

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levobupivacaina Kabi 0,625 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 0,625 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Ogni sacca da 100 ml contiene 62,5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Ogni sacca da 200 ml contiene 125 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio equivalente a 360 mg di sodio per sacca da 100 ml e 720 mg di sodio per sacca da 200 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida incolore.

pH 4,0-6,0

Osmolarità: 271-332 mOsm/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Trattamento del dolore

Infusione epidurale continua per il trattamento del dolore post-operatorio e per l'analgesia del parto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La levobupivacaina deve essere somministrata esclusivamente da un medico, o sotto la supervisione di un medico, dotato di esperienza e competenze adeguate.

Posologia

Tipo di blocco	Concentrazione mg/ml	Velocità di infusione per ora	
		ml	mg
<i>Infusione continua:</i> trattamento del dolore post - operatorio	0,625	20-30	12,5-18,75
Lombare epidurale (analgesia durante il travaglio di parto)	0,625	8-20	5-12,5

C'è una limitata esperienza di sicurezza con la terapia a base di levobupivacaina per periodi superiori a 24 ore. Per minimizzare il rischio di gravi complicazioni neurologiche, il paziente e la durata di somministrazione di levobupivacaina devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Dose massima

La dose massima deve essere calcolata valutando la massa, le condizioni fisiche del paziente. La dose massima raccomandata nell'arco delle 24 ore è 400 mg.

Per il trattamento del dolore post-operatorio la dose non deve superare i 18,75 mg/ora, comunque la dose cumulativa nell'arco delle 24 ore non deve superare i 400 mg. In caso di analgesia durante il travaglio di parto, effettuata con infusione epidurale, la dose non deve superare i 12,5 mg/ora.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina per il trattamento del dolore nei bambini non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Nei pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute devono essere somministrate dosi ridotte di levobupivacaina, in rapporto alla loro condizione fisica.

Nel trattamento del dolore post-operatorio, si deve considerare la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

Non ci sono dati rilevanti in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Levobupivacaina Kabi 0,625 mg/ml è indicata solo per uso epidurale. Non deve essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

Prima dell'infusione si raccomanda di effettuare un'attenta aspirazione per prevenire un'iniezione intravascolare. Se compaiono sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Si devono tenere in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Le soluzioni a base di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano un'accertata ipersensibilità alla levobupivacaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nell'anestesia regionale endovenosa (Blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione, come lo shock cardiogeno o lo shock ipovolemico.

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le tipologie di anestesia locale e regionale effettuate con la levobupivacaina devono essere eseguite in strutture ben attrezzate e la somministrazione deve essere eseguita da uno staff formato e con

esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso.

La levobupivacaina può causare reazioni allergiche acute, effetti cardiovascolari e danni neurologici (vedere paragrafo 4.8).

L'introduzione di anestetici locali, attraverso la somministrazione epidurale, nel sistema nervoso centrale di pazienti con preesistenti patologie del SNC può potenzialmente esacerbare alcuni di questi stati patologici. Di conseguenza è richiesta un'attenta valutazione clinica quando è prevista un'anestesia epidurale in tali pazienti.

Anestesia epidurale

Durante la somministrazione epidurale di levobupivacaina, le soluzioni concentrate (0,5-0,75%) devono essere somministrate a dosaggi crescenti di 3 - 5 ml e con un intervallo di tempo tra le dosi sufficiente a rilevare manifestazioni tossiche dovute ad un'accidentale iniezione intravascolare o intratecale. Casi di grave bradicardia, ipotensione e compromissione respiratoria con arresto cardiaco (alcuni dei quali mortali), sono stati segnalati in associazione con anestetici locali, inclusa la levobupivacaina. Quando deve essere iniettata un'alta dose, come ad es. nel blocco epidurale, si raccomanda di somministrare una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina con l'aggiunta di adrenalina.

Un'accidentale iniezione intravascolare può quindi essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca mentre un'accidentale iniezione intratecale si riconosce da segni di blocco spinale. Devono essere inoltre eseguite con la siringa delle aspirazioni prima e durante ogni iniezione supplementare nelle tecniche con catetere in infusione continua (intermittente).

Un'iniezione intravascolare è possibile anche se le aspirazioni del sangue sono negative. Durante la somministrazione dell'anestesia epidurale si raccomanda di somministrare inizialmente una dose di prova e monitorarne gli effetti prima di somministrare l'intera dose.

L'anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può dare luogo ad ipotensione e bradicardia. Per tutti i pazienti deve essere previsto un accesso venoso. Deve essere assicurata la disponibilità di fluidi appropriati, vasopressori, anestetici con proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti e atropina, attrezzatura e personale esperto per la rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

Analgesia epidurale

Ci sono state segnalazioni postmarketing di sindrome di cauda equina ed eventi indicativi di neurotossicità (vedere paragrafo 4.8) temporaneamente associati con l'uso di levobupivacaina per l'analgesia epidurale per un periodo di tempo maggiore o uguale a 24 ore. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi hanno portato a postumi permanenti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore.

Pertanto l'infusione di levobupivacaina per un periodo superiore a 24 ore deve essere valutata attentamente e deve essere utilizzata solo quando il beneficio per il paziente supera il rischio.

È essenziale che l'aspirazione di sangue o liquido cerebrospinale (quando applicabile) vada eseguita prima dell'iniezione di un qualsiasi anestetico locale, sia prima della dose iniziale sia per tutte le dosi successive al fine di evitare l'iniezione intravascolare o intratecale. Tuttavia, un'aspirazione a pressione negativa non protegge dal rischio di una iniezione intravascolare o intratecale. La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo ammidico, poiché gli effetti tossici di questi farmaci sono additivi.

Popolazioni speciali

Pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute: la levobupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti debilitati, anziani o pazienti con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: dal momento che la levobupivacaina è metabolizzata a livello epatico, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia epatica o con una circolazione sanguigna epatica ridotta, p. es. alcolisti o pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 15,65 mmol (o 360 mg) di sodio per sacca da 100 ml e 31,30 mmol (o 720 mg) di sodio per 200 ml di soluzione. Ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro indicano che l'isoforma CYP3A4 e l'isoforma CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici in merito, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, quali chetoconazolo e dagli inibitori CYP1A2 quali le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, ad esempio mexiletina, o farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato ancora completato alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia.

Basandosi sull'esperienza con la bupivacaina può insorgere bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Per la levobupivacaina, non ci sono dati clinici relativi all'esposizione al farmaco durante il primo trimestre di gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti teratogeni, ma hanno evidenziato tossicità embrio-fetale a livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo dei livelli di esposizione ottenuti nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. La levobupivacaina non deve quindi essere somministrata durante le prime fasi della gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Tuttavia, ad oggi, l'esperienza clinica con bupivacaina nella chirurgia ostetrica (al termine della gravidanza o per il parto) è ampia e non ha evidenziato effetti fetotossici.

Allattamento

L'escrezione di levobupivacaina nel latte materno non è nota. Tuttavia è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità così come si verifica per la bupivacaina. Di conseguenza l'allattamento è possibile dopo anestesia locale.

Fertilità

Per la Levobupivacaina non sono disponibili o sono solo limitati i dati per valutare l'impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levobupivacaina ha una forte influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare o operare con macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse relative alla levobupivacaina sono simili a quelle note per la stessa classe di medicinali. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, cefalea, febbre, dolore procedurale, dolore alla schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sia le reazioni avverse riportate nella segnalazione spontanea sia quelle osservate negli studi clinici sono elencate nella seguente tabella. In ogni classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono classificate per tipologia di frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Patologie del Sistema immunitario	Non nota	Reazioni allergiche (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita della coscienza
	Non nota	Sonnolenza
	Non nota	Sincope
	Non nota	Parestesia
	Non nota	Paraplegia
Patologie dell'occhio	Non nota	Paralisi ¹
	Non nota	Visione offuscata
	Non nota	Ptosi ²
	Non nota	Miosi ²
	Non nota	Enoftalmo ²

Patologie cardiache	Non nota	Blocco atrioventricolare
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Tachiaritmia ventricolare
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Bradicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Non nota	Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Arresto respiratorio
	Non nota	Edema laringeo
	Non nota	Apnea
	Non nota	Starnutazione
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non nota	Ipoestesia orale
	Non nota	Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Angioedema
	Non nota	Orticaria
	Non nota	Prurito
	Non nota	Iperidrosi
	Non nota	Anidrosi ²
	Non nota	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena
	Non nota	Spasmi muscolari
	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disfunzione della vescica ¹
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Comune	Sindrome da sofferenza fetale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Priapismo ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca
	Non nota	Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo della sindrome della cauda equina (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

² Questo può essere un segno o sintomo di sindrome di Horner transitoria (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse con gli anestetici locali di tipo amidico sono rare, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale e possono essere gravi.

E' stata riportata sensibilità crociata fra i medicinali appartenenti al gruppo degli anestetici locali di tipo amidico (vedere paragrafo 4.3).

Un'iniezione intratecale accidentale di anestetici locali può portare ad una anestesia spinale molto alta.

Gli effetti cardiovascolari sono legati ad una depressione del sistema di conduzione cardiaco e ad una riduzione della eccitabilità e della contrattilità miocardica. Di norma, questi effetti sono preceduti da una forte tossicità a carico del sistema nervoso centrale, per esempio convulsioni; ma in rari casi, l'arresto cardiaco può insorgere senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale.

Il danno neurologico è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e, in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può essere dovuto ad una lesione diretta del midollo o dei nervi spinali, alla sindrome dell'arteria spinale anteriore, all'iniezione di una sostanza irritante o di una soluzione non sterile. Raramente tali danni risultano permanenti.

Sono stati segnalati casi di prolungata debolezza o disturbi sensoriali, alcuni dei quali possono essere stati permanenti, in associazione alla terapia con levobupivacaina. E' difficile determinare se gli effetti a lungo termine sono stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento del catetere e la manipolazione.

Sono stati segnalati casi di sindrome della cauda equina o segni e sintomi di potenziali lesioni alla base del midollo spinale o delle radici del nervo spinale (compresa parestesia degli arti inferiori, debolezza o paralisi, perdita del controllo intestinale e/o del controllo della vescica e priapismo) associati alla somministrazione con levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non sono stati risolti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore (vedere sezione 4.4). Tuttavia, non è possibile determinare se questi eventi siano dovuti ad un effetto della levobupivacaina, a traumi meccanici del midollo spinale o delle radici del nervo spinale, o alla raccolta del sangue alla base della spina dorsale.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Horner transitoria (ptosi, miosi, enoftalmo, sudorazione unilaterale e/o vampate) in associazione all'uso di anestetici regionali, tra cui la levobupivacaina. Questo evento si risolve con l'interruzione della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche immediate. In caso di sovradosaggio, le concentrazioni di picco plasmatiche non possono essere raggiunte fino a 2 ore dopo la somministrazione a seconda del sito di iniezione e, di conseguenza, i segni di tossicità possono manifestarsi in ritardo. Gli effetti del medicinale possono risultare prolungati.

Le reazioni avverse a livello sistemico, in seguito a sovradosaggio o ad iniezione intravasale accidentale, osservate con agenti anestetici locali ad azione prolungata, interessano sia il sistema nervoso centrale sia effetti cardiovascolari.

Effetti a carico del sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a seconda della necessità. Queste due sostanze depressano anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può quindi indurre apnea. E' possibile usare bloccanti neuromuscolari solo nel caso in cui il medico sia in grado di garantire la pervietà delle vie aeree e di trattare un paziente completamente paralizzato.

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite a depressione miocardica dovuta agli effetti dell'anestetico locale a carico del cuore, possono determinare aritmia cardiaca, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari

L'ipotensione può essere prevenuta o attenuata da un pretrattamento con un'infusione di fluidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata per via endovenosa con cristalloidi o colloidali e/o con dosi crescenti di un vasopressore quale efedrina 5-10 mg. Ogni altra causa coesistente di ipotensione deve essere rapidamente trattata.

Nel caso in cui si verificasse una bradicardia grave, un trattamento con atropina 0,3-1,0 mg, normalmente ripristina la frequenza cardiaca a livelli accettabili.

L'aritmia cardiaca deve essere trattata come raccomandato e la fibrillazione ventricolare deve essere trattata con la cardioversione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi
Codice ATC: N01BB10

La levobupivacaina è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. In aggiunta, la levobupivacaina interferisce con la trasmissione dell'impulso e la conduzione in altri tessuti

dove gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale sono i più importanti per il verificarsi delle reazioni cliniche avverse.

