

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chirocaine 0,625 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levobupivacaina cloridrato corrispondente a 0,625 mg/ml di levobupivacaina.

Eccipienti con effetti noti: 3,5 mg/ml di sodio per sacca.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida

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 durante il travaglio di 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.

Chirocaine soluzione per infusione è solo per uso epidurale. Non deve essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

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

Si raccomanda particolare attenzione durante l'aspirazione, prima dell'infusione, per evitare l'iniezione intravascolare. Qualora si dovessero manifestare sintomi tossici, l'infusione dovrà essere immediatamente interrotta.

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 sezione 4.4).

Dose massima

Il dosaggio massimo deve essere stabilito valutando la massa e le condizioni fisiche del paziente. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg.

In caso di trattamento del dolore post-operatorio, la dose non deve superare i 18,75 mg/ora, comunque la dose cumulativa nelle 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 prendere in considerazione la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

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

4.3 Controindicazioni

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

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano una nota ipersensibilità al principio attivo, 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 endovenosa regionale (blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione come quella dovuta a shock cardiogeno o a 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 personale formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso che possa verificarsi.

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati con una infusione intra-articolare continua di anestetici locali nel periodo post-operatorio. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori coinvolti e

dell'inconsistenza nella letteratura scientifica sul meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per la levobupivacaina.

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 si considera 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 ad 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, miorellassanti, 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 conseguenze 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) venga 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 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 amidico, poiché gli effetti tossici di questi farmaci si sommano.

Popolazioni speciali

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

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

Questo medicinale contiene 3,5 mg/ml di sodio nella sacca o nella fiala e ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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 questo campo, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, come ad esempio il chetoconazolo, e dagli inibitori del CYP1A2, come le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con molta cautela nei pazienti che vengono trattati con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, come, ad esempio, la mexilitina, o con farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato portato a termine 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 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 medicinale 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

Non è noto se la levobupivacaina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano.

Così come si verifica per la bupivacaina, è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità di levobupivacaina. Di conseguenza, l'allattamento può essere possibile dopo l'anestesia locale.

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

La levobupivacaina può compromettere fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari finché non scompaiono tutti 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 medicinale più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, mal di testa, febbre, dolore da procedura, mal di schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sono elencate nella seguente tabella sia le reazioni avverse segnalate spontaneamente sia quelle osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi in base alla frequenza secondo 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	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione allergica (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita di 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	Starnuti
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	Comune	Febbre

relative alla sede di somministrazione		
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.

È 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 diminuzione 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. È difficile determinare se gli effetti a lungo termine siano stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento e la manipolazione del catetere.

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 di levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non si sono 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 sistemiche che si sviluppano a causa di un sovradosaggio o di una iniezione intravascolare accidentale, osservate con gli agenti anestetici locali a lunga durata d'azione, comprendono sia effetti sul sistema nervoso centrale che sul sistema cardiovascolare.

Effetti sul sistema nervoso centrale

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

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite alla 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 carico di liquidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata con la somministrazione per via endovenosa di 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: N01B B10

La levobupivacaina è un anestetico ed un analgesico locale a lunga durata d'azione. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a dipendenza del voltaggio 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 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 utilizzando le stesse concentrazioni nominali, la 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

La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poiché l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

Distribuzione

Nelle sperimentazioni sull'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano sostanzialmente le stesse della bupivacaina.

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

Biotrasformazione

La 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 mostrato che le isoforme CYP3A4 e CYP1A2 mediano il metabolismo della levobupivacaina rispettivamente a desbutillevobupivacaina e 3-idrossilevobupivacaina. Questi studi indicano che il metabolismo di levobupivacaina e bupivacaina sono simili.

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

Eliminazione

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

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

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, la C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ microgrammi/ml e l'AUC di 70 ± 27 microgrammi •min/ml.

Linearità

I valori medi di C_{max} e AUC (0 - 24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose in seguito a 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 microgrammi/ml e 3,56 microgrammi•ora/ml.

Insufficienza epatica e renale

Non ci sono dati rilevanti su pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti con livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo di dosi ottenute nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle coste extra toraco-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
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La levobupivacaina può precipitare se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.3.

6.3 Periodo di validità

Validità della confezione di vendita: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%:

è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in condizioni d'uso sia per la levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per la levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta rispettivamente di 8,3 - 8,4 microgrammi/ml di clonidina, 50 microgrammi/ml di morfina e 2 microgrammi/ml di fentanil, conservati per 30 giorni sia a 2 - 8°C sia a 20 - 22°C. La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata sia per levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta di sufentanil alla concentrazione di 0,4 microgrammi/ml e conservati per 30 giorni a 2 - 8°C o per 7 giorni a 20 - 22°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora il medicinale non dovesse essere utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni che devono essere osservate prima del suo uso rientrano nella sfera 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 dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Chirocaine è disponibile in due presentazioni:

- 100 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 100 ml protetta da un involucrio d'alluminio.
- 200 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 250 ml protetta da un involucrio d'alluminio.

