupivakainin etkisinden mi, omurilikte veya spinal sinir köklerinde bir travmadan mı yoksa belkemiğinin temelinde kan toplanmasından mı kaynaklandığını tayin edilememektedir.

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Lokal anesteziğe bağlı akut acil durumlar genellikle lokal anesteziğin terapötik kullanımı veya lokal anestezi çözeltisinin yanlışlıkla intratekal veya intravasküler enjeksiyonu sırasında karşılaşılan yüksek plazma düzeyleri ya da yüksek dermatom düzeylerine ("yüksek spinal") bağlıdır (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 anesteziğin yanlışlıkla intravasküler enjeksiyonu acil toksik reaksiyonlara neden olabilir. Doz aşımı durumunda enjeksiyon bölgesine bağlı olarak uygulamadan sonra 2 saate kadar plazma pik konsantrasyonlarına ulaşamaz dolayısıyla toksisite belirtileri gecikebilir. İlacın etkileri uzayabilir.

Lokal Anesteziklere Bağlı 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 tiyopentan 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 anesteziklerin 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 önlenabilir veya azaltılabilir. Eğer hipotansiyon oluşursa 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 anestezik ajanların dozaşımı veya yanlışlıkla 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 anestezik, amid
ATC kodu: N01BB10

Levobupivakain amid sınıfı lokal anesteziğin bir üyesidir. Lokal anesteziğin esas olarak sinir hücresi membranlarındaki sodyum spesifik iyon kanallarının içinden sodyum akışını inhibe ederek etki ederler. Lokal anesteziğin sinirlerde elektriksel eksitasyon eşliğini yükselterek, sinir impulslarını yavaşlatarak ve aksiyon potansiyelinin yükselme hızını düşürerek sinir impulslarının üretimini ve iletimini bloke ederler. Genel olarak, anesteziğin ilerlemesi, etkilenen sinir liflerinin çapı, miyelinasyonu ve ileti hızı ile ilişkilidir. Klinik olarak, sinir fonksiyonu kaybının derecesi şöyledir: 1) ağrı; 2) sıcaklık; 3) dokunma; 4) propriyosepsiyon (derin duyum); ve 5) motor fonksiyonu.

Levobupivakainin diğer lokal anesteziğin farmakodinamik özelliklerini paylaşması beklenebilir. Lokal anesteziğin sistemik emilimi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde etkilere neden olabilir. Terapötik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, eksitabilite, refraktör periyod, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonları kalp ileti ve eksitabilitesinde baskılanma sonucunda atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümlü sonuçlanan kalp durmasına yol açabilmektedir. Buna ek olarak, miyokard kontraktilitesinin baskılanması ve periferik vazodilatasyon oluşması sonucunda kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşme meydana gelmektedir.

Sistemik emilimi takiben, lokal anesteziğin merkezi sinir sisteminde stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilirler. Belirgin merkezi sinir sistemi stimülasyonu, genellikle huzursuzluk, tremor, ürperme ve konvülsiyonlara ilerleme ile kendini belli eder. Sonunda merkezi sinir sistemi depresyonu komaya ve kalp-solunum durmasına ilerleyebilir. Ancak, lokal anesteziğin medulla ve yüksek merkezler üzerinde primer bir baskılayıcı etkisi vardır. Öncesinde bir eksitasyon evresi olmaksızın depresyon evresi gelişebilir.

Klinik olmayan farmakolojik çalışmalarda levobupivakain ve bupivakain hayvan türlerinde karşılaştırılmış olup levobupivakainin gerek merkezi sinir sistemi (MSS) toksisitesi gerekse kardiyak toksisitesi bupivakainden daha azdır. Hayvanlarda aritmojenik etkilere yol açan levobupivakain dozu, bupivakain dozundan daha yüksektir. Merkezi sinir sistemi toksisitesi, her iki ilaçla da kardiyotoksositeye göre daha düşük dozlarda ve daha düşük plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkmaktadır.

Bilinci açık koyunlarda yapılan iki intravenöz infüzyon çalışmasında levobupivakainin konvülsiyona neden olan dozlarının bupivakaine göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yinelenebilir intravenöz bolus uygulamayı takiben ortalama (\pm SD) konvülsif dozlar levobupivakain için 9.7 (7.9 mg/kg) ve bupivakain için 6.1 (3.4) mg/kg'dır. İlgili medyan total serum konsantrasyonları sırasıyla 3.2 mcg/ml ve 1.6 mcg/ml'dir. İkinci bir çalışmada, üç dakikalık intravenöz infüzyonu takiben levobupivakain için ortalama konvülsiyon dozu (%95 GA) 101 mg (87-116 mg) ve bupivakain için 79 mg (72-87 mg) olarak bulunmuştur.

24 saati aşan periyotlarda levobupivakain tedavisi ile güvenlilik deneyimi sınırlıdır. Bu nedenle, levobupivakainin 24 saatten fazla kullanılması önerilmemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tablo 1. Sağlıklı gönüllülerde 40 mg levobupivakain ve rasemik bupivakain, R(+)- ve S(-)- enantiyomerlerinin ve 40 mg bupivakainin intravenöz enjeksiyonundan sonra farmakokinetik parametre değerleri (ortalama \pm SD).

Parametre	Levobupivakain	Bupivakain Rasemat	R(+)-Bupivakain	S(-)-Bupivakain
C_{max} , mcg/ml	1.445 \pm 0.237	1.421 \pm 0.224	0.629 \pm 0.100	0.794 \pm 0.131
EAA _{0-∞} , mcg saat/ml	1.153 \pm 0.447	1.166 \pm 0.400	0.478 \pm 0.166	0.715 \pm 0.261
$t_{1/2}$, saat	1.27 \pm 0.37	1.15 \pm 0.41	1.08 \pm 0.17	1.34 \pm 0.44
V_d , Litre	66.91 \pm 18.23	59.97 \pm 17.65	68.58 \pm 21.02	56.73 \pm 15.14
Cl, Litre/saat	39.06 \pm 13.29	38.12 \pm 12.64	46.72 \pm 16.07	46.72 \pm 16.07

Levobupivakain ve bupivakainin eşdeğer dozlarının IV infüzyonundan sonra, levobupivakainin ortalama klirens, dağılım hacmi ve terminal yarı ömür değerleri benzerdir. Levobupivakain uygulamasından sonra R(+)-bupivakain saptanabilir düzeylerde bulunmamıştır.

Her iki ajanın kısa süreli uygulamasını içeren iki Faz III klinik çalışmasında levobupivakain ve bupivakain arasındaki plazma EEA ve C_{max} tahminlerinin karşılaştırması, çalışmalarda karşılaştırıldıklarında iki ilaç arasında toplam plazma maruziyetinin ve C_{max} 'ın farklı olmadığını bulmuştur. Her bir çalışmada enjeksiyon bölgesi, hacmi ve uygulanan toplam dozdaki farklılıklar nedeniyle çalışma değerleri

arasında fark olmuştur. Bu veriler levobupivakain ve bupivakain'in benzer farmakokinetik profilleri olduğunu göstermektedir. İki Faz III çalışmasından farmakokinetik veriler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. Epidural olarak ve brakial pleksus bloku için ayrı ayrı ilaç uygulanan hastalarda levobupivakain ve bupivakain'in farmakokinetik parametre değerleri.

Uygulama yolu	Epidural			Brakial Pleksus Bloku		
	Levobupivakain	Bupivakain	Bupivakain	Levobupivakain	Bupivakain	Bupivakain
Konsantrasyon (%)	0.50	0.75	0.50	0.25	0.50	0.50
Alınan doz	75 mg	112.5 mg	75 mg	1 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
n	9	9	8	10	10	9
C_{max} (mcg/ml)	0.582	0.811	0.414	0.474	0.961	1.029
T_{max} (saat)	0.52	0.44	0.36	0.50	0.71	0.68
EAA _(0-t) (mcg.saat/ml)	3.561	4.930	2.044	2.999	5.311	6.832

Epidural yoldan sırasıyla 75 mg ve 112.5 mg dozlarında verilen %0.5 ve %0.75 levobupivakainin ortalama C_{max} ve EAA₀₋₂₄ değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır. Benzer biçimde, sırasıyla 1 mg/kg ve 2 mg/kg dozlarında brakial pleksus bloku için kullanılan %0.25 ile %0.5 arasındaki levobupivakain dozlarında ortalama C_{max} ve EAA₀₋₂₄ değerleri yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

Emilim:

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlıdır çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Kandaki zirve düzeylerine, epidural uygulamadan sonra ortalama olarak 30 dakikada ulaşılır ve 150 mg'a kadar olan dozlar sonucunda 1.2 mcg/ml'ye kadar çıkan C_{max} düzeyleri oluşur.

Dağılım:

Levobupivakainin plazma proteinlerin bağlanması, in vitro olarak değerlendirilmiş ve 0.1 ve 1 mcg/ml konsantrasyonları arasında bu oranın < %97 olduğu bulunmuştur. Levobupivakain ile insan kan hücreleri arasındaki bağlantı 0.01-1 mcg/ml arasında çok düşük olup (%0-2) 10 mcg/ml'de %32'ye yükselmiştir. İntravenöz uygulamadan sonra levobupivakainin dağılım hacmi 67 litredir.

Biyotransformasyon:

Levobupivakain yaygın olarak metabolize edilmekte olup idrar ve dışkıda değişmemiş levobupivakain saptanmamıştır. ^{14}C levobupivakain kullanılan in vitro çalışmalar CYP3A4 izoformunun ve CYP1A2 izoformunun levobupivakain metabolizmasını desbütil-levobupivakain ve 3-hidroksi-levobupivakaine ilettiğini göstermiştir. In vivo olarak, 3-hidroksilevobupivakainin glukuronid ve sülfat konjugelerine dönüştüğü düşünülmektedir. Levobupivakainin (+)-bupivakaine metabolik dönüşümü, in vitro ve in vivo olarak kanıtlanmış değildir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamayı takiben, levobupivakainin radyoaktif işaretli dozu, esansiyel olarak kantitatif olup ortalama toplam miktarın %95 kadarı 48 saatte idrar ve dışkıdan elde edilmiştir. Bu %95'lik bölümün yaklaşık %71'i idrarda, %24'ü dışkıdadır.

Plazmadaki toplam radyoaktivitenin ortalama klirensi ve terminal eliminasyon yarı ömrü intravenöz uygulamadan sonra sırasıyla 39 litre/saat ve 1.3 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Eldeki sınırlı veriler yaşa göre T_{max} , C_{max} ve EAA değerlerinde bazı farklar olduğunu göstermektedir (<65, 65-75 ve >75 yaş). Bu farklar küçüktür ve uygulama yerine bağlı olarak değişmektedir.

Cinsiyet

Kadın ve erkek gruplarındaki az sayıdaki kişide ve farklı çalışmalardaki ayrı uygulama yollarında, levobupivakainin farmakokinetiğinde cinsiyet farklarının değerlendirilmesine izin verilmemiştir.

Pediyatri

Pediyatrik popülasyonda levobupivakainin farmakokinetik verileri mevcut değildir.

Maternal/Fetal Oran

Levobupivakainin umbilikal venöz ve maternal konsantrasyonu sezaryen için, levobupivakainin epidural uygulanmasından sonra 0.252-0.303 arasındadır. Bunlar bupivakain için normal kabul edilen sınırların içindedir.

Emziren Anneler

Levobupivakainin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılması konusunda çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.6).

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetersizliği olan hastalarda özel çalışmalar yapılmamıştır. Değişmemiş levobupivakain idrarla atılmamaktadır. Levobupivakainin böbrek yetersizliği olan hastalarda biriktiği yolunda bir kanıt bulunmamakla birlikte, metabolitlerin bazılarının birikmesi mümkündür çünkü bunlar primer olarak böbreklerden atılmaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılmış spesifik çalışmalar yoktur. Levobupivakain primer olarak hepatik metabolizmayla elimine edilir ve hepatik fonksiyondaki değişimlerin anlamlı sonuçları olabilir. Levobupivakain ciddi hepatik hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve gecikmiş eliminasyonu nedeniyle, yinelenen dozların azaltılması gerekebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, Mutagenез, Fertilitede Bozulma

Levobupivakain dahil birçok lokal anestezi ile hayvanlarda karsinojenik potansiyeli değerlendiren uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Bakteriyel mutasyon tayini, fare lenfoması hücrelerinde mutasyon tayini, insan kan lenfositlerinde kromozom aberasyonları ve tedavi uygulanan farelerin kemik iliği mikronükleuslarında mutajenisite gözlenmemiştir. Levobupivakain ile sıçanlarda 30 mg/kg/gün (180 mg/m²/gün) dozunda yapılan çalışmalar iki kuşakta fertilité 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. Tedavi ile ilişkili malformasyon bulunmamıştır.

Sıçanlarda (180 mg/m²/gün) ve tavşanlarda (220 mg/m²/gün) yapılan teratojenisite çalışmalarında, organogenez veya erken fetal gelişime ilişkin advers etkilerle ilgili kanıtlar görülmemiştir. Kullanılan doz, yaklaşık olarak insanda vücut yüzeyine göre (352 mg/m²) önerilen maksimum dozun (570 mg/kişi) bir buçuk katıdır. İnsanda vücut yüzeyine göre önerilen maksimum dozun yaklaşık bir buçuk katına kadar olan dozlarla sıçanlarda yapılan perinatal ve postnatal bir çalışmada geç fetal gelişim, partürisyon, laktasyon, neonatal canlılık veya yavruların büyümesi üzerinde tedaviye bağlı etkiler yoktur.

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.

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

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

İlk açılıştan sonra raf ömrü: CHIROCAINE® 50 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® 50 mg/10 ml İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Ampul, 15⁰C-30⁰C'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

ABBOTT Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, Kat: 12-20, 34768 Ümraniye –İstanbul

Telefon: 0216 6360600
Fax: 0216 4250969

8. RUHSAT NUMARASI

113/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2002
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-