La dose di levobupivacaina è espressa come base invece, nella bupivacaina come racemo, la dose è espressa come sale cloridrato. Ciò si traduce, approssimativamente, in un 13% in più di principio attivo nelle soluzioni di levobupivacaina rispetto a quelle di bupivacaina. In studi clinici condotti alle stesse concentrazioni nominali levobupivacaina ha mostrato un effetto clinico simile alla bupivacaina.

In uno studio di farmacologia clinica che utilizzava il modello del blocco del nervo ulnare, la levobupivacaina ha mostrato di avere la stessa potenza della bupivacaina.

L'esperienza sulla sicurezza di levobupivacaina per periodi di terapia superiori a 24 ore è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nelle sperimentazioni nell'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina. La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poichè l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

In uno studio di farmacologia clinica dove sono stati somministrati 40 mg di levobupivacaina per via endovenosa l'emivita media è stata di circa 80 ± 22 minuti, il C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e l'AUC di 70 ± 27 µg min/ml.

I valori medi di C_{max} e AUC (0-24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose a seguito di somministrazione epidurale di 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e a seguito di dosi di 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%), usati per il blocco del plesso brachiale. A seguito di somministrazione epidurale di 112,5 mg (0,75%) i valori medi di C_{max} e AUC sono stati rispettivamente di 0,58 µg/ml e 3,56 µg • h/ml.

Distribuzione

Nell'uomo, il legame della levobupivacaina alle proteine plasmatiche è stato valutato in vitro ed è risultato essere >97% a concentrazioni comprese tra 0,1 e 1,0 µg/ml.

Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è stato di 67 litri.

Biotrasformazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e non è stata trovata levobupivacaina in forma immodificata nelle urine o nelle feci. La 3-idrossilevobupivacaina, principale metabolita della levobupivacaina, è escreta nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e dell'estere solfato. Studi in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutil-levobupivacaina e 3-idrossi-levobupivacaina.

Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

Non c'è evidenza di racemizzazione *in vivo* della levobupivacaina.

Eliminazione

Non ci sono dati relativi a pazienti con ridotta funzionalità renale. La levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e levobupivacaina in forma immodificata non è escreta nelle urine.

La clearance totale media plasmatica e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/h e 1,3 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui 71% recuperato nelle urine e 24% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, a livelli di esposizione sistemica nello stesso range di quelli ottenuti nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle costole extra toraciche e lombari. Non vi sono state malformazioni correlate al trattamento.

In studi condotti per stabilire la mutagenicità e la clastogenicità, la levobupivacaina non è risultata essere genotossica. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. La levobupivacaina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione:

La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi soluzione per infusione

- con clonidina cloridrato 8,4 µg/ml, morfina solfato 50 µg/ml e fentanil citrato 2-4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.
- con sufentanil aggiunto alla concentrazione di 0,4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 7 giorni a 20°C-25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la miscelazione non sia stata allestita in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levobupivacaina è disponibile in due presentazioni;
100 ml in sacca poliolefinica con una sovrasacca trasparente.
200 ml in sacca poliolefinica con una sovrasacca trasparente.

Ogni sacca poliolefinica contiene una porta per la somministrazione (porta d'infusione) e una porta di addizione (porta di iniezione) con chiusura in polipropilene.

Confezioni:

5 , 24 o 60 sacche da 100 ml di soluzione

5, 12 o 32 sacche da 200 ml di soluzione .

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso epidurale singolo. Gettare la soluzione non utilizzata.

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

La soluzione/diluizione deve essere visivamente ispezionata prima dell'uso. Solamente le soluzioni limpide e senza particelle visibili possono essere usate.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml e sufentanil 0,4 µg/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Per la validità del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala, Verona

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043362019 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362021 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 24 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362033 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 60 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362045 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 SACCHE IN PO DA 200 ML

043362058 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 12 SACCHE IN PO DA 200 ML

043362060 - "0,625 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 32 SACCHE IN PO DA 200 ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levobupivacaina Kabi 1,25 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 1,25 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.
Ogni sacca da 100 ml contiene 125 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.
Ogni sacca da 200 ml contiene 250 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio equivalente a 360 mg di sodio per sacca da 100 ml e 720 mg di sodio per sacca da 200 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Soluzione limpida incolore.
pH 4,0-6,0
Osmolarità: 271-332 mOsm/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Trattamento del dolore

Infusione epidurale continua per il trattamento del dolore post-operatorio e per l'analgesia del parto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La levobupivacaina deve essere somministrata esclusivamente da un medico, o sotto la supervisione di un medico, dotato di esperienza e competenze adeguate.

Posologia

Tipo di blocco	Concentrazione mg/ml	Velocità di infusione per ora	
		ml	mg
<i>Infusione continua:</i> trattamento del dolore post - operatorio	1,25	10-15	12,5-18,75
Lombare epidurale (analgesia durante il travaglio di parto)	1,25	4-10	5-12,5

C'è una limitata esperienza di sicurezza con la terapia a base di levobupivacaina per periodi superiori a 24 ore. Per minimizzare il rischio di gravi complicazioni neurologiche, il paziente e la durata di somministrazione di levobupivacaina devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Dose massima

La dose massima deve essere calcolata valutando la massa, le condizioni fisiche del paziente. La dose massima raccomandata nell'arco delle 24 ore è 400 mg.

Per il trattamento del dolore post-operatorio la dose non deve superare i 18,75 mg/ora, comunque la dose cumulativa nell'arco delle 24 ore non deve superare i 400 mg. In caso di analgesia durante il travaglio di parto, effettuata con infusione epidurale, la dose non deve superare i 12,5 mg/ora.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina per il trattamento del dolore nei bambini non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Nei pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute devono essere somministrate dosi ridotte di levobupivacaina, in rapporto alla loro condizione fisica.

Nel trattamento del dolore post-operatorio, si deve considerare la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

Non ci sono dati rilevanti in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Levobupivacaina Kabi 1,25 mg/ml è indicata solo per uso epidurale. Non deve essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

Prima dell'infusione si raccomanda di effettuare un'attenta aspirazione per prevenire un'iniezione intravascolare. Se compaiono sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Si devono tenere in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Le soluzioni a base di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano un'accertata ipersensibilità alla levobupivacaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nell'anestesia regionale endovenosa (Blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione, come lo shock cardiogeno o lo shock ipovolemico.

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le tipologie di anestesia locale e regionale effettuate con la levobupivacaina devono essere eseguite in strutture ben attrezzate e la somministrazione deve essere eseguita da uno staff formato e con

esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso.

La levobupivacaina può causare reazioni allergiche acute, effetti cardiovascolari e danni neurologici (vedere paragrafo 4.8).

L'introduzione di anestetici locali, attraverso la somministrazione epidurale, nel sistema nervoso centrale di pazienti con preesistenti patologie del SNC può potenzialmente esacerbare alcuni di questi stati patologici. Di conseguenza è richiesta un'attenta valutazione clinica quando è prevista un'anestesia epidurale in tali pazienti.

Anestesia epidurale

Durante la somministrazione epidurale di levobupivacaina, le soluzioni concentrate (0,5-0,75%) devono essere somministrate a dosaggi crescenti di 3 - 5 ml e con un intervallo di tempo tra le dosi sufficiente a rilevare manifestazioni tossiche dovute ad un' accidentale iniezione intravascolare o intratecale. Casi di grave bradicardia, ipotensione e compromissione respiratoria con arresto cardiaco (alcuni dei quali mortali), sono stati segnalati in associazione con anestetici locali, inclusa la levobupivacaina. Quando deve essere iniettata un'alta dose, come ad es. nel blocco epidurale, si raccomanda di somministrare una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina con l'aggiunta di adrenalina.

Un' accidentale iniezione intravascolare può quindi essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca mentre un' accidentale iniezione intratecale si riconosce da segni di blocco spinale.

Devono essere inoltre eseguite con la siringa delle aspirazioni prima e durante ogni iniezione supplementare nelle tecniche con catetere in infusione continua (intermittente).

Un' iniezione intravascolare è possibile anche se le aspirazioni del sangue sono negative. Durante la somministrazione dell'anestesia epidurale si raccomanda di somministrare inizialmente una dose di prova e monitorarne gli effetti prima di somministrare l'intera dose.

L'anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può dare luogo ad ipotensione e bradicardia. Per tutti i pazienti deve essere previsto un accesso venoso. Deve essere assicurata la disponibilità di fluidi appropriati, vasopressori, anestetici con proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti e atropina, attrezzatura e personale esperto per la rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

Analgesia epidurale

Ci sono state segnalazioni postmarketing di sindrome di cauda equina ed eventi indicativi di neurotossicità (vedere paragrafo 4.8) temporaneamente associati con l'uso di levobupivacaina per l'analgesia epidurale per un periodo di tempo maggiore o uguale a 24 ore. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi hanno portato a postumi permanenti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore.

Pertanto l'infusione di levobupivacaina per un periodo superiore a 24 ore deve essere valutata attentamente e deve essere utilizzata solo quando il beneficio per il paziente supera il rischio.

E' essenziale che l'aspirazione di sangue o liquido cerebrospinale (quando applicabile) vada eseguita prima dell'iniezione di un qualsiasi anestetico locale, sia prima della dose iniziale sia per tutte le dosi successive al fine di evitare l'iniezione intravascolare o intratecale. Tuttavia, una aspirazione a pressione negativa non protegge dal rischio di una iniezione intravascolare o intratecale. La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo ammidico, poiché gli effetti tossici di questi farmaci sono additivi.

Popolazioni speciali

Pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute: la levobupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti debilitati, anziani o pazienti con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: dal momento che la levobupivacaina è metabolizzata a livello epatico, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia epatica o con una circolazione sanguigna epatica ridotta, p. es. alcolisti o pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 15,65 mmol (o 360 mg) di sodio per sacca da 100 ml e 31,30 mmol (o 720 mg) di sodio per 200 ml di soluzione. Ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro indicano che l'isoforma CYP3A4 e l'isoforma CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici in merito, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, quali chetoconazolo e dagli inibitori CYP1A2 quali le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, ad esempio mexiletina, o farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato ancora completato alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia.

Basandosi sull'esperienza con la bupivacaina può insorgere bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Per la levobupivacaina, non ci sono dati clinici relativi all'esposizione al farmaco durante il primo trimestre di gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti teratogeni, ma hanno evidenziato tossicità embrio-fetale a livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo dei livelli di esposizione ottenuti nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. La levobupivacaina non deve quindi essere somministrata durante le prime fasi della gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Tuttavia, ad oggi, l'esperienza clinica con bupivacaina nella chirurgia ostetrica (al termine della gravidanza o per il parto) è ampia e non ha evidenziato effetti fetotossici.

Allattamento

L'escrezione di levobupivacaina nel latte materno non è nota. Tuttavia è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità così come si verifica per la bupivacaina. Di conseguenza l'allattamento è possibile dopo anestesia locale.

Fertilità

Per la Levobupivacaina non sono disponibili o sono solo limitati i dati per valutare l'impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levobupivacaina ha una forte influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare o operare con macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse relative alla levobupivacaina sono simili a quelle note per la stessa classe di medicinali. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, cefalea, febbre, dolore procedurale, dolore alla schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sia le reazioni avverse riportate nella segnalazione spontanea sia quelle osservate negli studi clinici sono elencate nella seguente tabella. In ogni classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono classificate per tipologia di frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Patologie del Sistema immunitario	Non nota	Reazioni allergiche (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita della coscienza
	Non nota	Sonnolenza
	Non nota	Sincope
	Non nota	Parestesia
	Non nota	Paraplegia
Patologie dell'occhio	Non nota	Paralisi ¹
	Non nota	Visione offuscata
	Non nota	Ptosi ²
	Non nota	Miosi ²
	Non nota	Enoftalmo ²

Patologie cardiache	Non nota	Blocco atrioventricolare
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Tachiaritmia ventricolare
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Bradicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Non nota	Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Arresto respiratorio
	Non nota	Edema laringeo
	Non nota	Apnea
	Non nota	Starnutazione
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non nota	Ipoestesia orale
	Non nota	Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Angioedema
	Non nota	Orticaria
	Non nota	Prurito
	Non nota	Iperidrosi
	Non nota	Anidrosi ²
	Non nota	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena
	Non nota	Spasmi muscolari
	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disfunzione della vescica ¹
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Comune	Sindrome da sofferenza fetale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Priapismo ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca
	Non nota	Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo della sindrome della cauda equina (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

² Questo può essere un segno o sintomo di sindrome di Horner transitoria (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse con gli anestetici locali di tipo amidico sono rare, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale e possono essere gravi.

E' stata riportata sensibilità crociata fra i medicinali appartenenti al gruppo degli anestetici locali di tipo amidico (vedere paragrafo 4.3).

Un'iniezione intratecale accidentale di anestetici locali può portare ad una anestesia spinale molto alta.

Gli effetti cardiovascolari sono legati ad una depressione del sistema di conduzione cardiaco e ad una riduzione della eccitabilità e della contrattilità miocardica. Di norma, questi effetti sono preceduti da una forte tossicità a carico del sistema nervoso centrale, per esempio convulsioni; ma in rari casi, l'arresto cardiaco può insorgere senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale.

Il danno neurologico è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e, in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può essere dovuto ad una lesione diretta del midollo o dei nervi spinali, alla sindrome dell'arteria spinale anteriore, all'iniezione di una sostanza irritante o di una soluzione non sterile. Raramente tali danni risultano permanenti.

Sono stati segnalati casi di prolungata debolezza o disturbi sensoriali, alcuni dei quali possono essere stati permanenti, in associazione alla terapia con levobupivacaina. E' difficile determinare se gli effetti a lungo termine sono stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento del catetere e la manipolazione.

Sono stati segnalati casi di sindrome della cauda equina o segni e sintomi di potenziali lesioni alla base del midollo spinale o delle radici del nervo spinale (compresa parestesia degli arti inferiori, debolezza o paralisi, perdita del controllo intestinale e/o del controllo della vescica e priapismo) associati alla somministrazione con levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non sono stati risolti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è possibile determinare se questi eventi siano dovuti ad un effetto della levobupivacaina, a traumi meccanici del midollo spinale o delle radici del nervo spinale, o alla raccolta del sangue alla base della spina dorsale.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Horner transitoria (ptosi, miosi, enoftalmo, sudorazione unilaterale e/o vampate) in associazione all'uso di anestetici regionali, tra cui la levobupivacaina. Questo evento si risolve con l'interruzione della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche immediate. In caso di sovradosaggio, le concentrazioni di picco plasmatiche non possono essere raggiunte fino a 2 ore dopo la somministrazione a seconda del sito di iniezione e, di conseguenza, i segni di tossicità possono manifestarsi in ritardo. Gli effetti del medicinale possono risultare prolungati.

Le reazioni avverse a livello sistemico, in seguito a sovradosaggio o ad iniezione intravasale accidentale, osservate con agenti anestetici locali ad azione prolungata, interessano sia il sistema nervoso centrale sia effetti cardiovascolari.

Effetti a carico del sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a seconda della necessità. Queste due sostanze depressano anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può quindi indurre apnea. E' possibile usare bloccanti neuromuscolari solo nel caso in cui il medico sia in grado di garantire la pervietà delle vie aeree e di trattare un paziente completamente paralizzato.

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite a depressione miocardica dovuta agli effetti dell'anestetico locale a carico del cuore, possono determinare aritmia cardiaca, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari

L'ipotensione può essere prevenuta o attenuata da un pretrattamento con un'infusione di fluidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata per via endovenosa con cristalloidi o colloidali e/o con dosi crescenti di un vasopressore quale efedrina 5-10 mg. Ogni altra causa coesistente di ipotensione deve essere rapidamente trattata.

Nel caso in cui si verificasse una bradicardia grave, un trattamento con atropina 0,3-1,0 mg, normalmente ripristina la frequenza cardiaca a livelli accettabili.

L'aritmia cardiaca deve essere trattata come raccomandato e la fibrillazione ventricolare deve essere trattata con la cardioversione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi
Codice ATC: N01BB10

La levobupivacaina è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. In aggiunta, la levobupivacaina interferisce con la trasmissione dell'impulso e la conduzione in altri tessuti

dove gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale sono i più importanti per il verificarsi delle reazioni cliniche avverse.

La dose di levobupivacaina è espressa come base, invece, nella bupivacaina come racemo, la dose è espressa come sale cloridrato. Ciò si traduce, approssimativamente, in un 13% in più di principio attivo nelle soluzioni di levobupivacaina rispetto a quelle di bupivacaina. In studi clinici condotti alle stesse concentrazioni nominali levobupivacaina ha mostrato un effetto clinico simile alla bupivacaina.

In uno studio di farmacologia clinica che utilizzava il modello del blocco del nervo ulnare, la levobupivacaina ha mostrato di avere la stessa potenza della bupivacaina.

L'esperienza sulla sicurezza di levobupivacaina per periodi di terapia superiori a 24 ore è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nelle sperimentazioni nell'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina. La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poichè l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

In uno studio di farmacologia clinica dove sono stati somministrati 40 mg di levobupivacaina per via endovenosa l'emivita media è stata di circa 80 ± 22 minuti, il C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e l'AUC di 70 ± 27 µg min/ml.

I valori medi di C_{max} e AUC (0-24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose a seguito di somministrazione epidurale di 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e a seguito di dosi di 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%), usati per il blocco del plesso brachiale. A seguito di somministrazione epidurale di 112,5 mg (0,75%) i valori medi di C_{max} e AUC sono stati rispettivamente di 0,58 µg/ml e 3,56 µg • h/ml.

Distribuzione

Nell'uomo, il legame della levobupivacaina alle proteine plasmatiche è stato valutato in vitro ed è risultato essere >97% a concentrazioni comprese tra 0,1 e 1,0 µg/ml.

Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è stato di 67 litri.

Biotrasformazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e non è stata trovata levobupivacaina in forma immodificata nelle urine o nelle feci. La 3-idrossilevobupivacaina, principale metabolita della levobupivacaina, è escreta nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e dell'estere solfato. Studi in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutil-levobupivacaina e 3-idrossi-levobupivacaina.

Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

Non c'è evidenza di racemizzazione *in vivo* della levobupivacaina.

Eliminazione

Non ci sono dati relativi a pazienti con ridotta funzionalità renale. La levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e levobupivacaina in forma immodificata non è escreta nelle urine.

La clearance totale media plasmatica e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/h e 1,3 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui 71% recuperato nelle urine e 24% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, a livelli di esposizione sistemica nello stesso range di quelli ottenuti nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle costole extra toraciche e lombari. Non vi sono state malformazioni correlate al trattamento.

In studi condotti per stabilire la mutagenicità e la clastogenicità, la levobupivacaina non è risultata essere genotossica. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. La levobupivacaina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione:

La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi soluzione per infusione

- con clonidina cloridrato 8,4 µg/ml, morfina solfato 50 µg/ml e fentanil citrato 2-4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.
- con sufentanil aggiunto alla concentrazione di 0,4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 7 giorni a 20°C-25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la miscelazione non sia stata allestita in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levobupivacaina è disponibile in due presentazioni;
100 ml in sacca poliolefinica con una sovrasacca trasparente.
~~200 ml in sacca poliolefinica con una sovrasacca trasparente.~~
200 ml in sacca poliolefinica con una sovrasacca trasparente

Ogni sacca poliolefinica contiene una porta per la somministrazione (porta d'infusione) e una porta di addizione (porta di iniezione) con chiusura in polipropilene.

Confezioni:

5, 24 o 60 sacche da 100 ml di soluzione

~~5, 12 o 32 sacche da 200 ml di soluzione.~~

5, 12 o 32 sacche da 200 ml di soluzione

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso epidurale singolo. Gettare la soluzione non utilizzata.

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

La soluzione/diluizione deve essere visivamente ispezionata prima dell'uso. Solamente le soluzioni limpide e senza particelle visibili possono essere usate.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml e sufentanil 0,4 µg/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Per la validità del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala, Verona

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043362072 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362084 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 24 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362096 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 60 SACCHE IN PO DA 100 ML

043362108 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 SACCHE IN PO DA 200 ML

043362110 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 12 SACCHE IN PO DA 200 ML

043362122 - "1,25 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE" 32 SACCHE IN PO DA 200 ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levobupivacaina Kabi 2,5 mg/ml soluzione iniettabile / per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2,5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Ogni fiala da 10 ml contiene 25 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio equivalente a 36 mg di sodio per fiala da 10 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/ per infusione.

Soluzione limpida incolore.

pH 4,0-6,0

Osmolarità: 271-372 mOsm/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Anestesia chirurgica

- Maggiore, ad es., anestesia epidurale (compresa quella per il taglio cesareo), intratecale, perineurale (blocco della conduzione nervosa periferica).
- Minore, ad es. per infiltrazione locale (compreso il blocco peribulbare nella chirurgia oftalmica).

Trattamento del dolore

- Infusione epidurale continua, somministrazione epidurale in bolo singolo o multiplo per il trattamento del dolore soprattutto del dolore post-operatorio o per l'analgesia del parto.

Bambini (< 12 anni)

Analgesia: perineurale (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La levobupivacaina deve essere somministrata esclusivamente da un medico, o sotto la supervisione di un medico, dotato di esperienza e competenze adeguate.

Posologia

La tabella di seguito riportata è una guida al dosaggio per i blocchi più comunemente eseguiti.

Per l'analgesia (ad es. somministrazione epidurale per il trattamento del dolore) sono raccomandate le concentrazioni ed i dosaggi inferiori. Laddove sia richiesta un'anestesia profonda o prolungata con blocco motorio consistente (blocco epidurale o peribulbare), possono essere utilizzate concentrazioni maggiori. Si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante la somministrazione per evitare l'iniezione intravascolare.

C'è una limitata esperienza di sicurezza con la terapia a base di levobupivacaina per periodi superiori a 24 ore. Per minimizzare il rischio di gravi complicazioni neurologiche, il paziente e la durata di somministrazione di levobupivacaina devono essere attentamente monitorati (vedere la sezione 4.4).

Dose massima

La dose massima deve essere calcolata valutando la massa, le condizioni fisiche del paziente, insieme con la concentrazione del medicinale, l'area da anestetizzare e la via di somministrazione. Possono verificarsi variazioni individuali riguardo l'insorgenza e la durata del blocco. Studi clinici hanno dimostrato che l'insorgenza di un adeguato blocco sensitivo per un intervento chirurgico si instaura in 10-15 minuti dopo somministrazione epidurale con un tempo di regressione compreso nell'intervallo tra 6-9 ore.

La singola dose massima raccomandata è di 150 mg. Quando è richiesto un profondo blocco motorio e sensitivo per una procedura prolungata, possono essere richieste dosi aggiuntive. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg. Per il trattamento del dolore post-operatorio la dose non deve superare i 18,75 mg/h.

Chirurgia ostetrica

Per il taglio cesareo non si devono usare concentrazioni superiori a 5,0 mg/ml (vedere paragrafo 4.3). La dose massima raccomandata è di 150 mg.

Nell'analgesia del parto per infusione epidurale, la dose non deve superare i 12,5 mg/h.

Popolazione pediatrica

Popolazione pediatrica

Nei bambini (< 12 anni), la dose massima raccomandata per l'analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico) è di 1,25 mg/kg/per lato.

Il dosaggio massimo deve essere regolato secondo il peso, la corporatura e la condizione fisica del paziente/bambino.

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina nei bambini nelle altre indicazioni non sono state stabilite.

Popolazioni speciali

Nei pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute devono essere somministrate dosi ridotte di levobupivacaina, in rapporto alla loro condizione fisica.

Nel trattamento del dolore post-operatorio, si deve considerare la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

Non ci sono dati rilevanti in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle dosi

-Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Anestesia chirurgica Bolo epidurale ² (lento) per intervento - Adulti	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Da moderato a

			completo
Epidurale ad iniezione lenta ³ per taglio cesareo	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Da moderato a completo
Intratecale	5,0	3 ml (15 mg)	Da moderato a completo
Nervo periferico	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Da moderato a completo
Uso oftalmico (blocco peribulbare)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Da moderato a completo
Infiltrazione locale - Adulti	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	Non applicabile
Trattamento del dolore ⁴ Analgesia da parto (bolo epidurale ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Da minimo a moderato
Analgesia da parto (infusione epidurale)	1,25 ⁶	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Da minimo a moderato
Dolore post operatorio	1,25 ⁶ 2,5	10-15ml/h (12,5-18,75mg/h) 5-7,5ml/h (12,5-18,75mg/h)	Da minimo a moderato

(1) Levobupivacaina soluzione iniettabile/ per infusione è disponibile in soluzioni da 2,5; 5,0; 7,5 mg/ml

(2) Somministrare nell'arco di 5 minuti (vedere anche il testo)

(3) Somministrare nell'arco di 15-20 minuti

(4) Nei casi in cui la levobupivacaina è associata ad altri medicinali come oppioidi nel trattamento del dolore, la dose di levobupivacaina deve essere ridotta ed è preferibile l'uso della concentrazione più bassa (esempio 1,25 mg/ml)

(5) L'intervallo minimo raccomandato tra un'iniezione e l'altra è di 15 minuti

(6) Per informazioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazione pediatrica (< 12 anni)

	Concentrazione	Dose	Blocco motorio
--	----------------	------	----------------

	(mg/ml) ¹		
Blocco ileoinguinale/ileoipoga- strico nei bambini < 12 anni	2,5 5,0	0,5 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato) 0,25 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	Non applicabile

Modo di somministrazione

Levobupivacaina Kabi 2,5 mg/ml è indicata per uso epidurale, intratecale, perineurale (blocco dei nervi periferici) e per infiltrazione (compreso l'uso peribulbare) (vedere la tabella delle dosi sopra).

L'aspirazione deve essere ripetuta prima e durante la somministrazione di un bolo, che deve essere iniettato lentamente e in dosi crescenti, ad una velocità di 7,5-30 mg/min; durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale.

Se compaiono sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Si devono tenere in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Le soluzioni a base di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano un'accertata ipersensibilità alla levobupivacaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nell'anestesia regionale endovenosa (Blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione, come lo shock cardiogeno o lo shock ipovolemico.

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le tipologie di anestesia locale e regionale effettuate con la levobupivacaina devono essere eseguite in strutture ben attrezzate e la somministrazione deve essere eseguita da uno staff formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso.

La levobupivacaina può causare reazioni allergiche acute, effetti cardiovascolari e danni neurologici (vedere paragrafo 4.8).

La levobupivacaina nell'anestesia regionale deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromessa funzionalità cardiovascolare, ad es. grave aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

L'introduzione di anestetici locali, attraverso la somministrazione intratecale o epidurale, nel sistema nervoso centrale di pazienti con preesistenti patologie del SNC può potenzialmente esacerbare alcuni di

questi stati patologici. Di conseguenza è richiesta un'attenta valutazione clinica quando è prevista un'anestesia epidurale o intratecale in tali pazienti.

Anestesia epidurale

Durante la somministrazione epidurale di levobupivacaina, le soluzioni concentrate (0,5-0,75%) devono essere somministrate a dosaggi crescenti di 3 - 5 ml e con un intervallo di tempo tra le dosi sufficiente a rilevare manifestazioni tossiche dovute ad un' accidentale iniezione intravascolare o intratecale. Casi di grave bradicardia, ipotensione e compromissione respiratoria con arresto cardiaco (alcuni dei quali mortali), sono stati segnalati in associazione con anestetici locali, inclusa la levobupivacaina. Quando deve essere iniettata un'alta dose, come ad es. nel blocco epidurale, si raccomanda di somministrare una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina con l'aggiunta di adrenalina.

Un' accidentale iniezione intravascolare può quindi essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca mentre un' accidentale iniezione intratecale si riconosce da segni di blocco spinale.

Devono essere inoltre eseguite con la siringa delle aspirazioni prima e durante ogni iniezione supplementare nelle tecniche con catetere in infusione continua (intermittente).

Un' iniezione intravascolare è possibile anche se le aspirazioni del sangue sono negative. Durante la somministrazione dell' anestesia epidurale si raccomanda di somministrare inizialmente una dose di prova e monitorarne gli effetti prima di somministrare l' intera dose.

L' anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può dare luogo ad ipotensione e bradicardia. Per tutti i pazienti deve essere previsto un accesso venoso. Deve essere assicurata la disponibilità di fluidi appropriati, vasopressori, anestetici con proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti e atropina, attrezzatura e personale esperto per la rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

Analgesia epidurale

Ci sono state segnalazioni postmarketing di sindrome di cauda equina ed eventi indicativi di neurotossicità (vedere paragrafo 4.8) temporaneamente associati con l'uso di levobupivacaina per l' analgesia epidurale per un periodo di tempo maggiore o uguale a 24 ore. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi hanno portato a postumi permanenti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore. Pertanto l' infusione di levobupivacaina per un periodo superiore a 24 ore deve essere valutata attentamente e deve essere utilizzata solo quando il beneficio per il paziente supera il rischio.

E' essenziale che l' aspirazione di sangue o liquido cerebrospinale (quando applicabile) vada eseguita prima dell' iniezione di un qualsiasi anestetico locale, sia prima della dose iniziale sia per tutte le dosi successive al fine di evitare l' iniezione intravascolare o intratecale. Tuttavia, una aspirazione a pressione negativa non protegge dal rischio di una iniezione intravascolare o intratecale. La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo ammidico, poichè gli effetti tossici di questi farmaci sono additivi.

Blocchi nervosi regionali maggiori

Al paziente devono essere somministrati fluidi per via endovenosa mediante un catetere a permanenza per assicurare la disponibilità di un accesso intravenoso. Si deve utilizzare la più bassa dose di anestetico locale efficace per l' anestesia allo scopo di evitare alti livelli plasmatici e effetti avversi gravi.

Si raccomanda di evitare la rapida iniezione di grandi volumi di soluzione di anestetico locale e quando possibile si devono utilizzare dosi frazionate (crescenti).

Utilizzo nella zona cefalica e del collo

Piccole dosi di anestetici locali iniettati nella zona cefalica e del collo, compresi i blocchi retrobulbari, dentali e del ganglio stellato, possono dar luogo a reazioni avverse, simili a quelle da tossicità sistemica osservate con iniezioni intravascolari accidentali di dosi maggiori. Le tecniche di iniezione richiedono la massima attenzione. Le reazioni avverse possono essere dovute all' iniezione intraarteriosa dell' anestetico

locale con flusso retrogrado, fino alla circolazione cerebrale. Esse possono essere dovute anche alla puntura della membrana durale del nervo ottico durante un blocco retrobulbare, con conseguente diffusione dell'anestetico locale lungo lo spazio subdurale fino al mesencefalo. I pazienti che ricevono questi tipi di blocco devono essere osservati costantemente ed i loro parametri circolatori e respiratori devono essere monitorati. Si raccomanda di avere immediatamente disponibile l'attrezzatura per la rianimazione ed il personale per il trattamento delle reazioni avverse.

Utilizzo in chirurgia oftalmica

Il personale medico che effettua blocchi retrobulbari deve essere consapevole che si sono avuti casi di arresto respiratorio in seguito ad iniezione di anestetico locale. Prima di un blocco retrobulbare, così come con tutte le altre procedure regionali, devono essere assicurati l'immediata disponibilità di attrezzature, farmaci, e personale competente per il trattamento della depressione o dell'arresto respiratorio, delle convulsioni, e della stimolazione o depressione cardiaca. Così come per altre procedure anestesologiche, i pazienti, dopo un blocco di tipo oftalmologico, devono essere costantemente tenuti sotto controllo per il riconoscimento dei segni di tali reazioni avverse.

Popolazioni speciali

Pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute: la levobupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti debilitati, anziani o pazienti con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: dal momento che la levobupivacaina è metabolizzata a livello epatico, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia epatica o con una circolazione sanguigna epatica ridotta, p. es. alcolisti o pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 1,57 mmol (o 36 mg) di sodio per fiala da 10 ml di soluzione. Ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro indicano che l'isoforma CYP3A4 e l'isoforma CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici in merito, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, quali chetoconazolo e dagli inibitori CYP1A2 quali le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, ad esempio mexiletina, o farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato ancora completato alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia.

Basandosi sull'esperienza con la bupivacaina può insorgere bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Per la levobupivacaina, non ci sono dati clinici relativi all'esposizione al farmaco durante il primo trimestre di gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti teratogeni, ma hanno evidenziato tossicità embrio-fetale a livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo dei livelli di esposizione ottenuti nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. La levobupivacaina non

deve quindi essere somministrata durante le prime fasi della gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Tuttavia, ad oggi, l'esperienza clinica con bupivacaina nella chirurgia ostetrica (al termine della gravidanza o per il parto) è ampia e non ha evidenziato effetti fetotossici.

Allattamento

L'escrezione di levobupivacaina nel latte materno non è nota. Tuttavia è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità così come si verifica per la bupivacaina. Di conseguenza l'allattamento è possibile dopo anestesia locale.

Fertilità

Per la Levobupivacaina non sono disponibili o sono solo limitati i dati per valutare l'impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levobupivacaina ha una forte influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare o operare con macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse relative alla levobupivacaina sono simili a quelle note per la stessa classe di medicinali. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, cefalea, febbre, dolore procedurale, dolore alla schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sia le reazioni avverse riportate nella segnalazione spontanea sia quelle osservate negli studi clinici sono elencate nella seguente tabella. In ogni classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono classificate per tipologia di frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Patologie del Sistema immunitario	Non nota	Reazioni allergiche (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita della coscienza
	Non nota	Sonnolenza
	Non nota	Sincope
	Non nota	Parestesia
	Non nota	Paraplegia
	Non nota	Paralisi ¹
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
	Non nota	Ptosi ²
	Non nota	Miosi ²
	Non nota	Enoftalmo ²
Patologie cardiache	Non nota	Blocco atrioventricolare
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Tachiaritmia ventricolare
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Bradycardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Non nota	Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Arresto respiratorio
	Non nota	Edema laringeo
	Non nota	Apnea
	Non nota	Starnutazione

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non nota	Ipoestesia orale
	Non nota	Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Angioedema
	Non nota	Orticaria
	Non nota	Prurito
	Non nota	Iperidrosi
	Non nota	Anidrosi ²
	Non nota	Eritema
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena
	Non nota	Spasmi muscolari
	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disfunzione della vescica ¹
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Comune	Sindrome da sofferenza fetale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Priapismo ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca
	Non nota	Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo della sindrome della cauda equina (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

² Questo può essere un segno o sintomo di sindrome di Horner transitoria (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse con gli anestetici locali di tipo amidico sono rare, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale e possono essere gravi.

E' stata riportata sensibilità crociata fra i medicinali appartenenti al gruppo degli anestetici locali di tipo amidico (vedere paragrafo 4.3).

Un'iniezione intratecale accidentale di anestetici locali può portare ad una anestesia spinale molto alta.

Gli effetti cardiovascolari sono legati ad una depressione del sistema di conduzione cardiaco e ad una riduzione della eccitabilità e della contrattilità miocardica. Di norma, questi effetti sono preceduti da una forte tossicità a carico del sistema nervoso centrale, per esempio convulsioni; ma in rari casi, l'arresto cardiaco può insorgere senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale.

Il danno neurologico è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e, in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può essere dovuto ad una lesione diretta del midollo o dei nervi spinali, alla sindrome dell'arteria spinale anteriore, all'iniezione di una sostanza irritante o di una soluzione non sterile. Raramente tali danni risultano permanenti.

Sono stati segnalati casi di prolungata debolezza o disturbi sensoriali, alcuni dei quali possono essere stati permanenti, in associazione alla terapia con levobupivacaina. E' difficile determinare se gli effetti a lungo termine sono stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento del catetere e la manipolazione.

Sono stati segnalati casi di sindrome della cauda equina o segni e sintomi di potenziali lesioni alla base del midollo spinale o delle radici del nervo spinale (compresa parestesia degli arti inferiori, debolezza o paralisi, perdita del controllo intestinale e/o del controllo della vescica e priapismo) associati alla somministrazione con levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non sono stati risolti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, non è possibile determinare se questi eventi siano dovuti ad un effetto della levobupivacaina, a traumi meccanici del midollo spinale o delle radici del nervo spinale, o alla raccolta del sangue alla base della spina dorsale.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Horner transitoria (ptosi, miosi, enoftalmo, sudorazione unilaterale e/o vampate) in associazione all'uso di anestetici regionali, tra cui la levobupivacaina. Questo evento si risolve con l'interruzione della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche immediate. In caso di sovradosaggio, le concentrazioni di picco plasmatiche non possono essere raggiunte fino a 2 ore dopo la somministrazione a seconda del sito di iniezione e, di conseguenza, i segni di tossicità possono manifestarsi in ritardo. Gli effetti del medicinale possono risultare prolungati.

Le reazioni avverse a livello sistemico, in seguito a sovradosaggio o ad iniezione intravasale accidentale, osservate con agenti anestetici locali ad azione prolungata, interessano sia il sistema nervoso centrale sia effetti cardiovascolari.

Effetti a carico del sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a secondo della necessità. Queste due sostanze deprimono anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può quindi indurre apnea. E' possibile usare bloccanti neuromuscolari solo nel caso in cui il medico sia in grado di garantire la pervietà delle vie aeree e di trattare un paziente completamente paralizzato.

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite a depressione miocardica dovuta agli effetti dell'anestetico locale a carico del cuore, possono determinare aritmia cardiaca, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari

L'ipotensione può essere prevenuta o attenuata da un pretrattamento con un'infusione di fluidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata per via endovenosa con cristalloidi o colloidi e/o con dosi crescenti di un vasopressore quale efedrina 5-10 mg. Ogni altra causa coesistente di ipotensione deve essere rapidamente trattata.

Nel caso in cui si verificasse una bradicardia grave, un trattamento con atropina 0,3-1,0 mg, normalmente ripristina la frequenza cardiaca a livelli accettabili.

L'aritmia cardiaca deve essere trattata come raccomandato e la fibrillazione ventricolare deve essere trattata con la cardioversione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi

Codice ATC: N01BB10

La levobupivacaina è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. In aggiunta, la levobupivacaina interferisce con la trasmissione dell'impulso e la conduzione in altri tessuti dove gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale sono i più importanti per il verificarsi delle reazioni cliniche avverse.

La dose di levobupivacaina è espressa come base invece, nella bupivacaina come racemo, la dose è espressa come sale cloridrato. Ciò si traduce, approssimativamente, in un 13% in più di principio attivo nelle soluzioni di levobupivacaina rispetto a quelle di bupivacaina. In studi clinici condotti alle stesse concentrazioni nominali levobupivacaina ha mostrato un effetto clinico simile alla bupivacaina.

In uno studio di farmacologia clinica che utilizzava il modello del blocco del nervo ulnare, la levobupivacaina ha mostrato di avere la stessa potenza della bupivacaina.

L'esperienza sulla sicurezza di levobupivacaina per periodi di terapia superiori a 24 ore è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nelle sperimentazioni nell'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina. La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poichè l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascularizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

In uno studio di farmacologia clinica dove sono stati somministrati 40 mg di levobupivacaina per via endovenosa l'emivita media è stata di circa 80 ± 22 minuti, il C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e

l'AUC di $70 \pm 27 \mu\text{g min/ml}$.

I valori medi di C_{max} e AUC (0-24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose a seguito di somministrazione epidurale di 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e a seguito di dosi di 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%), usati per il blocco del plesso brachiale. A seguito di somministrazione epidurale di 112,5 mg (0,75%) i valori medi di C_{max} e AUC sono stati rispettivamente di $0,58 \mu\text{g/ml}$ e $3,56 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Distribuzione

Nell'uomo, il legame della levobupivacaina alle proteine plasmatiche è stato valutato in vitro ed è risultato essere >97% a concentrazioni comprese tra 0,1 e $1,0 \mu\text{g/ml}$.

Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è stato di 67 litri.

Biotrasformazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e non è stata trovata levobupivacaina in forma immodificata nelle urine o nelle feci. La 3-idrossilevobupivacaina, principale metabolita della levobupivacaina, è escreta nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e dell'estere solfato. Studi in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutil-levobupivacaina e 3-idrossi-levobupivacaina.

Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

Non c'è evidenza di racemizzazione *in vivo* della levobupivacaina.

Eliminazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità renale. La levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e levobupivacaina in forma immodificata non è escreta nelle urine.

La clearance totale media plasmatica e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/h e 1,3 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui 71% recuperato nelle urine e 24% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, a livelli di esposizione sistemica nello stesso range di quelli ottenuti nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle costole extra toraciche e lombari. Non vi sono state malformazioni correlate al trattamento.

In studi condotti per stabilire la mutagenicità e la clastogenicità, la levobupivacaina non è risultata essere genotossica. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (per regolare il pH)

Acido cloridrico (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. La levobupivacaina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione:

la stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.

La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente

- con clonidina cloridrato 8,4 µg/ml, morfina solfato 50 µg/ml e fentanil citrato 2-4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.
- con sufentanil aggiunto alla concentrazione di 0,4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 7 giorni a 20°C-25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione e la miscelazione non siano state allestite in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di polipropilene da 10 ml, in blister sterili. E' fornita in confezioni da 5, 10 o 20 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo. Gettare la soluzione non utilizzata.

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

La soluzione/diluizione deve essere visivamente ispezionata prima dell'uso. Solamente le soluzioni limpide e senza particelle visibili possono essere usate.

Scegliere una fiala in blister sterile quando è richiesto che la superficie della fiala sia sterile. La superficie della fiala non è sterile se l'involucro non è integro.

Le diluizioni delle soluzioni standard di levobupivacaina devono essere effettuate con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) in condizioni di asepsi.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml e sufentanil 0,4 µg/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Per la validità del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala, Verona

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043362134 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 5 FIALE STERILI IN PP DA 10ML
043362146 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 10 FIALE STERILI IN PP DA 10ML
043362159 - "2,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 20 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levobupivacaina Kabi 5 mg/ml soluzione iniettabile / per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Ogni fiala da 10 ml contiene 50 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio equivalente a 36 mg di sodio per fiala da 10 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/ per infusione.

Soluzione limpida incolore.

pH 4,0-6,0

Osmolarità: 271-372 mOsm/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Anestesia chirurgica

- Maggiore, ad es., anestesia epidurale (compresa quella per il taglio cesareo), intratecale, perineurale (blocco della conduzione nervosa periferica).
- Minore, ad es. per infiltrazione locale (compreso il blocco peribulbare nella chirurgia oftalmica).

Trattamento del dolore

- Infusione epidurale continua, somministrazione epidurale in bolo singolo o multiplo per il trattamento del dolore soprattutto del dolore post-operatorio o per l'analgesia del parto.

Bambini (< 12 anni)

Analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La levobupivacaina deve essere somministrata esclusivamente da un medico, o sotto la supervisione di un medico, dotato di esperienza e competenze adeguate.

Posologia

La tabella di seguito riportata è una guida al dosaggio per i blocchi più comunemente eseguiti.

Per l'analgesia (ad es. somministrazione epidurale per il trattamento del dolore) sono raccomandate le concentrazioni ed i dosaggi inferiori. Laddove sia richiesta un'anestesia profonda o prolungata con blocco motorio consistente (blocco epidurale o peribulbare), possono essere utilizzate concentrazioni maggiori. Si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante la somministrazione per evitare l'iniezione intravascolare.

C'è una limitata esperienza di sicurezza con la terapia a base di levobupivacaina per periodi superiori a 24 ore. Per minimizzare il rischio di gravi complicazioni neurologiche, il paziente e la durata di somministrazione di levobupivacaina devono essere attentamente monitorati (vedere la sezione 4.4).

Dose massima

La dose massima deve essere calcolata valutando la massa, le condizioni fisiche del paziente, insieme con la concentrazione del medicinale, l'area da anestetizzare e la via di somministrazione. Possono verificarsi variazioni individuali riguardo l'insorgenza e la durata del blocco. Studi clinici hanno dimostrato che l'insorgenza di un adeguato blocco sensitivo per un intervento chirurgico si instaura in 10-15 minuti dopo somministrazione epidurale con un tempo di regressione compreso nell'intervallo tra le 6-9 ore.

La singola dose massima raccomandata è di 150 mg. Quando è richiesto un profondo blocco motorio e sensitivo per una procedura prolungata, possono essere richieste dosi aggiuntive. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg. Per il trattamento del dolore post-operatorio la dose non deve superare i 18,75 mg/h.

Chirurgia ostetrica

Per il taglio cesareo non si devono usare concentrazioni superiori a 5 mg/ml (vedere paragrafo 4.3). La dose massima raccomandata è di 150 mg.

Nell'analgesia del parto per infusione epidurale, la dose non deve superare i 12,5 mg/h.

Popolazione pediatrica

Nei bambini (< 12 anni), la dose massima raccomandata per l'analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico) è di 1,25 mg/kg/per lato.

Il dosaggio massimo deve essere regolato secondo il peso, la corporatura e la condizione fisica del paziente/bambino.

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina nei bambini nelle altre indicazioni non sono state stabilite.

Popolazioni speciali

Nei pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute devono essere somministrate dosi ridotte di levobupivacaina, in rapporto alla loro condizione fisica.

Nel trattamento del dolore post-operatorio, si deve considerare la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

Non ci sono dati rilevanti in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle dosi

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Adulti

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Anestesia chirurgica			
Bolo epidurale ² (lento) per intervento			

- Adulti	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Da moderato a completo
Epidurale ad iniezione lenta ³ per taglio cesareo	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Da moderato a completo
Intratecale	5,0	3 ml (15 mg)	Da moderato a completo
Nervo periferico	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Da moderato a completo
Uso oftalmico (blocco peribulbare)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Da moderato a completo
Infiltrazione locale - Adulti	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	Non applicabile
Trattamento del dolore ⁴ Analgesia da parto (bolo epidurale ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Da minimo a moderato
Analgesia da parto (infusione epidurale)	1,25 ⁶	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Da minimo a moderato
Dolore post operatorio	1,25 ⁶ 2,5	10-15ml/h (12,5-18,75mg/h) 5-7,5ml/h (12,5-18,75mg/h)	Da minimo a moderato

(1) Levobupivacaina soluzione iniettabile/ per infusione è disponibile in soluzioni da 2,5; 5,0; 7,5 mg/ml

(2) Somministrare nell'arco di 5 minuti (vedere anche il testo)

(3) Somministrare nell'arco di 15-20 minuti

(4) Nei casi in cui la levobupivacaina è associata ad altri medicinali come oppioidi nel trattamento del dolore, la dose di levobupivacaina deve essere ridotta ed è preferibile l'uso della concentrazione più bassa (esempio 1,25 mg/ml)

(5) L'intervallo minimo raccomandato tra un'iniezione e l'altra è di 15 minuti

(6) Per informazioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazione pediatrica (< 12 anni)

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Blocco ileoinguinale/ileoipoga- strico nei bambini < 12 anni	2,5 5,0	0,5 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato) 0,25 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	Non applicabile

Modo di somministrazione

Levobupivacaina Kabi 5 mg/ml è indicata per uso epidurale, intratecale, perineurale (blocco dei nervi periferici) e per infiltrazione (compreso l'uso peribulbare) (vedere la tabella delle dosi sopra).

L'aspirazione deve essere ripetuta prima e durante la somministrazione di un bolo, che deve essere iniettato lentamente e in dosi crescenti, ad una velocità di 7,5-30 mg/min; durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale.

Se compaiono sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Si devono tenere in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Le soluzioni a base di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano un'accertata ipersensibilità alla levobupivacaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nell'anestesia regionale endovenosa (Blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione, come lo shock cardiogeno o lo shock ipovolemico.

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le tipologie di anestesia locale e regionale effettuate con la levobupivacaina devono essere eseguite in strutture ben attrezzate e la somministrazione deve essere eseguita da uno staff formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso.

La levobupivacaina può causare reazioni allergiche acute, effetti cardiovascolari e danni neurologici (vedere paragrafo 4.8).

La levobupivacaina nell'anestesia regionale deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromessa funzionalità cardiovascolare, ad es. grave aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

L'introduzione di anestetici locali, attraverso la somministrazione intratecale o epidurale, nel sistema nervoso centrale di pazienti con preesistenti patologie del SNC può potenzialmente esacerbare alcuni di questi stati patologici. Di conseguenza è richiesta un'attenta valutazione clinica quando è prevista un'anestesia epidurale o intratecale in tali pazienti.

Anestesia epidurale

Durante la somministrazione epidurale di levobupivacaina, le soluzioni concentrate (0,5-0,75%) devono essere somministrate a dosaggi crescenti di 3 - 5 ml e con un intervallo di tempo tra le dosi sufficiente a rilevare manifestazioni tossiche dovute ad un' accidentale iniezione intravascolare o intratecale. Casi di grave bradicardia, ipotensione e compromissione respiratoria con arresto cardiaco (alcuni dei quali mortali), sono stati segnalati in associazione con anestetici locali, inclusa la levobupivacaina. Quando deve essere iniettata un'alta dose, come ad es. nel blocco epidurale, si raccomanda di somministrare una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina con l'aggiunta di adrenalina.

Un' accidentale iniezione intravascolare può quindi essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca mentre un' accidentale iniezione intratecale si riconosce da segni di blocco spinale.

Devono essere inoltre eseguite con la siringa delle aspirazioni prima e durante ogni iniezione supplementare nelle tecniche con catetere in infusione continua (intermittente).

Un' iniezione intravascolare è possibile anche se le aspirazioni del sangue sono negative. Durante la somministrazione dell'anestesia epidurale si raccomanda di somministrare inizialmente una dose di prova e monitorarne gli effetti prima di somministrare l'intera dose.

L'anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può dare luogo ad ipotensione e bradicardia. Per tutti i pazienti deve essere previsto un accesso venoso. Deve essere assicurata la disponibilità di fluidi appropriati, vasopressori, anestetici con proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti e atropina, attrezzatura e personale esperto per la rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

Analgesia epidurale

Ci sono state segnalazioni postmarketing di sindrome di cauda equina ed eventi indicativi di neurotossicità (vedere sezione 4.8) temporaneamente associati con l'uso di levobupivacaina per l'analgesia epidurale per un periodo di tempo maggiore o uguale a 24 ore. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi hanno portato a postumi permanenti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore. Pertanto l'infusione di levobupivacaina per un periodo superiore a 24 ore deve essere valutata attentamente e deve essere utilizzata solo quando il beneficio per il paziente supera il rischio.

E' essenziale che l'aspirazione di sangue o liquido cerebrospinale (quando applicabile) vada eseguita prima dell'iniezione di un qualsiasi anestetico locale, sia prima della dose iniziale sia per tutte le dosi successive al fine di evitare l'iniezione intravascolare o intratecale. Tuttavia, una aspirazione a pressione negativa non protegge dal rischio di una iniezione intravascolare o intratecale. La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo ammidico, poichè gli effetti tossici di questi farmaci sono additivi.

Blocchi nervosi regionali maggiori

Al paziente devono essere somministrati fluidi per via endovenosa mediante un catetere a permanenza per assicurare la disponibilità di un accesso intravenoso. Si deve utilizzare la più bassa dose di anestetico locale efficace per l'anestesia allo scopo di evitare alti livelli plasmatici e effetti avversi gravi.

Si raccomanda di evitare la rapida iniezione di grandi volumi di soluzione di anestetico locale e quando possibile si devono utilizzare dosi frazionate (crescenti).

Utilizzo nella zona cefalica e del collo

Piccole dosi di anestetici locali iniettati nella zona cefalica e del collo, compresi i blocchi retrobulbari, dentali e del ganglio stellato, possono dar luogo a reazioni avverse, simili a quelle da tossicità sistemica

osservate con iniezioni intravascolari accidentali di dosi maggiori. Le tecniche di iniezione richiedono la massima attenzione. Le reazioni avverse possono essere dovute all'iniezione intraarteriosa dell'anestetico locale con flusso retrogrado, fino alla circolazione cerebrale. Esse possono essere dovute anche alla puntura della membrana durale del nervo ottico durante un blocco retrobulbare, con conseguente diffusione dell'anestetico locale lungo lo spazio subdurale fino al mesencefalo. I pazienti che ricevono questi tipi di blocco devono essere osservati costantemente ed i loro parametri circolatori e respiratori devono essere monitorati. Si raccomanda di avere immediatamente disponibile l'attrezzatura per la rianimazione ed il personale per il trattamento delle reazioni avverse.

Utilizzo in chirurgia oftalmica

Il personale medico che effettua blocchi retrobulbari deve essere consapevole che si sono avuti casi di arresto respiratorio in seguito ad iniezione di anestetico locale. Prima di un blocco retrobulbare, così come con tutte le altre procedure regionali, devono essere assicurati l'immediata disponibilità di attrezzature, farmaci, e personale competente per il trattamento della depressione o dell'arresto respiratorio, delle convulsioni, e della stimolazione o depressione cardiaca. Così come per altre procedure anestesologiche, i pazienti, dopo un blocco di tipo oftalmologico, devono essere costantemente tenuti sotto controllo per il riconoscimento dei segni di tali reazioni avverse.

Popolazioni speciali

Pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute: la levobupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti debilitati, anziani o pazienti con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: dal momento che la levobupivacaina è metabolizzata a livello epatico, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia epatica o con una circolazione sanguigna epatica ridotta, p. es. alcolisti o pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 1,57 mmol (o 36 mg) di sodio per fiala da 10 ml di soluzione. Ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro indicano che l'isoforma CYP3A4 e l'isoforma CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici in merito, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, quali chetoconazolo e dagli inibitori CYP1A2 quali le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, ad esempio mexiletina, o farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato ancora completato alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia.

Basandosi sull'esperienza con la bupivacaina può insorgere bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Per la levobupivacaina, non ci sono dati clinici relativi all'esposizione al farmaco durante il primo trimestre di gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti teratogeni, ma hanno evidenziato tossicità embrio-fetale a livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo dei livelli di esposizione ottenuti nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. La levobupivacaina non

deve quindi essere somministrata durante le prime fasi della gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Tuttavia, ad oggi, l'esperienza clinica con bupivacaina nella chirurgia ostetrica (al termine della gravidanza o per il parto) è ampia e non ha evidenziato effetti fetotossici.

Allattamento

L'escrezione di levobupivacaina nel latte materno non è nota. Tuttavia è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità così come si verifica per la bupivacaina. Di conseguenza l'allattamento è possibile dopo anestesia locale.

Fertilità

Per la Levobupivacaina non sono disponibili o sono solo limitati i dati per valutare l'impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levobupivacaina ha una forte influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare o operare con macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse relative alla levobupivacaina sono simili a quelle note per la stessa classe di medicinali. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, cefalea, febbre, dolore procedurale, dolore alla schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sia le reazioni avverse riportate nella segnalazione spontanea sia quelle osservate negli studi clinici sono elencate nella seguente tabella. In ogni classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono classificate per tipologia di frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Patologie del Sistema immunitario	Non nota	Reazioni allergiche (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita della coscienza
	Non nota	Sonnolenza
	Non nota	Sincope
	Non nota	Parestesia
	Non nota	Paraplegia
	Non nota	Paralisi ¹
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
	Non nota	Ptosi ²
	Non nota	Miosi ²
	Non nota	Enoftalmo ²
Patologie cardiache	Non nota	Blocco atrioventricolare
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Tachiaritmia ventricolare
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Bradicardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Non nota	Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Arresto respiratorio
	Non nota	Edema laringeo
	Non nota	Apnea
	Non nota	Starnutazione

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non nota	Ipoestesia orale
	Non nota	Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Angioedema
	Non nota	Orticaria
	Non nota	Prurito
	Non nota	Iperidrosi
	Non nota	Anidrosi ²
	Non nota	Eritema
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena
	Non nota	Spasmi muscolari
	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disfunzione della vescica ¹
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Comune	Sindrome da sofferenza fetale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Priapismo ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca
	Non nota	Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo della sindrome della cauda equina (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

² Questo può essere un segno o sintomo di sindrome di Horner transitoria (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse con gli anestetici locali di tipo amidico sono rare, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale e possono essere gravi.

E' stata riportata sensibilità crociata fra i medicinali appartenenti al gruppo degli anestetici locali di tipo amidico (vedere paragrafo 4.3).

Un'iniezione intratecale accidentale di anestetici locali può portare ad una anestesia spinale molto alta.

Gli effetti cardiovascolari sono legati ad una depressione del sistema di conduzione cardiaco e ad una riduzione della eccitabilità e della contrattilità miocardica. Di norma, questi effetti sono preceduti da una forte tossicità a carico del sistema nervoso centrale, per esempio convulsioni; ma in rari casi, l'arresto cardiaco può insorgere senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale.

Il danno neurologico è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e, in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può essere dovuto ad una lesione diretta del midollo o dei nervi spinali, alla sindrome dell'arteria spinale anteriore, all'iniezione di una sostanza irritante o di una soluzione non sterile. Raramente tali danni risultano permanenti.

Sono stati segnalati casi di prolungata debolezza o disturbi sensoriali, alcuni dei quali possono essere stati permanenti, in associazione alla terapia con levobupivacaina. E' difficile determinare se gli effetti a lungo termine sono stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento del catetere e la manipolazione.

Sono stati segnalati casi di sindrome della cauda equina o segni e sintomi di potenziali lesioni alla base del midollo spinale o delle radici del nervo spinale (compresa parestesia degli arti inferiori, debolezza o paralisi, perdita del controllo intestinale e/o del controllo della vescica e priapismo) associati alla somministrazione con levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non sono stati risolti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore (vedere sezione 4.4). Tuttavia, non è possibile determinare se questi eventi siano dovuti ad un effetto della levobupivacaina, a traumi meccanici del midollo spinale o delle radici del nervo spinale, o alla raccolta del sangue alla base della spina dorsale.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Horner transitoria (ptosi, miosi, enoftalmo, sudorazione unilaterale e/o vampate) in associazione all'uso di anestetici regionali, tra cui la levobupivacaina. Questo evento si risolve con l'interruzione della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche immediate. In caso di sovradosaggio, le concentrazioni di picco plasmatiche non possono essere raggiunte fino a 2 ore dopo la somministrazione a seconda del sito di iniezione e, di conseguenza, i segni di tossicità possono manifestarsi in ritardo. Gli effetti del medicinale possono risultare prolungati.

Le reazioni avverse a livello sistemico, in seguito a sovradosaggio o ad iniezione intravasale accidentale, osservate con agenti anestetici locali ad azione prolungata, interessano sia il sistema nervoso centrale sia effetti cardiovascolari.

Effetti a carico del sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a secondo della necessità. Queste due sostanze deprimono anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può quindi indurre apnea. E' possibile usare bloccanti neuromuscolari solo nel caso in cui il medico sia in grado di garantire la pervietà delle vie aeree e di trattare un paziente completamente paralizzato.

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite a depressione miocardica dovuta agli effetti dell'anestetico locale a carico del cuore, possono determinare aritmia cardiaca, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari

L'ipotensione può essere prevenuta o attenuata da un pretrattamento con un'infusione di fluidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata per via endovenosa con cristalloidi o colloidi e/o con dosi crescenti di un vasopressore quale efedrina 5-10 mg. Ogni altra causa coesistente di ipotensione deve essere rapidamente trattata.

Nel caso in cui si verificasse una bradicardia grave, un trattamento con atropina 0,3-1,0 mg, normalmente ripristina la frequenza cardiaca a livelli accettabili.

L'aritmia cardiaca deve essere trattata come raccomandato e la fibrillazione ventricolare deve essere trattata con la cardioversione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi

Codice ATC: N01BB10

La levobupivacaina è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. In aggiunta, la levobupivacaina interferisce con la trasmissione dell'impulso e la conduzione in altri tessuti dove gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale sono i più importanti per il verificarsi delle reazioni cliniche avverse.

La dose di levobupivacaina è espressa come base, invece, nella bupivacaina come racemo, la dose è espressa come sale cloridrato. Ciò si traduce, approssimativamente, in un 13% in più di principio attivo nelle soluzioni di levobupivacaina rispetto a quelle di bupivacaina. In studi clinici condotti alle stesse concentrazioni nominali levobupivacaina ha mostrato un effetto clinico simile alla bupivacaina.

In uno studio di farmacologia clinica che utilizzava il modello del blocco del nervo ulnare, la levobupivacaina ha mostrato di avere la stessa potenza della bupivacaina.

L'esperienza sulla sicurezza di levobupivacaina per periodi di terapia superiori a 24 ore è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nelle sperimentazioni nell'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina. La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poichè l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascularizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

In uno studio di farmacologia clinica dove sono stati somministrati 40 mg di levobupivacaina per via endovenosa l'emivita media è stata di circa 80 ± 22 minuti, il C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e

l'AUC di $70 \pm 27 \mu\text{g min/ml}$.

I valori medi di C_{max} e AUC (0-24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose a seguito di somministrazione epidurale di 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e a seguito di dosi di 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%), usati per il blocco del plesso brachiale. A seguito di somministrazione epidurale di 112,5 mg (0,75%) i valori medi di C_{max} e AUC sono stati rispettivamente di 0,58 $\mu\text{g/ml}$ e 3,56 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Distribuzione

Nell'uomo, il legame della levobupivacaina alle proteine plasmatiche è stato valutato in vitro ed è risultato essere >97% a concentrazioni comprese tra 0,1 e 1,0 $\mu\text{g/ml}$.

Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è stato di 67 litri.

Biotrasformazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e non è stata trovata levobupivacaina in forma immodificata nelle urine o nelle feci. La 3-idrossilevobupivacaina, principale metabolita della levobupivacaina, è escreta nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e dell'estere solfato. Studi in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutil-levobupivacaina e 3-idrossi-levobupivacaina.

Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

Non c'è evidenza di racemizzazione *in vivo* della levobupivacaina.

Eliminazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità renale. La levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e levobupivacaina in forma immodificata non è escreta nelle urine.

La clearance totale media plasmatica e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/h e 1,3 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui 71% recuperato nelle urine e 24% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, a livelli di esposizione sistemica nello stesso range di quelli ottenuti nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle costole extra toraciche e lombari. Non vi sono state malformazioni correlate al trattamento.

In studi condotti per stabilire la mutagenicità e la clastogenicità, la levobupivacaina non è risultata essere genotossica. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (per regolare il pH)

Acido cloridrico (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. La levobupivacaina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione:

la stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.

La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente

- con clonidina cloridrato 8,4 µg/ml, morfina solfato 50 µg/ml e fentanil citrato 2-4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.
- con sufentanil aggiunto alla concentrazione di 0,4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 7 giorni a 20°C-25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione e la miscelazione non siano state allestite in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di polipropilene da 10 ml, in blister sterili. E' fornita in confezioni da 5, 10 o 20 unità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo. Gettare la soluzione non utilizzata.

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

La soluzione/diluizione deve essere visivamente ispezionata prima dell'uso. Solamente le soluzioni limpide e senza particelle visibili possono essere usate.

Scegliere una fiala in blister sterile quando è richiesto che la superficie della fiala sia sterile. La superficie della fiala non è sterile se l'involucro non è integro.

Le diluizioni delle soluzioni standard di levobupivacaina devono essere effettuate con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) in condizioni di asepsi.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml e sufentanil 0,4 µg/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Per la validità del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala, Verona

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043362161 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 5 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

043362173 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 10 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

043362185 - "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 20 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levobupivacaina Kabi 7,5 mg/ml soluzione iniettabile / per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 7,5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Ogni fiala da 10 ml contiene 75 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio equivalente a 36 mg di sodio per fiala da 10 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/ per infusione.

Soluzione limpida incolore.

pH 4,0-6,0

Osmolarità: 272-372 mOsm/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Anestesia chirurgica

- Maggiore, ad es., anestesia epidurale (ad eccezione dell'utilizzo in ostetricia), intratecale, perineurale (blocco della conduzione nervosa periferica).
- Minore, ad es. per infiltrazione locale (compreso il blocco peribulbare nella chirurgia oftalmica).

Trattamento del dolore

- Infusione epidurale continua, somministrazione epidurale in bolo singolo o multiplo per il trattamento del dolore soprattutto del dolore post-operatorio.

Bambini (< 12 anni)

Analgesia: perineurale (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La levobupivacaina deve essere somministrata esclusivamente da un medico, o sotto la supervisione di un medico, dotato di esperienza e competenze adeguate.

Posologia

La tabella di seguito riportata è una guida al dosaggio per i blocchi più comunemente eseguiti.

Per l'analgesia (ad es. somministrazione epidurale per il trattamento del dolore) sono raccomandate le concentrazioni ed i dosaggi inferiori. Laddove sia richiesta un'anestesia profonda o prolungata con blocco motorio consistente (blocco epidurale o peribulbare), possono essere utilizzate concentrazioni maggiori. Si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante la somministrazione per evitare l'iniezione intravascolare.

C'è una limitata esperienza di sicurezza con la terapia a base di levobupivacaina per periodi superiori a 24 ore. Per minimizzare il rischio di gravi complicazioni neurologiche, il paziente e la durata di somministrazione di levobupivacaina devono essere attentamente monitorati (vedere la sezione 4.4).

Dose massima

La dose massima deve essere calcolata valutando la massa, le condizioni fisiche del paziente, insieme con la concentrazione del medicinale, l'area da anestetizzare e la via di somministrazione. Possono verificarsi variazioni individuali riguardo l'insorgenza e la durata del blocco. Studi clinici hanno dimostrato che l'insorgenza di un adeguato blocco sensitivo per un intervento chirurgico si instaura in 10-15 minuti dopo somministrazione epidurale con un tempo di regressione compreso nell'intervallo tra 6- 9 ore.

La singola dose massima raccomandata è di 150 mg. Quando è richiesto un profondo blocco motorio e sensitivo per una procedura prolungata, possono essere richieste dosi aggiuntive. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg. Per il trattamento del dolore post-operatorio la dose non deve superare i 18,75 mg/h.

Chirurgia ostetrica Per il taglio cesareo non si devono usare concentrazioni superiori a 5 mg/ml (vedere paragrafo

4.3). La dose massima raccomandata è di 150 mg.

Nell'analgesia del parto per infusione epidurale, la dose non deve superare i 12,5 mg/h.

Popolazione pediatrica

Nei bambini (< 12 anni), la dose massima raccomandata per l'analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico) è di 1,25 mg/kg/per lato.

Il dosaggio massimo deve essere regolato secondo il peso, la corporatura e la condizione fisica del paziente/bambino.

La sicurezza e l'efficacia della levobupivacaina nei bambini nelle altre indicazioni non sono state stabilite.

Popolazioni speciali

Nei pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute devono essere somministrate dosi ridotte di levobupivacaina, in rapporto alla loro condizione fisica.

Nel trattamento del dolore post-operatorio, si deve considerare la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

Non ci sono dati rilevanti in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle dosi

Adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

	Concentrazione (mg/ml)¹	Dose	Blocco motorio
Anestesia chirurgica			
Bolo epidurale ² (lento) per intervento			
- Adulti	5,0-7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Da moderato a completo
Epidurale ad iniezione lenta ³ per taglio	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Da moderato a completo

cesareo			
Intratecale	5,0	3 ml (15 mg)	Da moderato a completo
Nervo periferico	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Da moderato a completo
Uso oftalmico (blocco peribulbare)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Da moderato a completo
Infiltrazione locale - Adulti	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	Non applicabile
Trattamento del dolore ⁴ Analgesia da parto (bolo epidurale ⁵)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Da minimo a moderato
Analgesia da parto (infusione epidurale)	1,25 ⁶	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)	Da minimo a moderato
Dolore post operatorio	1,25 ⁶ 2,5	10-15ml/h (12,5-18,75mg/h) 5-7,5ml/h (12,5-18,75mg/h)	Da minimo a moderato

(1) Levobupivacaina soluzione iniettabile / per infusione è disponibile in soluzioni da 2,5; 5,0; 7,5 mg/ml

(2) Somministrare nell'arco di 5 minuti (vedere anche il testo)

(3) Somministrare nell'arco di 15-20 minuti

(4) Nei casi in cui la levobupivacaina è associata ad altri medicinali come oppioidi nel trattamento del dolore, la dose di levobupivacaina deve essere ridotta ed è preferibile l'uso della concentrazione più bassa (esempio 1,25 mg/ml)

(5) L'intervallo minimo raccomandato tra un'iniezione e l'altra è di 15 minuti

(6) Per informazioni sulla diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazione pediatrica (< 12 anni)

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Blocco ileoinguinale/ileoipogastrico nei bambini < 12	2,5 5,0	0,5 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	Non applicabile

anni		0,25 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	
------	--	-----------------------------------	--

Modo di somministrazione

Levobupivacaina Kabi 7,5 mg/ml è indicata per uso epidurale, intratecale, perineurale (blocco dei nervi periferici) e per infiltrazione (compreso l'uso peribulbare) (vedere la tabella delle dosi sopra).

L'aspirazione deve essere ripetuta prima e durante la somministrazione di un bolo, che deve essere iniettato lentamente e in dosi crescenti, ad una velocità di 7,5-30 mg/min; durante la procedura controllare accuratamente le funzioni vitali del paziente e mantenere il contatto verbale. Se compaiono sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Si devono tenere in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Le soluzioni a base di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano un'accertata ipersensibilità alla levobupivacaina, agli anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nell'anestesia regionale endovenosa (Blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione, come lo shock cardiogeno o lo shock ipovolemico.

Come risulta dall'esperienza con la bupivacaina, la soluzione da 7,5 mg/ml è controindicata in ostetricia a causa di un elevato rischio di eventi cardiotossici (vedere paragrafo 4.6).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutte le tipologie di anestesia locale e regionale effettuate con la levobupivacaina devono essere eseguite in strutture ben attrezzate e la somministrazione deve essere eseguita da uno staff formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso.

La levobupivacaina può causare reazioni allergiche acute, effetti cardiovascolari e danni neurologici (vedere paragrafo 4.8).

La levobupivacaina nell'anestesia regionale deve essere somministrata con cautela nei pazienti con compromessa funzionalità cardiovascolare, ad es. grave aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

L'introduzione di anestetici locali, attraverso la somministrazione intratecale o epidurale, nel sistema nervoso centrale di pazienti con preesistenti patologie del SNC può potenzialmente esacerbare alcuni di questi stati patologici. Di conseguenza è richiesta un'attenta valutazione clinica quando è prevista un'anestesia epidurale o intratecale in tali pazienti.

Anestesia epidurale

Durante la somministrazione epidurale di levobupivacaina, le soluzioni concentrate (0,5-0,75%) devono essere somministrate a dosaggi crescenti di 3 - 5 ml e con un intervallo di tempo tra le dosi sufficiente a rilevare manifestazioni tossiche dovute ad un' accidentale iniezione intravascolare o intratecale. Casi di grave bradicardia, ipotensione e compromissione respiratoria con arresto cardiaco (alcuni dei quali mortali), sono stati segnalati in associazione con anestetici locali, inclusa la levobupivacaina. Quando deve essere iniettata un'alta dose, come ad es. nel blocco epidurale, si raccomanda di somministrare una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina con l'aggiunta di adrenalina.

Un' accidentale iniezione intravascolare può quindi essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca mentre un' accidentale iniezione intratecale si riconosce da segni di blocco spinale.

Devono essere inoltre eseguite con la siringa delle aspirazioni prima e durante ogni iniezione supplementare nelle tecniche con catetere in infusione continua (intermittente).

Un' iniezione intravascolare è possibile anche se le aspirazioni del sangue sono negative. Durante la somministrazione dell' anestesia epidurale si raccomanda di somministrare inizialmente una dose di prova e monitorarne gli effetti prima di somministrare l'intera dose.

L' anestesia epidurale con qualsiasi anestetico locale può dare luogo ad ipotensione e bradicardia. Per tutti i pazienti deve essere previsto un accesso venoso. Deve essere assicurata la disponibilità di fluidi appropriati, vasopressori, anestetici con proprietà anticonvulsivanti, miorilassanti e atropina, attrezzatura e personale esperto per la rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

Analgesia epidurale

Ci sono state segnalazioni postmarketing di sindrome di cauda equina ed eventi indicativi di neurotossicità (vedere sezione 4.8) temporaneamente associati con l'uso di levobupivacaina per l'analgesia epidurale per un periodo di tempo maggiore o uguale a 24 ore. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi hanno portato a postumi permanenti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore. Pertanto l'infusione di levobupivacaina per un periodo superiore a 24 ore deve essere valutata attentamente e deve essere utilizzata solo quando il beneficio per il paziente supera il rischio.

E' essenziale che l'aspirazione di sangue o liquido cerebrospinale (quando applicabile) vada eseguita prima dell' iniezione di un qualsiasi anestetico locale, sia prima della dose iniziale sia per tutte le dosi successive al fine di evitare l' iniezione intravascolare o intratecale. Tuttavia, una aspirazione a pressione negativa non protegge dal rischio di una iniezione intravascolare o intratecale. La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo ammidico, poichè gli effetti tossici di questi farmaci sono additivi.

Blocchi nervosi regionali maggiori

Al paziente devono essere somministrati fluidi per via endovenosa mediante un catetere a permanenza per assicurare la disponibilità di un accesso intravenoso. Si deve utilizzare la più bassa dose di anestetico locale efficace per l' anestesia allo scopo di evitare alti livelli plasmatici e effetti avversi gravi.

Si raccomanda di evitare la rapida iniezione di grandi volumi di soluzione di anestetico locale e quando possibile si devono utilizzare dosi frazionate (crescenti).

Utilizzo nella zona cefalica e del collo

Piccole dosi di anestetici locali iniettati nella zona cefalica e del collo, compresi i blocchi retrobulbari, dentali e del ganglio stellato, possono dar luogo a reazioni avverse, simili a quelle da tossicità sistemica osservate con iniezioni intravascolari accidentali di dosi maggiori. Le tecniche di iniezione richiedono la massima attenzione. Le reazioni avverse possono essere dovute all' iniezione intraarteriosa dell' anestetico locale con flusso retrogrado, fino alla circolazione cerebrale. Esse possono essere dovute anche alla puntura

della membrana durale del nervo ottico durante un blocco retrobulbare, con conseguente diffusione dell'anestetico locale lungo lo spazio subdurale fino al mesencefalo. I pazienti che ricevono questi tipi di blocco devono essere osservati costantemente ed i loro parametri circolatori e respiratori devono essere monitorati. Si raccomanda di avere immediatamente disponibile l'attrezzatura per la rianimazione ed il personale per il trattamento delle reazioni avverse.

Utilizzo in chirurgia oftalmica

Il personale medico che effettua blocchi retrobulbari deve essere consapevole che si sono avuti casi di arresto respiratorio in seguito ad iniezione di anestetico locale. Prima di un blocco retrobulbare, così come con tutte le altre procedure regionali, devono essere assicurati l'immediata disponibilità di attrezzature, farmaci, e personale competente per il trattamento della depressione o dell'arresto respiratorio, delle convulsioni, e della stimolazione o depressione cardiaca. Così come per altre procedure anestesologiche, i pazienti, dopo un blocco di tipo oftalmologico, devono essere costantemente tenuti sotto controllo per il riconoscimento dei segni di tali reazioni avverse.

Popolazioni speciali

Pazienti debilitati, anziani o affetti da patologie acute: la levobupivacaina deve essere usata con cautela nei pazienti debilitati, anziani o pazienti con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: dal momento che la levobupivacaina è metabolizzata a livello epatico, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia epatica o con una circolazione sanguigna epatica ridotta, p. es. alcolisti o pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 1,57 mmol (o 36 mg) di sodio per fiala da 10 ml di soluzione. Deve essere preso in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi in vitro indicano che l'isoforma CYP3A4 e l'isoforma CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici in merito, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, quali chetoconazolo e dagli inibitori CYP1A2 quali le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con cautela in pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, ad esempio mexiletina, o farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato ancora completato alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate per il blocco paracervicale in ostetricia. Basandosi sull'esperienza con la bupivacaina può insorgere bradicardia fetale in seguito a blocco paracervicale (vedere paragrafo 4.3).

Come risulta dall'esperienza con la bupivacaina, la concentrazione da 7,5 mg/ml è controindicata in ostetricia a causa di un rischio più elevato di effetti cardiotossici (vedere paragrafo 4.3).

Per la levobupivacaina, non ci sono dati clinici relativi all'esposizione al farmaco durante il primo trimestre di gravidanza. Studi condotti sugli animali non indicano effetti teratogeni, ma hanno evidenziato tossicità

embrio-fetale a livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo dei livelli di esposizione ottenuti nell'uso clinico (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. La levobupivacaina non deve quindi essere somministrata durante le prime fasi della gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

L'escrezione di levobupivacaina nel latte materno non è nota. Tuttavia è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità così come si verifica per la bupivacaina. Di conseguenza l'allattamento è possibile dopo anestesia locale.

Fertilità

Per la Levobupivacaina non sono disponibili o sono solo limitati i dati per valutare l'impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levobupivacaina ha una forte influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare o operare con macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse relative alla levobupivacaina sono simili a quelle note per la stessa classe di medicinali. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, cefalea, febbre, dolore procedurale, dolore alla schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sia le reazioni avverse riportate nella segnalazione spontanea sia quelle osservate negli studi clinici sono elencate nella seguente tabella. In ogni classe per sistemi e organi le reazioni avverse sono classificate per tipologia di frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del Sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Patologie del Sistema immunitario	Non nota	Reazioni allergiche (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita della coscienza
	Non nota	Sonnolenza
	Non nota	Sincope
	Non nota	Parestesia
	Non nota	Paraplegia
	Non nota	Paralisi ¹
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata
	Non nota	Ptosi ²
	Non nota	Miosi ²
	Non nota	Enoftalmo ²
Patologie cardiache	Non nota	Blocco atrioventricolare
	Non nota	Arresto cardiaco
	Non nota	Tachiaritmia ventricolare
	Non nota	Tachicardia
	Non nota	Bradycardia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Non nota	Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Arresto respiratorio
	Non nota	Edema laringeo
	Non nota	Apnea
	Non nota	Starnutazione

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non nota	Ipoestesia orale
	Non nota	Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Angioedema
	Non nota	Orticaria
	Non nota	Prurito
	Non nota	Iperidrosi
	Non nota	Anidrosi ²
	Non nota	Eritema
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mal di schiena
	Non nota	Spasmi muscolari
	Non nota	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disfunzione della vescica ¹
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Comune	Sindrome da sofferenza fetale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Priapismo ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca
	Non nota	Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo della sindrome della cauda equina (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

² Questo può essere un segno o sintomo di sindrome di Horner transitoria (vedere testo aggiuntivo di seguito al paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse con gli anestetici locali di tipo amidico sono rare, ma possono verificarsi in seguito a sovradosaggio o iniezione intravascolare accidentale e possono essere gravi.

E' stata riportata sensibilità crociata fra i medicinali appartenenti al gruppo degli anestetici locali di tipo amidico (vedere paragrafo 4.3).

Un'iniezione intratecale accidentale di anestetici locali può portare ad una anestesia spinale molto alta.

Gli effetti cardiovascolari sono legati ad una depressione del sistema di conduzione cardiaco e ad una riduzione della eccitabilità e della contrattilità miocardica. Di norma, questi effetti sono preceduti da una forte tossicità a carico del sistema nervoso centrale, per esempio convulsioni; ma in rari casi, l'arresto cardiaco può insorgere senza effetti prodromici sul sistema nervoso centrale.

Il danno neurologico è una conseguenza rara ma ben nota dell'anestesia regionale e, in particolare, dell'anestesia epidurale e spinale. Può essere dovuto ad una lesione diretta del midollo o dei nervi spinali, alla sindrome dell'arteria spinale anteriore, all'iniezione di una sostanza irritante o di una soluzione non sterile. Raramente tali danni risultano permanenti.

Sono stati segnalati casi di prolungata debolezza o disturbi sensoriali, alcuni dei quali possono essere stati permanenti, in associazione alla terapia con levobupivacaina. E' difficile determinare se gli effetti a lungo termine sono stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento del catetere e la manipolazione.

Sono stati segnalati casi di sindrome della cauda equina o segni e sintomi di potenziali lesioni alla base del midollo spinale o delle radici del nervo spinale (compresa parestesia degli arti inferiori, debolezza o paralisi, perdita del controllo intestinale e/o del controllo della vescica e priapismo) associati alla somministrazione con levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non sono stati risolti quando la levobupivacaina è stata somministrata per più di 24 ore (vedere sezione 4.4). Tuttavia, non è possibile determinare se questi eventi siano dovuti ad un effetto della levobupivacaina, a traumi meccanici del midollo spinale o delle radici del nervo spinale, o alla raccolta del sangue alla base della spina dorsale.

Sono stati segnalati anche casi di sindrome di Horner transitoria (ptosi, miosi, enoftalmo, sudorazione unilaterale e/o vampate) in associazione all'uso di anestetici regionali, tra cui la levobupivacaina. Questo evento si risolve con l'interruzione della terapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche immediate. In caso di sovradosaggio, le concentrazioni di picco plasmatiche non possono essere raggiunte fino a 2 ore dopo la somministrazione a seconda del sito di iniezione e, di conseguenza, i segni di tossicità possono manifestarsi in ritardo. Gli effetti del medicinale possono risultare prolungati.

Le reazioni avverse a livello sistemico, in seguito a sovradosaggio o ad iniezione intravasale accidentale, osservate con agenti anestetici locali ad azione prolungata, interessano sia il sistema nervoso centrale sia effetti cardiovascolari.

Effetti a carico del sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a secondo della necessità. Queste due sostanze deprimono anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può quindi indurre apnea. E' possibile usare bloccanti neuromuscolari solo nel caso in cui il medico sia in grado di garantire la pervietà delle vie aeree e di trattare un paziente completamente paralizzato.

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite a depressione miocardica dovuta agli effetti dell'anestetico locale a carico del cuore, possono determinare aritmia cardiaca, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco.

Effetti cardiovascolari

L'ipotensione può essere prevenuta o attenuata da un pretrattamento con un'infusione di fluidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata per via endovenosa con cristalloidi o colloidi e/o con dosi crescenti di un vasopressore quale efedrina 5-10 mg. Ogni altra causa coesistente di ipotensione deve essere rapidamente trattata.

Nel caso in cui si verificasse una bradicardia grave, un trattamento con atropina 0,3-1,0 mg, normalmente ripristina la frequenza cardiaca a livelli accettabili.

L'aritmia cardiaca deve essere trattata come raccomandato e la fibrillazione ventricolare deve essere trattata con la cardioversione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi
Codice ATC: N01BB10

La levobupivacaina è un anestetico locale a lunga durata d'azione e un analgesico. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana della cellula, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. In aggiunta, la levobupivacaina interferisce con la trasmissione dell'impulso e la conduzione in altri tessuti dove gli effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale sono i più importanti per il verificarsi delle reazioni cliniche avverse.

La dose di levobupivacaina è espressa come base, invece, nella bupivacaina come racemo, la dose è espressa come sale cloridrato. Ciò si traduce, approssimativamente, in un 13% in più di principio attivo nelle soluzioni di levobupivacaina rispetto a quelle di bupivacaina. In studi clinici condotti alle stesse concentrazioni nominali levobupivacaina ha mostrato un effetto clinico simile alla bupivacaina.

In uno studio di farmacologia clinica che utilizzava il modello del blocco del nervo ulnare, la levobupivacaina ha mostrato di avere la stessa potenza della bupivacaina.

L'esperienza sulla sicurezza di levobupivacaina per periodi di terapia superiori a 24 ore è limitata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nelle sperimentazioni nell'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina. La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poichè l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascularizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

In uno studio di farmacologia clinica dove sono stati somministrati 40 mg di levobupivacaina per via endovenosa l'emivita media è stata di circa 80 ± 22 minuti, il C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e l'AUC di 70 ± 27 µg min/ml.

I valori medi di C_{max} e AUC (0-24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose a seguito di somministrazione epidurale di 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e a seguito di dosi di 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%), usati per il blocco del plesso brachiale. A seguito di somministrazione epidurale di 112,5 mg (0,75%) i valori medi di C_{max} e AUC sono stati rispettivamente di 0,58 µg/ml e 3,56 µg•h/ml.

Distribuzione

Nell'uomo, il legame della levobupivacaina alle proteine plasmatiche è stato valutato in vitro ed è risultato essere >97% a concentrazioni comprese tra 0,1 e 1,0 µg/ml.

Il volume di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è stato di 67 litri.

Biotrasformazione

Non ci sono dati relativi ai pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e non è stata trovata levobupivacaina in forma immodificata nelle urine o nelle feci. La 3-idrossilevobupivacaina, principale metabolita della levobupivacaina, è escreta nelle urine sotto forma di coniugati dell'acido glucuronico e dell'estere solfato. Studi in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 e il CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutil-levobupivacaina e 3-idrossi-levobupivacaina.

Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

Non c'è evidenza di racemizzazione *in vivo* della levobupivacaina.

Eliminazione

Non ci sono dati relativi a pazienti con ridotta funzionalità renale. La levobupivacaina è ampiamente metabolizzata e levobupivacaina in forma immodificata non è escreta nelle urine.

La clearance totale media plasmatica e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/h e 1,3 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui 71% recuperato nelle urine e 24% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti, a livelli di esposizione sistemica nello stesso range di quelli ottenuti nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle costole extra toraciche e lombari. Non vi sono state malformazioni correlate al trattamento.

In studi condotti per stabilire la mutagenicità e la clastogenicità, la levobupivacaina non è risultata essere genotossica. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (per regolare il pH)

Acido cloridrico (per regolare il pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

E' possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. La levobupivacaina non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione:

la stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.

La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata per Levobupivacaina Kabi diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) ad una concentrazione finale di 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml rispettivamente

- con clonidina cloridrato 8,4 µg/ml, morfina solfato 50 µg/ml e fentanil citrato 2-4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 20°C-25°C.
- con sufentanil aggiunto alla concentrazione di 0,4 µg/ml per 30 giorni a 2-8°C o 7 giorni a 20°C-25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione e la miscelazione non siano state allestite in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di polipropilene da 10 ml, in blister sterili. E' fornita in confezioni da 5, 10 o 20 unità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per uso singolo. Gettare la soluzione non utilizzata.

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

La soluzione/diluizione deve essere visivamente ispezionata prima dell'uso. Solamente le soluzioni limpide e senza particelle visibili possono essere usate.

Scegliere una fiala in blister sterile quando è richiesto che la superficie della fiala sia sterile. La superficie della fiala non è sterile se l'involucro non è integro.

Le diluizioni delle soluzioni standard di levobupivacaina devono essere effettuate con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) in condizioni di asepsi.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml, fentanil 2-4 µg/ml e sufentanil 0,4 µg/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

Per la validità del prodotto diluito vedere il paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala, Verona

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043362197 - "7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 5 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

043362209 - "7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 10 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

043362211 - "7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE E PER INFUSIONE" 20 FIALE STERILI IN PP DA 10ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: