

## MENTIONS OBLIGATOIRES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOBUPIVACAINE KABI 1,25 mg/ml, solution pour perfusion

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 1,25 mg de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne.

Une poche de 100 ml contient 125 mg de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 3,6 mg de sodium par ml ce qui équivaut à 0,18 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

### FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution incolore, limpide.

pH 4,0 à 6,0.

Osmolarité : 271 – 332 mOsmol/L.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

##### **Adultes**

Traitement de la douleur :

- perfusion péridurale continue pour le traitement des douleurs post-opératoires ou de l'accouchement.

#### Posologie et mode d'administration

La lévobupivacaïne devra être administrée uniquement par, ou sous la responsabilité d'un médecin ayant l'expérience nécessaire.

##### **Posologie**

Type de bloc	Concentration	Débit de perfusion par heure	
	mg/ml	ml	mg
Perfusion continue : traitement des douleurs post-opératoires	1,25	10 - 15	12,5 - 18,75
Péridurale lombaire (douleurs de l'accouchement)	1,25	4 - 10	5 - 12,5

Les données de sécurité d'un traitement par lévobupivacaïne pendant une période excédant 24 heures sont limitées. Afin de minimiser le risque de complications neurologiques sévères, il est recommandé de surveiller étroitement le patient et la durée d'administration de lévobupivacaïne (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

##### **Dose maximale**

La dose maximale dépend de la taille et de l'état clinique du patient. La dose maximale recommandée sur une période de 24 h est de 400 mg.

Pour le traitement des douleurs post-opératoires, la dose ne doit pas dépasser 18,75 mg/heure, cependant la dose cumulée sur une période de 24 h ne doit pas dépasser 400 mg. Pour l'analgésie obstétricale par perfusion péridurale, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

### **Population pédiatrique**

L'efficacité et la tolérance de la lévobupivacaïne pour le traitement de la douleur chez l'enfant n'ont pas été établies.

### **Populations particulières**

Chez les patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë, les doses de lévobupivacaïne devront être réduites en fonction de leur état clinique.

Dans la prise en charge des douleurs post-opératoires, les doses administrées au cours de la chirurgie doivent être prises en compte.

Il n'y a pas de données pertinentes chez le patient insuffisant hépatique (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

### **Mode d'administration**

LEVOBUPIVACAINE KABI 1,25 mg/ml, solution pour perfusion est à utiliser par voie péridurale uniquement. Elle ne doit pas être utilisée pour une administration intraveineuse.

Une aspiration soigneuse avant l'injection est recommandée dans le but de prévenir toute injection intravasculaire. Si des symptômes de toxicité apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

### **Contre-indications**

Les contre-indications générales liées à l'anesthésie locorégionale, quel que soit l'anesthésique local utilisé, doivent être prises en compte.

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la lévobupivacaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients listés à la rubrique « Liste des excipients » (voir rubrique « Effets indésirables »).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'anesthésie locorégionale intraveineuse (Bloc de Bier).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Toutes les techniques d'anesthésie locorégionale avec la lévobupivacaïne doivent être réalisées dans des locaux bien équipés, par un personnel formé et expérimenté dans les techniques d'anesthésie locorégionale, capable de diagnostiquer et de traiter les éventuels effets indésirables pouvant survenir.

La lévobupivacaïne peut provoquer des réactions allergiques aiguës, des effets cardiovasculaires et des lésions neurologiques (voir rubrique « Effets indésirables »).

Chez les patients ayant une maladie du système nerveux central, l'introduction d'anesthésiques locaux par voie péridurale dans le système nerveux central peut potentiellement exacerber cette maladie. Par conséquent, une évaluation clinique doit être réalisée lorsqu'une anesthésie péridurale est envisagée chez ce type de patients.

### **Anesthésie péridurale**

Lors de l'administration péridurale de lévobupivacaïne, les solutions concentrées (0,5 % - 0,75%) doivent être administrées à doses croissantes de 3 à 5 ml avec des intervalles entre les doses suffisants pour permettre de détecter des signes de toxicité liés à une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle. Des cas sévères de bradycardie, d'hypotension et de dépression respiratoire avec arrêt cardiaque (dont certains ont été fatals) ont été rapportés avec des anesthésiques locaux, incluant la

lévobupivacaïne. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, par exemple lors d'un bloc péridural, il est recommandé d'administrer une dose test de 3 à 5 ml avec de la lidocaïne adrénalinée. Une injection intravasculaire accidentelle peut être identifiée par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie. Des aspirations à l'aide d'une seringue doivent être réalisées avant et pendant chaque injection supplémentaire dans les techniques par cathéter en continu (intermittent). Une injection intravasculaire est toujours possible même si les aspirations de sang sont négatives. Au cours de l'anesthésie péridurale, il est recommandé d'administrer une dose test initiale et de surveiller les effets avant d'administrer la dose thérapeutique.

L'anesthésie péridurale peut provoquer une hypotension et une bradycardie quel que soit l'anesthésique local utilisé. Tous les patients doivent disposer d'une voie d'abord intraveineuse. Un équipement de réanimation ainsi qu'un personnel qualifié doivent être disponibles, de même que des solutés de remplissage, des vasopresseurs, des anesthésiques ayant des propriétés anticonvulsivantes, des myorelaxants et de l'atropine (voir rubrique « Surdosage »).

### **Analgésie péridurale**

Il a été observé après commercialisation des cas de syndrome de la queue de cheval et des événements indiquant une neurotoxicité transitoire associés à l'administration de lévobupivacaïne pendant 24 heures ou plus lors d'une analgésie péridurale (voir rubrique « Effets indésirables »). Ces effets ont été plus sévères et ont conduit dans certains cas à des séquelles permanentes lorsque la lévobupivacaïne était administrée pendant plus de 24 heures. Par conséquent, la perfusion de lévobupivacaïne sur une période dépassant 24 heures doit être soigneusement évaluée et ne doit être utilisée que si le bénéfice pour le patient est clairement supérieur au risque.

Il est primordial d'effectuer une aspiration du sang ou du liquide céphalo-rachidien (le cas échéant) avant l'injection de tout anesthésique local, qu'il s'agisse de la dose initiale ou des doses suivantes, afin d'éviter une injection intravasculaire ou intrathécale. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou intrathécale. La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide car les effets toxiques de ces médicaments sont additifs.

### **Chondrolyse**

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez les patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaïne. La majorité des cas de chondrolyse rapportés ont concerné l'articulation de l'épaule. Du fait de nombreux facteurs et des incohérences dans la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, la causalité n'a pas été établie. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication pour la lévobupivacaïne.

### **Populations particulières**

Patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë : la lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Insuffisance hépatique : la lévobupivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'une réduction du débit sanguin hépatique comme chez les patients alcooliques ou cirrhotiques (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne. Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études cliniques, il est possible que le métabolisme de la lévobupivacaïne soit altéré par les inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole et les inhibiteurs du CYP1A2 comme les méthylxanthines.

La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des antiarythmiques ayant une activité anesthésique locale (par exemple : méxilétine ou antiarythmiques de classe III), car leurs effets toxiques peuvent être additifs.

Il n'a pas été réalisé d'études cliniques évaluant l'association de lévobupivacaïne et d'adrénaline.

### **Fertilité, grossesse et allaitement**

## **Grossesse**

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique. En se basant sur l'expérience acquise avec la bupivacaïne, il est possible qu'une bradycardie fœtale survienne après un bloc paracervical (voir rubrique « Contre-indications »).

Pour la lévobupivacaïne, il n'y a pas de données cliniques sur les grossesses exposées au premier trimestre. Les études conduites chez l'animal, au cours desquelles l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont révélé une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Les conséquences dans l'espèce humaine ne sont pas connues. Par conséquent, la lévobupivacaïne ne doit pas être utilisée en début de grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Toutefois, à ce jour, les données cliniques relatives à l'utilisation de la bupivacaïne en chirurgie obstétricale (au terme de la grossesse ou pour l'accouchement) sont nombreuses et n'ont pas mis en évidence de fœtotoxicité.

## **Allaitement**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de la lévobupivacaïne et de ses métabolites dans le lait maternel humain. Comme pour la bupivacaïne, il est probable que la lévobupivacaïne soit faiblement excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est possible après une anesthésie locale.

## **Fertilité**

Les données permettant d'évaluer l'impact de la lévobupivacaïne sur la fertilité sont absentes ou très limitées.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La lévobupivacaïne peut avoir une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machine jusqu'à disparition totale des effets de l'anesthésie et des effets immédiats de la chirurgie.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables observés avec la lévobupivacaïne sont comparables à ceux connus pour la classe de médicaments à laquelle il appartient.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : hypotension, nausées, anémie, vomissements, étourdissements, céphalées, fièvre, douleur liée à la procédure, douleur dorsale et détresse fœtale en utilisation obstétrique (voir tableau ci-dessous).

Les effets indésirables rapportés spontanément ou observés au cours d'essais cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont présentés par fréquence, selon la convention suivante : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de système-organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Très fréquent	Anémie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Fréquence indéterminée	Réactions allergiques (dans des cas graves choc anaphylactique)
	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Étourdissements
	Fréquent	Céphalées
	Fréquence indéterminée	Convulsions
	Fréquence indéterminée	Perte de conscience

	Fréquence indéterminée	Somnolence
	Fréquence indéterminée	Syncope
	Fréquence indéterminée	Paresthésie
	Fréquence indéterminée	Paraplégie
	Fréquence indéterminée	Paralyse <sup>1</sup>
<b>Affections oculaires</b>	Fréquence indéterminée	Vision trouble
	Fréquence indéterminée	Ptose <sup>2</sup>
	Fréquence indéterminée	Myosis <sup>2</sup>
	Fréquence indéterminée	Enophtalmie <sup>2</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire
	Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque
	Fréquence indéterminée	Tachyarythmie ventriculaire
	Fréquence indéterminée	Tachycardie
	Fréquence indéterminée	Bradycardie
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Hypotension
	Fréquence indéterminée	Vasodilatation <sup>2</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquence indéterminée	Arrêt respiratoire
	Fréquence indéterminée	Œdème laryngé
	Fréquence indéterminée	Apnée
	Fréquence indéterminée	Eternuements
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquence indéterminée	Hypoesthésie orale
		Perte de contrôle sphinctérien <sup>1</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquence indéterminée	Angœdème
	Fréquence indéterminée	Urticaire
	Fréquence indéterminée	Prurit
	Fréquence indéterminée	Hyperhidrose
	Fréquence indéterminée	Anhidrose <sup>2</sup>
	Fréquence indéterminée	Erythème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	Douleurs dorsales
	Fréquence indéterminée	Contractions musculaires
	Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquence indéterminée	Dysfonctionnement vésical <sup>1</sup>
<b>Affections gravidiques puerpérales et périnatales</b>	Fréquent	Détresse fœtale

<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Fréquence indéterminée	Priapisme <sup>1</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Fièvre
<b>Investigations</b>	Fréquence indéterminée	Diminution du débit cardiaque
	Fréquence indéterminée	Modifications de l'ECG
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Fréquent	Douleur liée à la procédure

<sup>1</sup> Peut être un signe ou symptôme d'un syndrome de la queue de cheval (voir ci-dessous texte complémentaire de la rubrique « Effets indésirables »).

<sup>2</sup> Peut être un signe ou symptôme d'un syndrome de Horner transitoire (voir ci-dessous texte complémentaire de la rubrique « Effets indésirables »).

Les effets indésirables sont rares avec les anesthésiques locaux à liaison amide, mais ils peuvent survenir suite à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle et peuvent être graves.

Une sensibilité croisée au sein du groupe des anesthésiques locaux à liaison amide a été rapportée (voir rubrique « Contre-indications »).

Une injection intrathécale accidentelle d'anesthésiques locaux peut entraîner une anesthésie rachidienne haute.

Les effets cardiovasculaires sont liés à la dépression de la conduction cardiaque, à une réduction de l'excitabilité et de la contractibilité du myocarde. Généralement, ces symptômes sont précédés par des signes majeurs de toxicité neurologique (c'est-à-dire des convulsions) mais, dans de rares cas, l'arrêt cardiaque peut se produire sans prodromes neurologiques.

Les lésions neurologiques sont rares mais bien connues comme conséquence de l'anesthésie loco-régionale, particulièrement l'anesthésie péridurale et rachidienne. Elles peuvent être dues à une lésion directe de la moelle épinière ou des nerfs rachidiens, au syndrome de l'artère spinale antérieure, à l'injection d'une substance irritante ou d'une solution non stérile. Ces lésions sont rarement permanentes.

Des cas de faiblesse prolongée ou de troubles sensoriels, dont certains ont pu être permanents, ont été rapportés en association avec l'administration de lévobupivacaïne. Il est difficile de déterminer si les effets à long terme ont été dus à une toxicité du médicament ou à un traumatisme non détecté pendant l'intervention chirurgicale ou à d'autres facteurs mécaniques, tels que l'insertion et la manipulation d'un cathéter.

Des cas de syndrome de la queue de cheval ou de signes ou symptômes de lésion potentielle de la base de la moelle épinière ou des racines des nerfs rachidiens (incluant paresthésie, faiblesse ou paralysie des membres inférieurs, incontinence fécale et/ou urinaire et priapisme) associés à l'administration de lévobupivacaïne ont été rapportés. Ces effets ont été plus graves et dans certains cas non réversibles lorsque la lévobupivacaïne a été administrée pendant plus de 24 heures (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Cependant, il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont dus à un effet de la lévobupivacaïne, à un traumatisme mécanique de la moelle épinière ou des racines nerveuses rachidiennes, ou à une collection de sang à la base du rachis.

Des cas de syndrome de Horner transitoire (ptose, myosis, énoptalmie, sudation et/ou vasodilatation unilatérale) ont été rapportés en association avec l'utilisation d'anesthésiques locorégionaux incluant la lévobupivacaïne. Cet événement se résout après l'arrêt du traitement.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## Surdosage

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des réactions toxiques immédiates. En cas de surdosage, le pic de concentration plasmatique peut n'être atteint qu'après un délai de 2 heures suivant l'administration, en fonction du site d'injection, les signes de toxicité pouvant donc apparaître de façon retardée. Les effets du médicament peuvent être prolongés.

Les effets indésirables systémiques liés à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle décrits avec les anesthésiques locaux de longue durée d'action, affectent à la fois le système cardiovasculaire et le SNC.

### Effets sur le SNC

Les convulsions seront traitées immédiatement par administration IV de thiopental ou de diazépam à la dose requise. Le thiopental et le diazépam possèdent également un effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que sur les fonctions respiratoire et cardiaque. Leur utilisation peut donc entraîner une apnée. Les agents provoquant un bloc neuro-musculaire ne pourront être utilisés que si le clinicien est capable d'effectuer une intubation trachéale et de prendre en charge un patient totalement paralysé.

Si elles ne sont pas traitées rapidement, les convulsions, l'hypoxie et l'hypercapnie qui s'en suivent ainsi que la dépression myocardique liée aux effets cardiaques de l'anesthésique local, peuvent provoquer une arythmie, une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque.

### Effets cardiovasculaires

L'hypotension peut être évitée ou limitée par des mesures préventives telles que le remplissage vasculaire et/ou l'utilisation de vasopresseurs. Si une hypotension survient, elle sera prise en charge par administration intraveineuse d'un soluté cristalloïde ou colloïde et/ou par administration de doses croissantes de vasopresseur tel que l'éphédrine (5-10 mg). Tout facteur associé d'hypotension devra être rapidement pris en charge.

En cas de survenue d'une bradycardie sévère, un traitement par atropine (0,3 à 1 mg) assure en général le retour du rythme cardiaque à un niveau acceptable.

Une arythmie cardiaque sera prise en charge de façon appropriée et une fibrillation ventriculaire sera traitée par cardioversion.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amide, code ATC N01B B10.**

La lévobupivacaïne est un anesthésique local et un analgésique de longue durée d'action. Elle bloque la conduction des nerfs sensitifs et moteurs principalement par action sur les canaux sodiques de la membrane cellulaire, mais aussi en bloquant les canaux potassiques et calciques. De plus, la lévobupivacaïne interfère sur la transmission et la conduction de l'influx nerveux vers d'autres organes, ce qui peut donner lieu à des effets indésirables au niveau du système cardiovasculaire et du SNC.

La dose de lévobupivacaïne est exprimée sous forme de base alors que la dose de bupivacaïne racémique est exprimée sous forme de chlorhydrate. Par comparaison avec la bupivacaïne, les solutions de lévobupivacaïne contiennent environ 13% de plus de substance active. Dans les études cliniques, aux mêmes concentrations nominales, l'effet clinique de la lévobupivacaïne est similaire à celui de la bupivacaïne.

Dans une étude de pharmacologie clinique sur le nerf cubital, la lévobupivacaïne a eu une puissance égale à celle de la bupivacaïne.

Les données de sécurité concernant l'administration de lévobupivacaïne pendant des périodes excédant 24 heures sont limitées.

### Propriétés pharmacocinétiques

## **Absorption**

Chez l'Homme, la distribution de la lévobupivacaïne, après administration IV, est essentiellement similaire à celle de la bupivacaïne. La concentration plasmatique de lévobupivacaïne après administration à dose thérapeutique dépend de la dose et de la voie d'administration; l'absorption à partir du site d'administration dépend de la vascularisation tissulaire.

Après administration de 40 mg de lévobupivacaïne par voie intraveineuse, la demi-vie moyenne était d'environ  $80 \pm 22$  minutes, la  $C_{max}$  de  $1,4 \pm 0,2$  µg/ml et l'ASC de  $70 \pm 27$  µg.min/ml.

La  $C_{max}$  moyenne et l'ASC (0-24 h) étaient approximativement proportionnelles à la dose après administration péridurale de 75 mg (0,5%) et 112,5 mg (0,75%) et après administration de 1 mg/kg (0,25%) et 2 mg/kg (0,5%) pour un bloc du plexus brachial. Après administration péridurale de 112,5 mg (0,75%), les valeurs de la  $C_{max}$  moyenne et de l'ASC étaient de 0,58 µg/ml et 3,56 µg.h/ml respectivement.

## **Distribution**

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme a été étudiée *in vitro* et a été évaluée à plus de 97% pour des concentrations allant de 0,1 à 1,0 µg/ml.

Le volume de distribution après administration intraveineuse était de 67 litres.

## **Biotransformation**

Il n'y pas de données pertinentes chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La lévobupivacaïne subit une importante métabolisation et il n'est pas retrouvé de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines ou les fèces. La 3-hydroxylévobupivacaïne, métabolite principal de la lévobupivacaïne, est excrétée dans les urines sous forme de glucurono et sulfo - conjugués. Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne en desbutyl-lévobupivacaïne et en 3-hydroxylévobupivacaïne respectivement. Ces études indiquent que le métabolisme de la lévobupivacaïne est essentiellement similaire à celui de la bupivacaïne.

Il n'existe aucune preuve de racémisation *in vivo* de la lévobupivacaïne.

## **Élimination**

Il n'y pas de données chez l'insuffisant rénal. La lévobupivacaïne est très fortement métabolisée et il n'y a pas d'excrétion de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines.

La clairance plasmatique totale moyenne et la demi-vie terminale de la lévobupivacaïne étaient de 39 litres/heure et de 1,3 heures respectivement.

Après administration intraveineuse, l'élimination de la lévobupivacaïne est quantitativement importante, avec une quantité totale moyenne d'environ 95% retrouvés dans les urines (71%) et les fèces (24%) en 48 heures.

## **Données de sécurité préclinique**

Dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez le rat, au cours de laquelle l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, des cas de dilatation des bassinets rénaux, de dilatation des uretères, de dilatation des ventricules olfactifs et de côtes extra-thoracolombaires ont été observés avec une fréquence accrue. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée.

La lévobupivacaïne ne s'est pas montrée génotoxique lors d'une série de tests standards évaluant le pouvoir mutagène et clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

### **Incompatibilités**



La lévobupivacaïne peut précipiter si elle est diluée dans des solutions alcalines ; elle ne doit être ni diluée ni co-administrée avec du bicarbonate de sodium.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Durée de conservation ».

### **Durée de conservation**

2 ans.

Après première ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion de lévobupivacaïne a été démontrée :

- avec le chlorhydrate de clonidine à 8,4 µg/ml, le sulfate de morphine à 50 µg/ml et le citrate de fentanyl à 2 à 4 µg/ml pendant 30 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C ou entre 20°C et 25°C,
- avec du sufentanil ajouté à la concentration de 0,4µg/ml pendant 30 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C ou 7 jours à une température comprise entre 20°C et 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que le mélange n'ait été préparé dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

### **Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution et première ouverture, voir la rubrique « Durée de conservation ».

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

100 ml en poche (polyoléfine) avec suremballage transparent. Boîtes de 5.

Chaque poche en polyoléfine possède un site d'administration (port de perfusion) et un site de mélange (port d'injection) en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

A usage unique par voie péridurale.

Toute solution non utilisée doit être jetée.

Ne pas utiliser si le conditionnement extérieur est endommagé.

La solution/dilution doit être vérifiée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule visible seront utilisées.

Il a été montré que la clonidine à 8,4 µg/ml, la morphine à 0,05 mg/ml, le fentanyl à 2 – 4 µg/ml et le sufentanil à 0,4 µg/ml sont compatibles avec la lévobupivacaïne dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

Pour les durées de conservation, se reporter à la rubrique « Durée de conservation ».

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5 PLACE DU MARIVEL  
92316 SEVRES CEDEX

### **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

34009 586 926 3 5: 100 ml en poche (polyoléfine). Boîte de 5.  
Liste I. Réservé à l'usage hospitalier.  
Agréé aux collectivités.

**DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

**20/04/2015 / 26/04/2024**

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**26/04/2024**

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.