Ogni sacca in poliestere è dotata di una porta in PVC per la miscelazione ed una porta in PVC per la somministrazione.

Confezioni:

5 sacche con 100 ml di soluzione
5 sacche con 200 ml di soluzione
24 sacche con 100 ml di soluzione
12 sacche con 200 ml di soluzione
60 sacche con 100 ml di soluzione
32 sacche con 200 ml di soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione è esclusivamente per utilizzo epidurale monouso. Non utilizzare la soluzione a meno che non sia trasparente ed il contenitore intatto. Gettare via la soluzione non utilizzata.

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

Chirocaine 0,625 mg/ml e 1,25 mg/ml soluzione per infusione è contenuta in una sovrasacca flessibile di poliestere ed è protetta da un involucrio di alluminio. All'interno della sacca flessibile di poliestere vi è un gradiente di umidità relativa tra lo spazio di testa della sacca della soluzione e lo spazio tra la sacca interna e la sovrasacca. A causa di questo fenomeno, in seguito all'apertura dell'involucrio di alluminio si può osservare una piccola quantità di condensa o di gocce di acqua tra l'involucrio di alluminio e la superficie della sacca. Ciò è considerato normale per questo prodotto. In linea con le istruzioni per l'impiego e la manipolazione del prodotto per i medicinali ad uso parenterale, la sacca flessibile di poliestere deve essere controllata per eventuali perdite durante la rimozione dall'involucrio di alluminio. Nel caso in cui la perdita sia confermata, gettare la sacca flessibile di poliestere poiché la sterilità della soluzione può essere alterata.

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

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIROCAINE 0,625 mg/ml

5 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione. AIC N.: 034769378

24 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769380
60 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769392
5 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769404
12 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769416
32 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769428

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2005

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chirocaine 1,25 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levobupivacaina cloridrato corrispondente a 1,25 mg/ml di levobupivacaina.

Eccipienti con effetti noti: 3,5 mg/ml di sodio per sacca.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida

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 durante il travaglio di 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.

Chirocaine soluzione per infusione è solo per uso epidurale. Non deve essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

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

Si raccomanda particolare attenzione durante l'aspirazione, prima dell'infusione, per evitare l'iniezione intravascolare. Qualora si dovessero manifestare sintomi tossici, l'infusione dovrà essere immediatamente interrotta.

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 sezione 4.4).

Dose massima

Il dosaggio massimo deve essere stabilito valutando la massa e le condizioni fisiche del paziente. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg.

In caso di trattamento del dolore post-operatorio, la dose non deve superare i 18,75 mg/ora, comunque la dose cumulativa nelle 24 ore non deve superare i 400 mg. In caso di analgesia del 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 prendere in considerazione la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

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

4.3 Controindicazioni

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

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano una nota ipersensibilità al principio attivo, 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 endovenosa regionale (blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione come quella dovuta a shock cardiogeno o a 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 personale formato e con esperienza riguardo alle tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso che possa verificarsi.

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati con una infusione intra-articolare continua di anestetici locali nel periodo post-operatorio. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori coinvolti e

dell'inconsistenza nella letteratura scientifica sul meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per la levobupivacaina.

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 si considera 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 ad 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, miorellassanti, 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 conseguenze 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) venga 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 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 amidico, poiché gli effetti tossici di questi farmaci si sommano.

Popolazioni speciali

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

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

Questo medicinale contiene 3,5 mg/ml di sodio nella sacca o nella fiala e ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.8 **Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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 questo campo, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, come ad esempio il chetoconazolo, e dagli inibitori del CYP1A2, come le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con molta cautela nei pazienti che vengono trattati con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, come, ad esempio, la mexilitina, o con farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato portato a termine alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.9 **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 medicinale 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

Non è noto se la levobupivacaina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano.

Così come si verifica per la bupivacaina, è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità di levobupivacaina. Di conseguenza l'allattamento può essere possibile dopo l'anestesia locale.

4.10 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La levobupivacaina può compromettere fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o utilizzare macchinari finché non scompaiono tutti 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 medicinale più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, mal di testa, febbre, dolore da procedura, mal di schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sono elencate nella seguente tabella sia le reazioni avverse segnalate spontaneamente sia quelle osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi in base alla frequenza secondo 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	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione allergica (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita di 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	Starnuti
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	Comune	Febbre

relative alla sede di somministrazione		
Esami diagnostici	Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo di 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.

È 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 diminuzione 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. È difficile determinare se gli effetti a lungo termine siano stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento e la manipolazione del catetere.

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 di levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non si sono 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 sistemiche che si sviluppano a causa di un sovradosaggio o di una iniezione intravascolare accidentale, osservate con gli agenti anestetici locali a lunga durata d'azione, comprendono sia effetti sul sistema nervoso centrale che sul sistema cardiovascolare.

Effetti sul sistema nervoso centrale

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

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite alla 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 carico di liquidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata con la somministrazione per via endovenosa di 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: N01B B10

La levobupivacaina è un anestetico ed un analgesico locale a lunga durata d'azione. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a dipendenza del voltaggio 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 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

utilizzando le stesse concentrazioni nominali, la 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

La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poiché l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

Distribuzione

Nelle sperimentazioni sull'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano sostanzialmente le stesse della bupivacaina.

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

Biotrasformazione

La 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 mostrato che le isoforme CYP3A4 e 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

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

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

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, la C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ microgrammi/ml e l'AUC di 70 ± 27 microgrammi•min/ml.

Linearità

I valori medi di C_{max} e AUC (0 - 24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose in seguito a 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 microgrammi/ml e 3,56 microgrammi•ora/ml.

Insufficienza epatica e renale

Non ci sono dati rilevanti su pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti con livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo di dosi ottenute nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle coste extra toraco-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

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La levobupivacaina può precipitare se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.3.

6.3 Periodo di validità

Validità della confezione di vendita: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione in soluzione di sodio cloruro 0,9%:

è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in condizioni d'uso sia per la levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per la levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta rispettivamente di 8,3 - 8,4 microgrammi/ml di clonidina, 50 microgrammi/ml di morfina e 2 microgrammi/ml di fentanil, conservati per 30 giorni sia a 2 - 8°C sia a 20 - 22°C. La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata sia per levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta di sufentanil alla concentrazione di 0,4 microgrammi/ml e conservati per 30 giorni a 2 - 8°C o per 7 giorni a 20 - 22°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora il medicinale non dovesse essere utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni che devono essere osservate prima del suo uso rientrano nella sfera 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.

6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Chirocaine è disponibile in due presentazioni:

- 100 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 100 ml protetta da un involucro d'alluminio.
- 200 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 250 ml protetta da un involucro d'alluminio.

Ogni sacca in poliestere è dotata di una porta in PVC per la miscelazione ed una porta in PVC per la somministrazione.

Confezioni:

5 sacche con 100 ml di soluzione
5 sacche con 200 ml di soluzione
24 sacche con 100 ml di soluzione
12 sacche con 200 ml di soluzione
60 sacche con 100 ml di soluzione
32 sacche con 200 ml di soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione è esclusivamente per utilizzo epidurale monouso. Non utilizzare la soluzione a meno che non sia trasparente ed il contenitore intatto. Gettare via la soluzione non utilizzata.

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

Chirocaine 0.625 mg/ml e 1,25 mg/ml soluzione per infusione è contenuta in una sovrasacca flessibile di poliestere ed è protetta da un involucro di alluminio. All'interno della sacca flessibile di poliestere vi è un gradiente di umidità relativa tra lo spazio di testa della sacca della soluzione e lo spazio tra la sacca interna e la sovrasacca. A causa di questo fenomeno, in seguito all'apertura dell'involucro di alluminio si può osservare una piccola quantità di condensa o di gocce di acqua tra l'involucro di alluminio e la superficie della sacca. Ciò è considerato normale per questo prodotto. In linea con le istruzioni per l'impiego e la manipolazione del prodotto per i medicinali ad uso parenterale, la sacca flessibile di poliestere deve essere controllata per eventuali perdite durante la rimozione dall'involucro di alluminio. Nel caso in cui la perdita sia confermata, gettare la sacca flessibile di poliestere poiché la sterilità della soluzione può essere alterata.

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

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIROCAINE 1,25 mg/ml

5 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769430
24 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769442
60 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769455
5 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769467
12 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769479
32 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769481

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2005

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chirocaine 1,25 mg/ml soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levobupivacaina cloridrato corrispondente a 1,25 mg/ml di levobupivacaina.

Eccipienti con effetti noti: 3,5 mg/ml di sodio per sacca.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida

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 durante il travaglio di 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.

Chirocaine soluzione per infusione è solo per uso epidurale. Non deve essere utilizzata per somministrazione endovenosa.

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

Si raccomanda particolare attenzione durante l'aspirazione, prima dell'infusione, per evitare l'iniezione intravascolare. Qualora si dovessero manifestare sintomi tossici, l'infusione dovrà essere immediatamente interrotta.

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 sezione 4.4).

Dose massima

Il dosaggio massimo deve essere stabilito valutando la massa e le condizioni fisiche del paziente. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400 mg.

In caso di trattamento del dolore post-operatorio, la dose non deve superare i 18,75 mg/ora, comunque la dose cumulativa nelle 24 ore non deve superare i 400 mg. In caso di analgesia del 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 prendere in considerazione la dose somministrata durante l'intervento chirurgico.

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

4.3 Controindicazioni

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

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti che presentano una nota ipersensibilità al principio attivo, 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 endovenosa regionale (blocco di Bier).

Le soluzioni di levobupivacaina sono controindicate nei pazienti affetti da grave ipotensione come quella dovuta a shock cardiogeno o a 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 personale formato e con esperienza riguardo alle tecniche anestesiolgiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso che possa verificarsi.

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati con una infusione intra-articolare continua di anestetici locali nel periodo post-operatorio. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori coinvolti e

dell'inconsistenza nella letteratura scientifica sul meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per la levobupivacaina.

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 si considera 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 ad 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, miorellassanti, 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 conseguenze 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) venga 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 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 amidico, poiché gli effetti tossici di questi farmaci si sommano.

Popolazioni speciali

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

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

Questo medicinale contiene 3,5 mg/ml di sodio nella sacca o nella fiala e ciò deve essere preso in considerazione per quei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

4.11 **Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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 questo campo, il metabolismo della levobupivacaina può essere influenzato dagli inibitori del CYP3A4, come ad esempio il chetoconazolo, e dagli inibitori del CYP1A2, come le metilxantine.

La levobupivacaina deve essere usata con molta cautela nei pazienti che vengono trattati con farmaci antiaritmici dotati di attività anestetica locale, come, ad esempio, la mexilitina, o con farmaci antiaritmici di classe III in quanto i loro effetti tossici possono sommarsi.

Non è stato portato a termine alcuno studio clinico per valutare la levobupivacaina in associazione con l'adrenalina.

4.12 **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 medicinale 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

Non è noto se la levobupivacaina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano.

Così come si verifica per la bupivacaina, è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità di levobupivacaina. Di conseguenza l'allattamento può essere possibile dopo l'anestesia locale.

4.13 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La levobupivacaina può compromettere fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli o utilizzare macchinari finché non scompaiono tutti 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 medicinale più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, mal di testa, febbre, dolore da procedura, mal di schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sono elencate nella seguente tabella sia le reazioni avverse segnalate spontaneamente sia quelle osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi in base alla frequenza secondo 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	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione allergica (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita di 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	Starnuti
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	Comune	Febbre

relative alla sede di somministrazione		
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 di 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.

È 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 diminuzione 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. È difficile determinare se gli effetti a lungo termine siano stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento e la manipolazione del catetere.

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 di levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non si sono 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 sistemiche che si sviluppano a causa di un sovradosaggio o di una iniezione intravascolare accidentale, osservate con gli agenti anestetici locali a lunga durata d'azione, comprendono sia effetti sul sistema nervoso centrale che sul sistema cardiovascolare.

Effetti sul sistema nervoso centrale

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

Se non sono trattate immediatamente, le convulsioni, con conseguente ipossia e ipercapnia, unite alla 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 carico di liquidi e/o con l'impiego di vasopressori. Nel caso in cui si verificasse ipotensione, essa deve essere trattata con la somministrazione per via endovenosa di 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: N01B B10

La levobupivacaina è un anestetico ed un analgesico locale a lunga durata d'azione. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a dipendenza del voltaggio 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 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

utilizzando le stesse concentrazioni nominali, la 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

La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poiché l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione.

Distribuzione

Nelle sperimentazioni sull'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano sostanzialmente le stesse della bupivacaina.

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

Biotrasformazione

La 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 mostrato che le isoforme CYP3A4 e 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

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

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

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, la C_{max} di $1,4 \pm 0,2$ microgrammi/ml e l'AUC di 70 ± 27 microgrammi•min/ml.

Linearità

I valori medi di C_{max} e AUC (0 - 24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose in seguito a 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 microgrammi/ml e 3,56 microgrammi•ora/ml.

Insufficienza epatica e renale

Non ci sono dati rilevanti su pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di tossicità embrio-fetale nei ratti con livelli di esposizione sistemica nello stesso intervallo di dosi ottenute nella pratica clinica, è stato osservato un aumento dell'incidenza di dilatazione della pelvi renale, degli ureteri, dilatazione del ventricolo olfattivo e delle coste extra toraco-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

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La levobupivacaina può precipitare se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata ad iniezioni di sodio bicarbonato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.3.

6.3 Periodo di validità

Validità della confezione di vendita: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione in soluzione di sodio cloruro 0,9%:

è stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in condizioni d'uso sia per la levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per la levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta rispettivamente di 8,3 - 8,4 microgrammi/ml di clonidina, 50 microgrammi/ml di morfina e 2 microgrammi/ml di fentanil, conservati per 30 giorni sia a 2 - 8°C sia a 20 - 22°C. La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso è stata dimostrata sia per levobupivacaina 0,625 mg/ml sia per levobupivacaina 1,25 mg/ml con aggiunta di sufentanil alla concentrazione di 0,4 microgrammi/ml e conservati per 30 giorni a 2 - 8°C o per 7 giorni a 20 - 22°C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora il medicinale non dovesse essere utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni che devono essere osservate prima del suo uso rientrano nella sfera 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.

6.6 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Chirocaine è disponibile in due presentazioni:

- 100 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 100 ml protetta da un involucro d'alluminio.
- 200 ml di soluzione contenuti in una sacca flessibile di poliestere da 250 ml protetta da un involucro d'alluminio.

Ogni sacca in poliestere è dotata di una porta in PVC per la miscelazione ed una porta in PVC per la somministrazione.

Confezioni:

5 sacche con 100 ml di soluzione
5 sacche con 200 ml di soluzione
24 sacche con 100 ml di soluzione
12 sacche con 200 ml di soluzione
60 sacche con 100 ml di soluzione
32 sacche con 200 ml di soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione è esclusivamente per utilizzo epidurale monouso. Non utilizzare la soluzione a meno che non sia trasparente ed il contenitore intatto. Gettare via la soluzione non utilizzata.

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

Chirocaine 0.625 mg/ml e 1,25 mg/ml soluzione per infusione è contenuta in una sovrasacca flessibile di poliestere ed è protetta da un involucro di alluminio. All'interno della sacca flessibile di poliestere vi è un gradiente di umidità relativa tra lo spazio di testa della sacca della soluzione e lo spazio tra la sacca interna e la sovrasacca. A causa di questo fenomeno, in seguito all'apertura dell'involucro di alluminio si può osservare una piccola quantità di condensa o di gocce di acqua tra l'involucro di alluminio e la superficie della sacca. Ciò è considerato normale per questo prodotto. In linea con le istruzioni per l'impiego e la manipolazione del prodotto per i medicinali ad uso parenterale, la sacca flessibile di poliestere deve essere controllata per eventuali perdite durante la rimozione dall'involucro di alluminio. Nel caso in cui la perdita sia confermata, gettare la sacca flessibile di poliestere poiché la sterilità della soluzione può essere alterata.

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

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

8 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIROCAINE 1,25 mg/ml

5 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769430
24 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769442
60 sacche contenenti ognuna 100 ml di soluzione.	AIC N.: 034769455
5 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769467
12 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769479
32 sacche contenenti ognuna 200 ml di soluzione.	AIC N.: 034769481

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 agosto 2005

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chirocaine 5 mg/ml soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 10 ml contiene 50 mg.

Eccipienti con effetti noti: una fiala contiene 3,5 mg/ml di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Anestesia chirurgica

- maggiore, ad es., anestesia epidurale (compresa quella per il taglio cesareo), intratecale, blocco della conduzione nervosa periferica.

- minore, ad es. per infiltrazione locale, 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 durante il travaglio di parto.

Popolazione pediatrica

Analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico).

Non sono disponibili dati nella popolazione pediatrica di età inferiore a 6 mesi.

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.

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 più bassi. Laddove sia richiesta un'anestesia profonda o prolungata con blocco motorio consistente (blocco epidurale o peribulbare) possono essere utilizzate concentrazioni più elevate. 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 sezione 4.4).

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.

Dose massima

Il dosaggio massimo deve essere stabilito 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/ora.

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 durante il travaglio di parto, per infusione epidurale la dose non deve superare i 12,5 mg/ora.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, la dose massima raccomandata per l'analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico) è di 1,25 mg/kg/ 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 per 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 insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle dosi

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Anestesia chirurgica			
Bolo epidurale (lento) per intervento chirurgico ²			
-Adulti	5,0 - 7,5	10 - 20 ml (50 – 150 mg)	Da moderato a completo
Epidurale a iniezione lenta per taglio cesareo ³	5,0	15 - 30 ml (75 - 150 mg)	Da moderato a completo
Intratecale	5,0	3 ml (15 mg)	Da moderato a completo
Nervi periferici	2,5 - 5,0	1 - 40 ml (2,5 - 150 mg max)	Da moderato a completo
Blocco ileoinguinale/ileo- ipogastrico in bambini < 12 anni ⁴	2,5	0,5 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	Non applicabile
	5,0	0,25 ml/kg/lato (1,25 mg/kg/lato)	
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 dolore⁵			
Analgesia durante il travaglio di parto (bolo epidurale ⁶)	2,5	6 - 10 ml (15 - 25 mg)	Da minimo a moderato
Analgesia durante il travaglio di parto (infusione epidurale)	1,25 ⁷	4 – 10 ml/ora (5 - 12,5 mg/ora)	Da minimo a moderato
Dolore post-operatorio	1,25 ⁷	10 - 15 ml/ora (12,5 - 18,75 mg/ora)	Da minimo a moderato
	2,5 ⁷	5 - 7,5 ml/ora (12,5 - 18,75 mg/ora)	

- ¹ Levobupivacaina soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione è disponibile in soluzioni da 2,5 , 5,0 e 7,5 mg/ml.
- ² Somministrare nell'arco di 5 minuti (vedere anche il testo).
- ³ Somministrare nell'arco di 15 - 20 minuti.
- ⁴ Non sono disponibili dati nella popolazione pediatrica di età inferiore a 6 mesi.
- ⁵ 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 (ad es., 1,25 mg/ml).
- ⁶ L'intervallo minimo raccomandato tra un'iniezione e l'altra è di 15 minuti.
- ⁷ Per informazioni sulla diluizione, vedere 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 una nota ipersensibilità al principio attivo, 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 quella dovuta a shock cardiogeno o a 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 personale formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso, che possa verificarsi.

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

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati con una infusione intra-articolare continua di anestetici locali nel periodo post-operatorio. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori coinvolti e dell'inconsistenza nella letteratura scientifica sul meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per la levobupivacaina.

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 si considera 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 a 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, 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 conseguenze 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) venga 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 negativa non protegge dal rischio di un'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 si sommano.

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 dovrebbe 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 dovrebbe 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 anestesilogiche, 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 con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza 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 3,5 mg/ml di sodio nella soluzione della sacca o della fiala e 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, come ad es. il chetoconazolo, e dagli inibitori CYP1A2, come le metilxantine.

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

Non sono stati ancora completati studi clinici 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

Non è noto se la levobupivacaina ed i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano.

Come si verifica per la bupivacaina, è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità di levobupivacaina, di conseguenza, l'allattamento può essere possibile dopo l'anestesia locale.

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

La levobupivacaina può compromettere fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare veicoli o utilizzare 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 medicinale più comunemente riportate sono ipotensione, nausea, anemia, vomito, capogiri, mal di testa, febbre, dolore da procedura, mal di schiena e sindrome da sofferenza fetale relativa all'uso del medicinale in ostetricia (vedere la tabella sotto riportata).

Sono elencate nella seguente tabella sia le reazioni avverse segnalate spontaneamente sia quelle osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi in base alla frequenza secondo 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 ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione allergica (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni
	Non nota	Perdita di coscienza
	Non nota	Sonnolenza

	Non nota Non nota Non nota Non nota	Sincope Parestesia Paraplegia Paralisi ¹
Patologie dell'occhio	Non nota Non nota Non nota Non nota	Visione offuscata Ptosi ² Miosi ² Enoftalmo ²
Patologie cardiache	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Blocco atrioventricolare Arresto cardiaco Tachiaritmia ventricolare Tachicardia Bradycardia
Patologie vascolari	Molto comune Non nota	Ipotensione Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota Non nota Non nota Non nota	Arresto respiratorio Edema laringeo Apnea Starnuti
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune Non nota Non nota	Nausea Vomito Ipoestesia orale Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Angioedema Orticaria Prurito Iperidrosi Anidrosi ² Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Non nota Non nota	Mal di schiena Spasmi muscolari 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.

È 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. È difficile determinare se gli effetti a lungo termine siano stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento e la manipolazione del catetere. 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 di 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 di 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 sistemiche che si sviluppano a causa di un sovradosaggio o di una iniezione intravascolare accidentale, osservate con gli agenti anestetici locali ad azione prolungata, comprendono sia effetti sul sistema nervoso centrale che sul sistema cardiovascolare.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a seconda delle necessità. Queste due sostanze deprimono anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può, quindi, indurre apnea. È 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 carico di liquidi 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 N01B B10

La levobupivacaina è un anestetico e un analgesico locale a lunga durata di azione. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio a dipendenza 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 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 dimostrato di essere equipotente rispetto alla bupivacaina.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poiché l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione. 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.

Distribuzione

Nelle sperimentazioni sull'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina.

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

Biotrasformazione

La 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 mostrato che le isoforme CYP3A4 e 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

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

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

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

Linearità

I valori medi di C_{max} e AUC (0 - 24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose in seguito a 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 microgrammi/ml e 3,56 microgrammi•h/ml.

Insufficienza epatica e renale

Non ci sono dati rilevanti su pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

La levobupivacaina non è risultata genotossica in una serie di test standard per la mutagenicità e clastogenicità. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline; non deve essere diluita o co-somministrata in iniezioni di sodio bicarbonato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità della confezione di vendita: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%: è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso per 7 giorni a 20 - 22°C. La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso con clonidina, morfina o fentanil è stata dimostrata per 40 ore a 20 - 22°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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiale in polipropilene: le fiale in polipropilene non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Chirocaine è disponibile in due presentazioni;

Fiala di polipropilene da 10 ml, in confezioni da 5, 10 e 20 unità

Fiala di polipropilene da 10 ml, in blister sterile in confezioni da 5, 10 e 20 unità

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni fiala deve essere utilizzata una sola volta. Gettare la soluzione non utilizzata.

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

Deve essere scelto un blister sterile quando è richiesta una fiala con la superficie sterile. La superficie della fiala non è sterile se il blister 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 microgrammi/ml, morfina 0,05 mg/ml e fentanil 4 microgrammi/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

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

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

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

5 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769190
10 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769202
20 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769214
5 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769226
10 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769238
20 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769240

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2000

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chirocaine 7,5 mg/ml soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 7,5 mg di levobupivacaina come levobupivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 10 ml contiene 75 mg.

Eccipienti con effetti non noti: una fiala contiene 3,5 mg/ml di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Anestesia chirurgica

- Maggiore, ad es., anestesia epidurale, intratecale, blocco della conduzione nervosa periferica.
- Minore, ad es. per infiltrazione locale, 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.

Popolazione pediatrica

Analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico).

Non sono disponibili dati nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 mesi.

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.

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 più bassi. Laddove sia richiesta un'anestesia profonda o prolungata con blocco motorio consistente (blocco epidurale o peribulbare), possono essere utilizzate concentrazioni più elevate. 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 paragrafo 4.4).

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.

Dose massima

Il dosaggio massimo deve essere stabilito 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/ora.

Chirurgia ostetrica

Per le procedure ostetriche (incluso 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 durante il travaglio di parto per infusione epidurale la dose non deve superare i 12,5 mg/ora.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, la dose massima raccomandata per l'analgesia (blocco ileoinguinale/ileoipogastrico) è di 1,25 mg/kg/ 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 per 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 insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle dosi

	Concentrazione (mg/ml) ¹	Dose	Blocco motorio
Anestesia chirurgica Bolo epidurale (lento) per intervento chirurgico ² -Adulti	5,0 - 7,5	10 - 20 ml (50 – 150 mg)	Da moderato a completo
Epidurale a iniezione lenta per taglio cesareo ³	5,0	15 - 30 ml (75 - 150 mg)	Da moderato a completo
Intratecale	5,0	3 ml (15 mg)	Da moderato a completo
Nervi periferici	2,5 - 5,0	1 - 40 ml (2,5 - 150 mg max)	Da moderato a completo
Blocchi ileoinguinale/ileo- ipogastrico in bambini < 12 anni ⁴	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
Oftalmico (blocco peribulbare) Infiltrazione locale - Adulti	7,5 2,5	5 - 15 ml (37,5 - 112,5 mg) 1 - 60 ml (2,5 - 150 mg max)	Da moderato a completo Non applicabile
Trattamento del dolore ⁵ Analgesia durante il travaglio di parto (bolo epidurale ⁶)	2,5	6 - 10 ml (15 - 25 mg)	Da minimo a moderato
Analgesia durante il travaglio di parto (infusione epidurale)	1,25 ⁷	4 - 10 ml/ora (5 - 12,5 mg/ora)	Da minimo a moderato
Dolore post-operatorio	1,25 ⁷ 2,5 ⁷	10 - 15 ml/ora (12,5 - 18,75 mg/ora) 5 - 7,5 ml/ora (12,5 - 18,75 mg/ora)	Da minimo a moderato

- ⁸ Levobupivacaina soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione è disponibile in soluzioni da 2,5 , 5,0 e 7,5 mg/ml.
- ⁹ Somministrare nell'arco di 5 minuti (vedere anche il testo).
- ¹⁰ Somministrare nell'arco di 15 - 20 minuti.
- ¹¹ Non sono disponibili dati nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 6 mesi.
- ¹² 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 (ad es., 1,25 mg/ml).
- ¹³ L'intervallo minimo raccomandato tra un'iniezione e l'altra è di 15 minuti.
- ¹⁴ Per informazioni sulla diluizione, vedere 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 una nota ipersensibilità al principio attivo, 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 quella dovuta a shock cardiogeno o a 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 cardi tossici (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 personale formato e con esperienza riguardo le tecniche anestesilogiche richieste e capace di diagnosticare e trattare ogni eventuale effetto avverso che possa verificarsi.

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

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

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti trattati con una infusione intra-articolare continua di anestetici locali nel periodo post-operatorio. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori coinvolti e dell'inconsistenza nella letteratura scientifica sul meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intra-articolare continua non è un'indicazione approvata per la levobupivacaina.

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 si considera 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 ad 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, 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 conseguenze 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) venga 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 negativa non protegge dal rischio di un'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 si sommano.

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 dovrebbe 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 dovrebbe 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 con patologie acute (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza 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 3,5 mg/ml di sodio nella soluzione della sacca o della fiala e 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, come ad es. il chetoconazolo, e dagli inibitori CYP1A2, come le metilxantine.

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

Non sono stati ancora completati studi clinici 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

Non è noto se la levobupivacaina o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano.

Come si verifica per la bupivacaina, è probabile che siano escrete nel latte materno scarse quantità di levobupivacaina, di conseguenza l'allattamento può essere possibile dopo l'anestesia locale.

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

La levobupivacaina può compromettere fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari finché non scompaiono gli effetti dell'anestesia e quelli immediati dell'intervento chirurgico.

4.8 Effetti indesiderati

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

Sono elencate nella seguente tabella sia le reazioni avverse segnalate spontaneamente sia quelle osservate negli studi clinici. Le reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi in base alla frequenza secondo 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 ed organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione allergica (in casi gravi shock anafilattico)
	Non nota	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri
	Comune	Mal di testa
	Non nota	Convulsioni

	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Perdita di coscienza Sonnolenza Sincope Parestesia Paraplegia Paralisi ¹
Patologie dell'occhio	Non nota Non nota Non nota Non nota	Visione offuscata Ptosi ² Miosi ² Enoftalmo ²
Patologie cardiache	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Blocco atrioventricolare Arresto cardiaco Tachiaritmia ventricolare Tachicardia Bradycardia
Patologie vascolari	Molto comune Non nota	Ipotensione Vampate ²
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota Non nota Non nota Non nota	Arresto respiratorio Edema laringeo Apnea Starnuti
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune Non nota Non nota	Nausea Vomito Ipoestesia orale Perdita di controllo dello sfintere ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota	Angioedema Orticaria Prurito Iperidrosi Anidrosi ² Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune Non nota Non nota	Mal di schiena Spasmi muscolari 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 Non nota	Diminuzione della gittata cardiaca Variazioni nell'elettrocardiogramma
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Dolore da procedura

¹ Questo può essere un segno o sintomo di 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.

È 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. È difficile determinare se gli effetti a lungo termine siano stati il risultato di tossicità ai medicinali o traumi non riconosciuti durante l'intervento chirurgico o di altri fattori meccanici, come l'inserimento e la manipolazione del catetere.

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 di levobupivacaina. Questi eventi sono stati più gravi ed in alcuni casi non si sono 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 sistemiche che si sviluppano a causa di un sovradosaggio o di una iniezione intravascolare accidentale, osservate con gli agenti anestetici locali ad azione prolungata, comprendono sia effetti sul sistema nervoso centrale che sul sistema cardiovascolare.

Effetti sul sistema nervoso centrale

Le convulsioni devono essere subito trattate con tiopentale o diazepam per via endovenosa in dosi adeguate a seconda delle necessità. Queste due sostanze deprimono anche il sistema nervoso centrale e le funzioni cardiaca e respiratoria. Il loro uso può, quindi, indurre apnea. È 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 carico di liquidi 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 N01B B10

La levobupivacaina è un anestetico e un analgesico locale a lunga durata di azione. Blocca la conduzione nervosa dei nervi sensitivi e motori, interagendo prevalentemente con i canali del sodio 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 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

La concentrazione plasmatica della levobupivacaina in seguito a somministrazione terapeutica dipende dalla dose e, poiché l'assorbimento dal sito di somministrazione è influenzato dalla vascolarizzazione del tessuto, dalla via di somministrazione. 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.

Distribuzione

Nelle sperimentazioni sull'uomo, le cinetiche di distribuzione della levobupivacaina in seguito a somministrazione per via endovenosa risultano essenzialmente le stesse della bupivacaina.

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

Biotrasformazione

La 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 mostrato che le isoforme CYP3A4 e 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

A seguito di somministrazione endovenosa, il recupero della levobupivacaina è stato quantitativo con una media totale di levobupivacaina nelle 48 ore pari al 95% di cui il 71% recuperato nelle urine e il 24% nelle feci. La clearance plasmatica totale media e l'emivita terminale di levobupivacaina dopo infusione endovenosa sono state rispettivamente 39 l/ora e 1,3 ore.

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

Linearità

I valori medi di C_{max} e AUC (0 - 24 ore) di levobupivacaina sono stati approssimativamente proporzionali alla dose in seguito a 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 microgrammi/ml e 3,56 microgrammi•h/ml.

Insufficienza epatica e renale

Non ci sono dati rilevanti su pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

La levobupivacaina non è risultata genotossica in una serie di test standard per la mutagenicità e clastogenicità. Non sono stati condotti test di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È possibile che la levobupivacaina precipiti se diluita con soluzioni alcaline e non deve essere diluita o co-somministrata in iniezioni di sodio bicarbonato. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità della confezione di vendita: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente.

Validità dopo la diluizione in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%: è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso per 7 giorni a 20 - 22°C. La stabilità chimico-fisica in condizioni d'uso con clonidina, morfina o fentanil è stata dimostrata per 40 ore a 20 - 22°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, in caso contrario i tempi di conservazione in condizioni d'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiale in polipropilene: le fiale in polipropilene non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Chirocaine è disponibile in due presentazioni:

Fiala di polipropilene da 10 ml, in confezioni da 5, 10 e 20 unità
Fiala di polipropilene da 10 ml, in blister sterile in confezioni da 5, 10 e 20 unità

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni fiala deve essere utilizzata una sola volta. Gettare la soluzione non utilizzata.

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

Deve essere scelto un blister sterile quando è richiesta una fiala con la superficie sterile. La superficie della fiala non è sterile se il blister 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 microgrammi/ml, morfina 0,05 mg/ml e fentanil 4 microgrammi/ml hanno dimostrato compatibilità con levobupivacaina in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %).

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

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 snc, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

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

5 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769315
10 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769327
20 fiale in polipropilene da 10 ml	AIC n. 034769339
5 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769341
10 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769354
20 fiale in polipropilene sterile da 10 ml	AIC n. 034769366

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2000

Data del rinnovo più recente: 08 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO