

Chirocaine

R EF

AbbVie

Infusionsvätska, lösning 1,25 mg/ml
(Tillhandahålls ej) (Klar lösning)

Infusionsvätska, lösning 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml

Aktiv substans:

Levobupivakain

ATC-kod:

N01BB10

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Chirocaine infusionsvätska, lösning 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-10

Indikationer

Vuxna:

Smärtlindring

Kontinuerlig epidural infusion för postoperativ smärta eller förlossningssmärta.

Kontraindikationer

Allmänna kontraindikationer relaterade till regional anestesi, oberoende av använt lokalanestetikum, bör beaktas.

Levobupivakain är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen, lokalanestetika av amidtyp eller något av hjälpämnen som anges i Innehåll (se Biverkningar).

Levobupivakain är kontraindicerat vid regional intravenös anestesi (blockad enligt Bier).

Levobupivakain är kontraindicerat hos patienter med svår hypotoni såsom vid kardiogen eller hypovolemisk chock.

Levobupivakain är kontraindicerat vid obstetrisk paracervikal blockad (se Graviditet).

Dosering

Levobupivakain skall endast ges av eller under ledning av läkare med erforderlig utbildning och erfarenhet.

Chirocaine infusionsvätska, lösning skall endast användas epiduralt. Det får ej användas för intravenös administrering.

Blockad	Koncentration mg/ml	Inf. hastighet/timme ml	Inf. hastighet/timme mg
<i>Kontinuerlig infusion:</i>			
Postoperativ smärtlindring	0,625	20-30	12,5-18,75
	1,25	10-15	12,5-18,75
Lumbal epidural (förlossningsanalgesi)	0,625	8-20	5-12,5
	1,25	4-10	5-12,5

Försiktig aspiration före infusion rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion. Om toxiska symtom inträffar skall infusionen omedelbart avbrytas.

Det finns begränsad säkerhetsinformation för levobupivakainbehandling som överstiger 24 timmar. För att minimera riskerna för allvarliga neurologiska komplikationer ska patienten och durationen av levobupivakainadministreringen monitoreras noga (se Varningar och försiktighet).

Maximal dos

Maximal dos bestäms av patientens kroppsstorlek och fysiska status. Rekommenderad maximal dos under ett dygn är 400 mg.

Vid postoperativ smärtlindring bör dosen inte överstiga 18,75 mg/timme, dock bör ackumulerad dygnsdos ej överstiga 400 mg. Då epidural infusion används för smärtlindring vid förlossning bör dosen inte överskrida 12,5 mg/timme.

Pediatrisk population

Erfarenhet saknas av levobupivakains effekt och säkerhet hos barn vid smärtlindring.

Särskilda patientgrupper

Svaga, äldre eller akut sjuka patienter skall ges reducerade doser av levobupivakain anpassade efter patientens fysiska status.

Vid behandling av postoperativ smärta skall dosen som givits under det kirurgiska ingreppet beaktas.

Uppgifter saknas för patienter med nedsatt leverfunktion (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Alla typer av lokal och regional anestesi med levobupivakain skall utföras i välutrustade lokaler och administreras av personal med utbildning och erfarenhet av erforderlig teknik och som kan diagnostisera och behandla oönskade medicinska händelser som kan inträffa.

Levobupivakain kan orsaka akuta allergiska reaktioner, kardiovaskulära effekter och neurologisk skada (se Biverkningar).

Efter marknadsföring har det rapporterats fall av kondrolys hos patienter som har fått post-operativa intraartikulära kontinuerliga infusioner av lokalanestetika. Majoriteten av fallen har involverat axelleden. På grund av flertal bidragande faktorer och inkonsekvens i litteraturen gällande verkningsmekanismen har inte kausalitet kunnat fastställas. Intraartikulära kontinuerliga infusioner är inte en godkänd indikation för levobupivakain.

Lokalanestesi via epidural administrering i centrala nervsystemet hos patienter med redan existerande CNS-sjukdomar kan möjligen försämra några av dessa sjukdomstillstånd.

Därför måste en klinisk bedömning genomföras när epiduralanestesi planeras för sådana patienter .

Epidural anestesi

Vid epidural administrering av levobupivakain skall koncentrerade lösningar (0,5 – 0,75 %) administreras i stigande doser från 3 till 5 ml med tillräcklig tid mellan doserna för att toxiska reaktioner av oavsiktlig intravaskulär eller intratekal injektion skall kunna detekteras. Fall av allvarlig bradykardi, hypotoni och andningssvårigheter med hjärtstillestånd (i vissa fall dödliga) har rapporterats i samband med lokalanestesi, inklusive levobupivakain. När en stor dos skall injiceras, t.ex. vid epidural blockad, rekommenderas en testdos av 3-5 ml lidokain med adrenalin. En icke uppmärksammas intravaskulär injektion kan upptäckas genom tillfällig stegring av puls och en oavsiktlig intratekal injektion kan upptäckas via tecken på spinal anestesi. Aspiration skall också genomföras före och under varje extra injektion vid kontinuerlig (intermittent) kateterteknik. Det finns dock fortfarande risk för intravaskulär injektion även om aspirationen inte ger något blodutbyte.

I samband med administrering av epidural anestesi rekommenderas att en testdos ges initialt och utvärderas innan full dos ges.

Epidural anestesi med lokalanestetika kan väntas leda till hypotoni och bradykardi. Alla patienter skall ha en säkerställd intravenös infartsväg. Lämpliga infusionsvätskor, blodtryckshöjande medel, anestetika med antikonvulsiva egenskaper, muskelavslappnande medel och atropin, återupplivningsutrustning och kompetent personal skall finnas tillgänglig (se Överdoserings).

Epidural analgesi

Cauda equina-syndrom samt händelser som tyder på neurotoxicitet (se Biverkningar) har rapporterats vid epidural analgesi vilket tyder på ett temporalt samband med användning av levobupivakain under 24 timmar eller mer. Dessa händelser var mer allvarliga och ledde i vissa fall till permanenta skador då levobupivakain administrerades i mer än 24 timmar. Infusion med levobupivakain som överstiger 24 timmar bör därför övervägas noggrant och enbart användas då nyttan för patienten överstiger risken. För att undvika intravaskulär eller intratekal injektion är det viktigt att aspiration av blod och cerebrospinalvätska (där det är lämpligt) görs innan injektion av något lokalanestetika. Detta gäller både innan den första dosen och alla efterföljande doser. En negativ aspiration garanterar dock inte oavsiktlig

intravaskulär eller intratekal injektion. Levobupivakain ska användas med försiktighet hos patienter som får andra lokalanestetika eller preparat som strukturellt liknar lokalanestetika av amidtyp, då de toxiska effekterna av dessa är additiva.

Särskilda patientgrupper

Svaga, äldre eller akut sjuka patienter: levobupivakain skall användas med försiktighet till svaga, äldre eller sjuka patienter (se Dosering).

Nedsatt leverfunktion: Eftersom levobupivakain metaboliseras i levern skall det användas med försiktighet hos patienter med leversjukdom eller med nedsatt genomblödning av levern, t.ex. alkoholister och patienter med levercirros (se Farmakokinetik).

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg/ml natrium per infusionspåse eller ampull vilket bör observeras för patienter på kontrollerad natriumdiet.

Interaktioner

In vitro-studier indikerar att CYP3A4 isoformen och CYP1A2 isoformen (av cytokrom P450) medierar metabolismen av levobupivakain. Inga kliniska studier har utförts, men det är troligt att metabolismen av levobupivakain kan påverkas av CYP3A4-hämmare, t.ex. ketokonazol och CYP1A2-hämmare, t.ex. metylxantiner.

Levobupivakain skall användas med försiktighet till patienter som behandlas med antiarytmika med lokalbedövande effekt, t.ex. mexilitin eller antiarytmika klass III, eftersom de toxiska effekterna kan förstärkas.

Kliniska studier för att utvärdera levobupivakain i kombination med adrenalin har inte slutförts.

Graviditet

Levobupivakain är kontraindicerat vid obstetrisk paracervikal blockad.

Paracervikal blockad kan enligt erfarenheter av bupivakain ge upphov till fetal bradykardi (se Kontraindikationer).

Den kliniska erfarenheten från användning av levobupivakain under första trimestern är begränsad. Djurstudier med levobupivakain tyder ej på teratogen effekt men har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid exponeringsnivåer motsvarande dem vid kliniskt bruk (se Prekliniska uppgifter). Betydelsen av dessa data för människa är ej känd. Levobupivakain skall inte användas under tidig graviditet förutom då det är absolut nödvändigt.

Emellertid är idag den kliniska erfarenheten av bupivakain vid obstetrisk kirurgi (vid fullgången graviditet eller vid förlossning) omfattande och har inte visat toxisk effekt på fostret.

Amning

Det är okänt om levobupivakain eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Liksom för bupivakain är det dock troligt att levobupivakain endast överförs i begränsad omfattning. Det kan därför vara möjligt att amma efter lokalanestesi.

Trafik

Levobupivakain kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter skall varnas för att framföra fordon eller använda maskiner tills alla effekter av bedövningen och omedelbara effekter av kirurgin har avklingat.

Biverkningar

Levobupivakain har biverkningar som överensstämmer med vad som är känt för läkemedelsgruppen. Vanligast rapporterade biverkningar är hypotension, illamående, anemi, kräkningar, yrsel, huvudvärk, feber, smärta under operation, nacksmärta och fostersmärter vid obstetrisk användning (se nedanstående tabell).

Biverkningar, antingen rapporterade spontant eller observerade vid kliniska studier, visas i följande tabell. Inom varje organklass redovisas biverkningarna enligt följande frekvensrubriker: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan ej beräknas utifrån tillgängliga data).

Organklass	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Anemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner (i allvarliga fall anafylaktisk chock) Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Yrsel Huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Krampanfall Medvetlöshet Sömnhighet Synkope Parestesi Paraplegi Paralys ¹
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn Ptos ² Mios ² Enoftalmus ²
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block Hjärtstillestånd Ventrikulär takyarytmi Takykardi Bradykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	Hypotension
	Ingen känd frekvens	Rodnad ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Andningsstillestånd Laryngealt ödem Apné Nysning
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Illamående
	Vanlig	Kräkningar
		Oral hypestesi

	Ingen känd frekvens	Förlust av sfinkterkontroll ¹
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Angioödem Urtikaria Klåda Hyperhidros Anhidros ² Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanlig	Ryggsmärta
	Ingen känd frekvens	Muskelryckning Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Dysfunktionell urinblåsa ¹
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Vanlig	Fostersmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Priapism ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Feber
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Minskad hjärtminutvolym Förändrat elektrokardiogram
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	Vanlig	Postoperativ smärta

¹ Detta kan vara tecken eller symtom på cauda equina-syndrom (se ytterligare information i Biverkningar nedan).

² Detta kan vara tecken eller symtom på övergående Horners syndrom (se ytterligare information i Biverkningar nedan).

Biverkningar av lokalanestetika av amidtyp är sällsynta men kan uppstå som ett resultat av överdosering eller oavsiktlig intravaskulär injektion och kan vara allvarliga.

Korssensitivitet inom gruppen lokalanestetika av amidtyp har rapporterats (se Kontraindikationer).

Oavsiktlig intratekal injektion av lokalanestetika kan leda till mycket hög spinal anestesi nivå.

Kardiovaskulära effekter är relaterade till dämpning av hjärtats retledningssystem och reduktion i myokardiell retbarhet och kontraktilitet. Dessa föregås vanligen av betydande CNS-toxicitet, dvs krampanfall, men i sällsynta fall kan hjärtstillestånd inträffa utan prodromala CNS-effekter.

Neurologiska skador är en sällsynt men väldokumenterad följd av regional och speciellt epidural och spinal anestesi. De kan orsakas av en direkt skada på ryggmärgen eller spinalnerver, arteria spinalis anterior syndrom, injektion av ett irriterande ämne eller injektion av en icke-steril lösning. I sällsynta fall kan dessa bli bestående.

I samband med levobupivakainbehandling har långvarig svaghet eller känselstörningar rapporterats. I vissa fall har dessa varit bestående. Det är svårt att avgöra om den långvariga effekten är en följd av läkemedelstoxicitet eller av okänt trauma under operation eller andra mekaniska faktorer t ex insättning eller manipulation av kateter.

Fall av cauda equina-syndrom eller tecken och symtom på potentiell skada av den nedre delen av ryggmärgen eller nervrötterna (inklusive svaghet, parestesi eller paralyt av de nedre extremiteterna, förlust av tarm- och/eller blåskontroll och priapism) har rapporterats i samband med administrering av levobupivakain. Dessa händelser var mer allvarliga och ledde i vissa fall till permanenta skador då levobupivakain administrerades i mer än 24 timmar (se Varningar och försiktighet). Det kan dock inte fastställas om dessa händelser beror på levobupivakains effekt, mekanisk trauma på ryggmärgen eller dess nervrötter eller ansamling av blod i den nedre delen av ryggen.

Det har också rapporterats om övergående Horners syndrom (ptos, mios, enoftalmus, ensidig svettning och/eller rodnad) i samband med användning av regional anestesi, inklusive levobupivakain. Denna effekt försvinner vid utsättning.

Överdoser

Oavsiktlig intravaskulär injektion av lokalanestetika kan orsaka omedelbara toxiska reaktioner. Vid överdosering kan det ta 2 timmar innan maximal plasmakoncentration uppnås beroende på var injektionen görs och därmed kan tecken på toxicitet fördröjas. Läkemedlets effekt kan vara förlängd.

Systemreaktioner som rapporterats efter överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion med långverkande lokalanestetika omfattar både centralnervösa och kardiovaskulära effekter.

Effekter på centrala och perifera nervsystemet

Krampanfall måste behandlas omedelbart med intravenöst tiopental eller diazepam, titrerat efter behov. Tiopental och diazepam har också en dämpande effekt på det centrala nervsystemet, respirations- och hjärtfunktioner. Användandet kan därför resultera i apné. Muskelrelaxantia får endast ges av anestesilogiskt utbildad personal, väl förtrogen med att upprätthålla fria luftvägar och sköta en helt muskelrelaxerad patient.

Vid krampanfall med efterföljande hypoxi och hyperkapni samt myokarddepression till följd av läkemedlets effekt på hjärtat, måste omedelbara åtgärder vidtas. Annars kan hjärtarytmi, kammarflimmer eller hjärtstillestånd uppstå.

Kardiovaskulära effekter

Hypotoni kan förebyggas eller dämpas genom profylaktisk behandling med vätsketillförsel och/eller behandling med blodtryckshöjande medel. Blodtrycksfall skall behandlas med intravenösa infusionsvätskor eller plasmaexpanders och/eller stegvist ökande doser av blodtryckshöjande medel t.ex. efedrin 5-10 mg. Andra samtidiga orsaker till hypotoni bör snabbt behandlas.

Om svår bradykardi inträffar, brukar behandling med 0,3- 1,0 mg atropin vanligtvis återställa hjärtfrekvensen till en acceptabel nivå.

Hjärtarytmi skall behandlas enligt vedertagen praxis och kammarflimmer skall behandlas med elkonvertering.

Farmakodynamik

Levobupivakain är ett långverkande lokalanestetikum och -analgetikum. Preparatet blockerar impulsledningen i sensoriska och motoriska nerver i huvudsak genom att interagera med spänningskänsliga natriumkanaler i cellmembranet, men även kalium och kalciumkanaler blockeras. Dessutom påverkar levobupivakain impulsledningen och överledningen i andra vävnader, där effekter på de kardiovaskulära och centralnervösa systemen är viktigast när det gäller förekomsten av kliniska biverkningar.

Dosen levobupivakain anges som mängden levobupivakainbas medan racematet bupivakain anges i form av hydrokloridsalt. På så sätt innehåller levobupivakainlösningen ca 13 % mer av den aktiva substansen jämfört med bupivakain. I kliniska studier med samma nominella koncentrationer visade levobupivakain liknande kliniska effekter som bupivakain.

I en klinisk farmakologisk studie, där man använde en ulnar nervblockadmodell var levobupivakain ekvipotent med bupivakain.

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid behandling med levobupivakain som överstiger 24 timmar.

Farmakokinetik

Absorption

Levobupivakains plasmakoncentration efter administrering av terapeutiska doser beror på dos och administreringsställe, då absorptionen från administreringsstället påverkas av vävnadens genomblödning.

Distribution

I humanstudier är levobupivakains kinetik efter intravenös administrering liknande den för bupivakain.

Levobupivakains plasmaproteinbindning hos människa utvärderades *in vitro* och var > 97 % vid koncentrationer mellan 0,1 och 1,0 mikrogram/ml. Distributionsvolymen efter intravenös administrering var 67 liter.

Biotransformation

Levobupivakain metaboliseras fullständigt. Oförändrat levobupivakain kan inte mätas i urin eller faeces. 3-hydroxilevobupivakain, en viktig levobupivakainmetabolit, utsöndras i urin som konjugat av glukuronsyra och sulfat.

In vitro-studier har visat att isoformerna av CYP3A4 och CYP1A2 medierar metabolismen av levobupivakain till desbutyl- levobupivakain respektive 3-hydroxilevobupivakain. Dessa studier tyder på att levobupivakain och bupivakain har liknande metabolism.

Det finns inga tecken på att levobupivakain racemiseras *in vivo*.

Elimination

Efter intravenös administrering återfanns ca 95 % av den tillförda dosen inom 48 timmar, 71 % i urin och 24 % i faeces.

Efter intravenös infusion av levobupivakain var medelvärdet för totalt plasmaclearance och terminal halveringstid 39 liter/timme respektive 1,3 timmar.

I en klinisk farmakologisk studie, där 40 mg levobupivakain gavs intravenöst, var halveringstiden cirka 80 ± 22 minuter, $C_{\max}$ $1,4 \pm 0,2$ µg/ml och AUC 70 ± 27 µg·min/ml.

Linearitet

De genomsnittliga värdena för $C_{\max}$ och AUC (0-24 h) för levobupivakain var ungefär dosproportionerliga efter en epidural administrering av 75 mg (0,5 %) och 112,5 mg (0,75 %) samt efter doser om 1 mg/kg (0,25 %) och 2 mg/kg (0,5 %) som givits vid *plexus brachialis* blockad. Efter en epidural administrering av 112,5 mg (0,75%) var $C_{\max}$ - och AUC-värdena i genomsnitt 0,81 µg/ml respektive 4,93 µg·timme/ml.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Det finns inga relevanta data från patienter med nedsatt leverfunktion (se Varningar och försiktighet).

Det finns inga data från patienter med nedsatt njurfunktion. Levobupivakain metaboliseras i hög grad och oförändrad levobupivakain utsöndras inte i urinen.

Prekliniska uppgifter

I en embryo/fostertoxicitetsstudie på råttor observerades ökad frekvens av förstorat njurbäcken, dilaterade ureträrer, olfaktorisk ventrikeldilatation och extra revben (torakolumbärt) vid systemexponeringar jämförbara med dem som erhållits vid klinisk användning. Inga behandlingsrelaterade missbildningar sågs.

Levobupivakain hade ej någon genotoxisk effekt i en serie tester för mutagenicitet och klastogenicitet. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Innehåll

Levobupivakainhydroklorid motsvarande levobupivakain 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,5 mg/ml natrium per infusionspåse.

Förteckning över hjälpämnen:

Natriumklorid, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Levobupivakain kan orsaka fällningar om det späds med alkaliska lösningar och ska därför inte spädas med eller ges samtidigt med injektioner av natriumbikarbonat. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i Hantering, hållbarhet och förvaring.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet efter att förpackningen öppnats: Lösningen ska användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med natriumklorid 0,9 %:

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att levobupivakain i koncentrationerna 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml i blandningar med klonidin 8,3 - 8,4 mikrogram/ml, morfin 50 mikrogram/ml eller fentanyl 2 mikrogram/ml, är hållbart i 30 dagar vid både 2 - 8 °C och 20 - 22 °C .

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att levobupivakain i koncentrationerna 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml i blandningar med sufentanil 0,4 mikrogram/ml, är hållbart i 30 dagar vid 2 - 8 °C och i 7 dagar vid 20 - 22 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas direkt. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 - 8 °C, såvida inte blandningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar av färdigberett läkemedel, se Hantering, hållbarhet och förvaring.

Endast för epiduralt engångsbruk. Använd endast klar lösning. Använd ej skadad förpackning. Överbliven lösning kasseras.

Lösningarna/spädningarna skall okulärbesiktigas före användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar skall användas.

Chirocaine 0,625 mg/ml och 1,25 mg/ml infusionsvätska, lösning packas i en integrerad aluminiummytterpåse. Inuti den integrerade aluminiummytterpåsen finns en gradient av relativ luftfuktighet mellan ångutrymmet i polyesterpåsen och utrymmet mellan polyesterpåsen och aluminiummytterpåsen. På grund av detta fenomen kan en liten mängd kondens eller små vattenpärlor synas mellan aluminiummytterpåsen och polyesterpåsen vid öppnande av aluminiummytterpåsen. Detta är helt normalt för denna läkemedelsprodukt.

Enligt användarinstruktioner för parenterala läkemedelsprodukter ska den primära polyesterpåsen alltid granskas för eventuella läckor då aluminiummytterpåsen avlägsnas. Om en läcka kan konstateras, kasta polyesterpåsen. Lösningens sterilitet kan vara påverkad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 0,625 mg/ml Klar lösning

24 x 100 milliliter påse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

12 x 200 milliliter påse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Infusionsvätska, lösning 1,25 mg/ml Klar lösning

24 x 100 milliliter påse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

12 x 200 milliliter påse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*