

## 開洛凱因注射劑 2.5 公絲/公撮

Chirocaine® 2.5 mg/ml Solution for Injection

衛署藥輸字第 023928 號

## 開洛凱因注射劑 5.0 公絲/公撮

Chirocaine® 5.0 mg/ml Solution for Injection

衛署藥輸字第 023965 號

## 開洛凱因注射劑 7.5 公絲/公撮

Chirocaine® 7.5 mg/ml Solution for Injection

衛署藥輸字第 023929 號

### Levobupivacaine 注射劑

本藥限由醫師使用

商品名

Chirocaine

產品說明

Levobupivacaine 注射劑含有單一的 bupivacaine hydrochloride 鏡像異構物，其化學名為 (S)-1-butyl-2-piperidylformo-2', 6'-xylidide hydrochloride，其化學結構與藥理作用屬於胺基醯胺 (amino amide) 類局部麻醉劑。

Levobupivacaine hydrochloride 即 bupivacaine 的 S 鏡像異構物，為白色結晶粉末，分子式為  $C_{19}H_{28}N_2O \cdot HCl$ ，分子量為 324.9。

於 20°C 時，levobupivacaine hydrochloride 的水中溶解度約為每公撮 100 公絲，分佈係數 (oleyl alcohol/water) 為 1624，pKa 為 8.09。Levobupivacaine hydrochloride 之 pKa 與 bupivacaine hydrochloride 相同，分佈係數亦與 bupivacaine hydrochloride (為 1565) 非常相近。

Levobupivacaine 為一無菌、無熱原、無色溶液 (酸鹼值為 4.0-6.5)，含有相當於 2.5 公絲/公撮、5.0 公絲/公撮及 7.5 公絲/公撮 levobupivacaine 的 levobupivacaine hydrochloride，用以調整等張性的氯化鈉及注射用水。氫氧化鈉及/或鹽酸可被添加用來調整酸鹼值。

Levobupivacaine 不含防腐劑，為一 10 公撮單一劑量包裝之安瓶。

### 適應症

成人-手術麻醉、疼痛控制

兒童-適用於浸潤麻醉 (腸骨腹股溝神經、腸骨下腹神經阻斷)

說明：

成人

手術麻醉

主要：硬膜外 (包括剖腹生產)、脊髓內及周邊神經阻斷。

次要：局部浸潤

疼痛控制

連續硬膜外輸注、單次或多次注射投與，作為控制手術後、產後或慢性疼痛。

作為連續硬膜外麻醉時，levobupivacaine 可與硬膜外注射之 morphine 併用。

兒童

在兒童，levobupivacaine 適用於浸潤麻醉 (腸骨腹股溝神經、腸骨下腹神經阻斷)。

用法用量

應避免快速注射大量局部麻醉劑，通常採用分次 (逐漸增量) 方式投與，並應投與能獲得期望結果的最小的劑量及濃度。所需的局部麻醉劑劑量，會因為麻醉的流程、麻醉的區域、組織血管的分佈、需阻斷之神經節數、阻斷的強度、所需肌肉鬆弛的程度、所需麻醉期間、個體的耐受度及病人的生理狀況而有所不同。對於因老化或因其他因素 (如：心血管功能不良、晚期肝臟疾病、或嚴重腎臟功能不良) 而造成身體狀況不佳的病人，應特別注意。為降低潛在性嚴重不良反應的危險，在主要阻斷作用施行前，應將病人調整至最佳狀態，劑量亦應依據病人狀態而進行調整。在誘發完全神經阻斷作用前，應投與含有 epinephrine 的短效性局部麻醉劑水溶液作為測試劑量 (3 至 5 公撮)。若病人以其他方式取代硬膜外導管給藥時，應再給與測試劑量。在投與測試劑量之後，建議應給予適當的時間以產生麻醉作用。會釋放重金屬離子 (如：汞、鋅、銅等) 的消毒劑，不應用於皮膚或黏膜的消毒，因為其可能與鹽酸及水腫有關。當須要以化學消毒劑消毒容器表面時，建議選用 isopropyl alcohol (91%) 或 ethyl alcohol (70%)。建議同時用上列酒精沾濕之棉花、紗布，徹底擦拭小瓶的瓶蓋。本品僅供單次使用且不含防腐劑。開啓後，用剩之溶液應予丟棄。

關於特殊技術及步驟，請參考標準的當代教科書。

Levobupivacaine 的相容性及混合

Levobupivacaine 與酸鹼值大於 8.5 之鹼性溶液可能並不相容。研究結果顯示，levobupivacaine 與 0.9% 氯化鈉注射劑 USP 及含有 morphine、fentanyl、clonidine 之生理食鹽溶液相容。至於與其他注射劑之相容性，目前尚未進行研究。

稀釋溶液之安定性

以 0.9% 氯化鈉注射液將 levobupivacaine 稀釋成每公撮含 levobupivacaine 0.625-2.5 公絲之溶液，置於 PVC (聚氯乙烯) 袋中，儲存於室溫不超過 24 小時，仍具物理上及化學上之安定

已接受其他局部麻醉劑或結構相似之醯胺類麻醉劑的病人，投與 levobupivacaine 時，應特別小心。

當意圖進行周邊神經阻斷，需要使用大量局部麻醉劑時，此時若使用高濃度的 levobupivacaine，應特別小心。動物實驗結果顯示，中樞神經與心臟血管的毒性與劑量相關，相同體積下，較高的濃度似乎較容易產生心臟毒性。

局部麻醉劑之安全性和有效性與適當的劑量、正確的技術、足夠的注意及緊急狀況的充分準備有關。

急救設備、氧氣及急救用藥應隨時準備供緊急使用 (見「不良反應」節)。應採用產生有效麻醉作用之最低劑量，以避免血漿濃度或高皮阻斷及嚴重不良反應。注射時，應緩慢且逐漸增加的方式，在注射前及期間應常倒抽以避免注入血管。當以導管技術連續輸注時，在每一次追加注射前及注射期間亦應以注射器倒抽。欲進行硬膜外注射麻醉時，建議在開始進行麻醉前，給予一快速作用的局部麻醉劑作為測試劑量，並監測病人的中樞神經系統及心臟血管毒性作用，及任何不慎注入脊髓內之徵兆。在臨床狀態允許的情況下，應考量給與含有 epinephrine 之局部麻醉劑溶液作為測試劑量，因為 epinephrine 所造成的循環改變亦可充作不慎注入血管內之警訊。即使倒抽時未見血液，但是仍有可能發生血管內注射的情況。(見「不良反應」節) 過量或意外靜脈注射長效局部麻醉劑，會造成的全身性 (包括中樞神經及心血管作用) 的不良反應。

Levobupivacaine 應小心使用於有心血管功能不良相關狀況的病人 (見「禁忌」)。

以重複劑量投與局部麻醉劑時，血漿中濃度會隨著每一重複劑量而明顯的上升。原因可能是藥品本身或是代謝物的緩慢蓄積，或代謝緩慢所造成。病人對高血中濃度的耐受性與病人的生理狀態有關。低血壓、血容積過少、心血管功能不良，特別是有心臟傳導阻斷的病人，使用局部麻醉劑時，應特別小心。

每次注射局部麻醉劑後，應小心必須持續監測病人的心臟血管、呼吸系統之生命徵兆 (如：充足的換氣) 及病人的意識。臨床醫師及須特別注意病人是否產生浮腫、焦慮、語無倫次、輕度頭痛、麻木、嘔及唇刺痛、金屬味、耳鳴、頭暈、視覺模糊、震顫、抽動、沮喪或想睡等徵狀，這些可能是發生中樞神經系統毒性作用之早期警訊。

醯胺類局部麻醉劑 (如：levobupivacaine)，由肝臟代謝，因此有肝臟疾病之病人使用此類藥品時，尤其是重複投與時，應特別小心。對具有嚴重肝臟疾病的病人而言，由於此類病人無正常代謝局部麻醉劑，因此血漿濃度累積有毒劑量的危險性較大。局部麻醉劑使用於心臟血管功能不良的病人亦應特別小心，因此類病人可能無法自行調節此類藥品所產生的房室傳導延長時間。

許多用於麻醉之藥品，皆認為是誘發惡性高熱之潛在物質。目前並未發現醯胺類局部麻醉劑會誘發此一反應。

硬膜外麻醉

在硬膜外麻醉投與 levobupivacaine 時，應以每次 3 至 5 公撮的體積逐步增量注射，在各劑量間應有足夠時間，以監測不慎注入血管內或脊髓內之毒性徵兆。在使用導管連續輸注技術時，每次追加注射前或期間應以注射器倒抽，但是，雖然倒抽時未見任何東西，仍有可能發生血管內注射的情況。在以硬膜外麻醉時，建議在投與全部劑量前，一開始先投與測試劑量，並監測病人的反應。建議使用短效的醯胺類麻醉劑作為測試劑量 (例如投與 3 公撮之 lidocaine)，偵測是否不慎注射到脊髓內。若注入脊髓內，幾分鐘後會產生蜘蛛膜下腔阻斷作用 (即臀部感覺降低、雙腿不完全性麻痺、鎮靜的病人喪失膝反射)：若不慎將局部麻醉劑注入脊髓，會導致非常高層之脊髓麻痺，可能會產生呼吸停止、嚴重低血壓及病人意識喪失。即使測試結果呈陰性反應，但是仍有可能發生血管內或脊髓內注射。測試劑量本身亦可能產生全身性毒性，如廣泛的蜘蛛膜下腔阻斷作用或心臟血管作用。

使用於頭頸部位

注入小劑量之局部麻醉劑至頭頸部位亦可能如同不慎將大劑量局部麻醉劑注入血管內或脊髓內時所引起的全身性毒性作用，因此注射之過程應極度小心。有報告指出曾發生精神混亂、痙攣、呼吸抑制或呼吸暫停、心臟血管系統興奮或抑制等現象。這些反應可能是由於將局部麻醉劑注入動脈，進而逆流至大腦循環。接受此類阻斷作用之病人應予以持續的呼吸及心血管監測及觀察。應隨時準備可供立即運用之急救設備及人力。不可超過建議的使用劑量 (見「用法用量」節)。

病人應知之資訊

在適當時機，應事先告知病人在正確的投與局部麻醉劑後，麻醉部位會產生短暫的感覺及運動功能喪失。另外，在適當之時機，醫師應與病人討論有關 levobupivacaine 的其他資訊，包括仿單中所刊載之不良反應。

老年病人

在 levobupivacaine 臨床試驗的總受試者人數中，16% 為 65 歲以上病人，8% 為 75 歲以上之病人。並未觀察到這二組與年輕族群間在安全性及有效性上有差異性。其他的臨床經驗報告，亦無法確切區分出老年病人與年輕病人的差異，但是仍不能排除某些老年人對本藥具有較高的敏感性。

藥品間交互作用

在已接受其他局部麻醉劑或結構相似的醯胺類麻醉劑之病人使用 levobupivacaine 時，應特別小心，因為這些藥品所產生的毒性作用是具加成性的。體外實驗結果顯示，levobupivacaine 是藉由 CYP3A4 及 CYP1A2 異構酵素分別代謝成為 desbutyl levobupivacaine 及 3-hydroxy levobupivacaine。因此藉由此類異構酵素的藥品與 levobupivacaine 併用時，可能會和 levobupivacaine 產生交互作用。雖然目前尚未有針對合併療法之臨床試驗研究，但是已知之 CYP3A4 誘導劑 (如：phenytoin、phenobarbital、rifampin)、CYP3A4 抑制劑 (azole 抗黴菌劑，如：ketokonazole；某些蛋白質酵素抑制劑，如：ritonavir；巨環抗生藥，如：erythromycin；鈣離子通道阻斷劑，如：verapamil)、CYP1A2 誘導劑 (omeprazole)、CYP1A2 抑制劑 (如：furylfylline 及 clarithromycin) 可能會影響 levobupivacaine 的代謝。當 levobupivacaine 與 CYP3A4 及 CYP1A2 抑制劑併用時必須調整劑量，以免 levobupivacaine

人，並於製備後 24 小時內使用。每次使用後，剩餘未使用之 levobupivacaine 稀釋溶液應予以丟棄。  
 註：在溶液及包裝條件容許的情況下，在使用注射劑前，應用目視檢測溶液是否有顆粒及變色。若溶液非澄清和非無色時，則不應使用。

**架儲期**

市售品的有效期限為三年。

開啓後之架儲期：本品應立即使用。

稀釋後之架儲期：報告顯示，於 20-22°C 時，在七天內，本品可維持化學及物理上的安定性。報告顯示，於 20-22°C 時，本品與 clonidine、morphine 或 fentanyl 的混合液，在 40 小時內，可維持化學及物理性之安定性。

以微生物學的觀點來看，本品應立即使用。若非立即使用，使用前的儲存期間及條件應是使用者之責任，除非調配/稀釋過程是在經確效之無菌控制條件下進行，否則稀釋後的藥品儲存於 2-8°C 的時間，通常不可超過 24 小時。

建議使用劑量				
	濃度 %	劑量 (公撮)	劑量 (公絲)	運動阻斷
手術麻醉				
手術之硬膜外麻醉	0.5-0.75	10-20	50-150	中度至完全
剖腹生產之硬膜外麻醉	0.5	15-30	75-150	中度至完全
周邊神經	0.25-0.5	1-40	最多 150	中度至完全
脊髓內	0.5	3	15	中度至完全
眼科	0.75	5-15	37.5-112.5	中度至完全
局部浸潤-成人	0.25	1-60	最多 150	不適用
局部浸潤-兒童<12歲	0.25-0.5	0.25-0.50 公撮/公斤	1.25-2.5 公絲/公斤	不適用
牙科	0.5-0.75	5-10	25-75	不適用
疼痛控制 <sup>a,b</sup>				
分娩之麻醉(硬膜外注射)	0.25	10-20	25-50	最小至中度
分娩之麻醉(硬膜外輸注)	0.125 <sup>c</sup>	4-10 公撮/小時	5-12.5 公絲/小時	最小至中度
手術後疼痛之控制(硬膜外輸注)	0.125 <sup>c</sup>	10-15 公撮/小時	12.5-18.75 公絲/小時	最小至中度
	0.25	5-7.5 公撮/小時	12.5-18.75 公絲/小時	最小至中度

<sup>a</sup> 硬膜外投與 levobupivacaine 用於控制疼痛時，可與 morphine、fentanyl 或 clonidine 併用。  
<sup>b</sup> 在某些案例，當 levobupivacaine 與其他藥品併用時，例如：與鴉片類併用作為疼痛控制時，應降低 levobupivacaine 的劑量(如：1.25 公撮/公撮)，因為使用較低的濃度較佳。  
<sup>c</sup> 根據醫院的無菌製劑標準操作程序，以不含防腐劑的 0.9% 生理食鹽水稀釋 levobupivacaine 樣本溶液。

上表所列劑量是能成功產生阻斷作用所需之劑量，且應視為是使用時之指引。但是起始作用的時間及作用期間的長短仍具個體差異性。  
 手術過程中，會逐漸增加硬膜外投與劑量至 375 公絲。  
 用於手術期間及手術後控制疼痛的 24 小時內最大劑量為 695 公絲。  
 手術後硬膜外輸注的 24 小時最大劑量為 570 公絲。  
 最大的單次注射劑量是以 300 公絲阻斷臂神經。  
 用於剖腹產時，最大的建議劑量為 150 mg 公絲。  
 在兒童，浸潤麻醉(腸骨腹股溝神經、腸骨下腹神經阻斷)的最大建議劑量為 1.25 mg/kg/side。  
**禁忌**

使用任何的局部麻醉劑，包括 levobupivacaine，都應將與局部麻醉劑相關的一般禁忌也納入考量。已知對醃胺類局部麻醉劑過敏的病人禁用 levobupivacaine。Levobupivacaine 禁用於嚴重低血壓(如，心因性或低血容性休克)的病患(見「警語及注意事項」說明)。  
 Levobupivacaine 也禁用於靜脈局部麻醉(e.g. Bier block)。此外，levobupivacaine 7.5 mg/ml 注射劑不應使用於產科程序，也不可使用在產科之子宮周邊神經阻斷麻醉。此使用禁忌，包括禁用於 Bier block、子宮周邊神經阻斷及 0.75 % levobupivacaine 不應使用於產科程序，乃根據 bupivacaine 文獻上之使用經驗。Levobupivacaine 尚未於此類麻醉進行試驗。  
**警語及注意事項**

在 levobupivacaine 進行神經阻斷時，不慎將 levobupivacaine 注入靜脈有其可能性且可能會引起心跳停止(有致死案例發生)。即使是快速覺察到並予以適當處理，仍然須要延長復甦急救時間。與 bupivacaine 相關的急救復甦能力，由於目前尚未進行試驗研究，故未知。就像其他醃胺類局部麻醉劑一樣，levobupivacaine 之投與應緩慢且逐漸增加劑量。曾有報告指出，有與使用局部麻醉劑，包括 levobupivacaine，有關之嚴重心搏徐緩、低血壓和呼吸衰竭伴隨心跳停止(有些致死)發生。因為 levobupivacaine 不可以大劑量快速注射，所以不建議使用於需要快速開始產生作用並進入手術麻醉狀態的緊急狀況。

過往的報告指出，當不慎將 bupivacaine 快速靜脈注射至懷孕病人，有很高的危險會產生心律不整、心跳/循環系統停止及死亡。在剖腹生產時，建議以 5 公絲 / 公撮 (0.5%) levobupivacaine 溶液投與，最高劑量為 150 公絲。

局部麻醉劑僅可由具診斷且處置相關藥品毒性，及能處理因阻斷作用產生之緊急狀態的醫師使用。並必須確認已準備氧氣、急救用藥、心肺復甦器及充足人力，供毒性作用發生時立即處理運用(亦請見「不良反應」節)。當產生藥品毒性反應時，若延遲給予適當的處理、發生任何原因引起的換氣不足和/或敏感性改變，可能會導致酸血症、心跳停止，甚至可能死亡(亦請見「不良反應」節)。

無論是在給與起始劑量或所有後續劑量時，在注射局部麻醉劑之前必須先倒抽看看是否有血液或腦脊髓液(若以此方式投與時)，以避免血管內或脊髓內注射。然而，即使未倒抽出任何東西，亦不能確保不會注射到血管內及脊髓內。因為此類麻醉劑之毒性作用具加成性，所以對於

接受具有局部麻醉活性之抗心律不整藥(如：mexilitine，或第三類抗心律不整藥)治療的病人，在使用 levobupivacaine 時應特別小心，因為這些藥品的作用具加成性。

**懷孕**

在致畸胎試驗中，投與大鼠 180 公絲/平方公尺/天的劑量，投與兔子 220 公絲/平方公尺/天的劑量時，並未發現任何對於器官生成及早期胎兒發展的不良反應。根據體表面積，這劑量約為人類最大建議使用劑量(570 公絲/人或 352 公絲/平方公尺)的一半。在對出生前後及出生後期間影響的試驗中，根據體表面積，將約人類最大建議使用劑量的一半劑量投與大鼠後，對於晚期胎兒發展、分娩、泌乳、新生兒存活率、或後代生長，並未觀察到與本藥相關之作用。目前尚未有適當且控制良好的臨床試驗來評估懷孕婦女使用 levobupivacaine 對胎兒發育的影響。Levobupivacaine 僅可在權衡利益大於危險時，才能用於懷孕婦女。

**分娩及生產**

包括 levobupivacaine 在內的局部麻醉劑會快速通過胎盤，而且當用於硬膜外阻斷時，會在母體、胎兒、新生兒產生不同程度之毒性。毒性作用的發生率及嚴重程度與投與步驟、使用藥品之種類及劑量、投與技術有關。在分娩、胎兒及新生兒所產生的不良反應包括改變中樞神經周邊血管張力及心臟功能。Levobupivacaine 局部麻醉劑用於控制產科疼痛時，曾造成母體低血壓、胎兒心搏過慢及胎兒心跳減速現象。局部麻醉劑會藉由阻斷交感神經而造成血管放鬆。若不慎注入靜脈中，將病人雙腿舉高及左側子宮變位，對預防血壓下降會有幫助。胎兒的心跳速率亦應持續地監測，高度推薦使用電子胎兒監測器。

基於使用 bupivacaine 的經驗，7.5 公絲/公撮之溶液不建議使用於產科，因為其會增加心臟毒性的危險性。目前尚未有在產科手術使用 7.5 公絲/公撮之 levobupivacaine 溶液的經驗。

**哺乳婦女**

某些局部麻醉劑會分泌至乳汁中，因此哺乳婦女會分泌 levobupivacaine 時應特別小心。目前尚未有試驗研究 levobupivacaine 及其代謝物是否會分泌至人類乳汁中。在大鼠的研究結果顯示，哺乳之母鼠投與 levobupivacaine 後，在幼鼠可測得少量之 levobupivacaine(見「警語及注意事項」節)。

**不良反應**

Levobupivacaine 的反應特性即是其他醃胺類麻醉劑之反應。這類藥品的不良反應的產生原因主要是由於此類藥品在血漿中濃度過高或高皮節阻斷，造成過高的原因可能是過量、不慎注射至血管內、或代謝速度減慢。不良反應事件是自美國及歐洲的研究報告中收集而得。基本上，這些試驗的對照品主要是 bupivacaine。這些試驗採用各種麻醉劑前藥物、鎮靜劑及不同期間的手術步驟。總共 1220 個病人接受 levobupivacaine 處理。每一位病人的每一種不良反應事件都計算一次。

在第二/三階段臨床試驗研究報告指出，接受 levobupivacaine 的病人，78% 的病人發生至少一種不良反應。在接受濃度 0.75% 之 levobupivacaine 的病人則有 85% 的病人會發生至少一種之不良反應。

於第二/三階段臨床試驗中，在接受 levobupivacaine 處理的病人中，發生率大於 5% 之不良反應事件(N=1141)

低血壓 (31%)	搔癢症 (9%)
噁心 (21%)	疼痛 (8%)
手術後疼痛 (18%)	頭痛 (7%)
發燒 (17%)	便秘 (7%)
嘔吐 (14%)	頭暈 (6%)
貧血 (12%)	胎兒窘迫 (5%)

以 bupivacaine 為對照組的第二/三階段臨床試驗中，發生率大於等於 1% 的不良反應事件

項目	Levobupivacaine N=509		Bupivacaine N=453	
	發生率 (%)	人數	發生率 (%)	人數
低血壓	19.6	100	20.5	93
噁心	11.6	59	14.6	66
貧血	9.6	49	8.2	37
手術後疼痛	7.3	37	8.2	37
嘔吐	8.3	42	6.6	30
胃痛	5.7	29	4.2	19
發燒	6.5	33	7.7	35
頭暈	5.1	26	4.9	22
胎兒窘迫	9.6	49	9.1	41
頭痛	4.5	23	4.0	18
生產延遲	6.3	32	6.8	31
搔癢症	3.7	19	5.7	26
疼痛	3.5	18	3.8	17
心電圖不正常	3.1	16	3.8	17
腹部脹大	2.9	15	2.6	12
白蛋白血症	2.9	15	1.3	6
強直	2.9	15	2.6	12
便秘	2.8	14	4.4	20
複視	2.6	13	3.1	14
感覺遲鈍	2.6	13	3.3	15
腸胃脹氣	2.4	12	2.4	11
腹部疼痛	2.2	11	1.3	6
低體溫	2.2	11	1.3	6

心搏過慢	11	(2.2)	10	(2.2)
消化不良	10	(2.0)	11	(2.4)
血尿	10	(2.0)	5	(1.1)
懷孕出血	9	(1.8)	12	(2.6)
感覺異常	9	(1.8)	2	(0.4)
心跳加速	9	(1.8)	7	(1.5)
尿流不正常	9	(1.8)	6	(1.3)
紫斑	7	(1.4)	4	(0.9)
傷口引流增加	7	(1.4)	13	(2.9)
咳嗽	6	(1.2)	3	(0.7)
白血球增多症	6	(1.2)	3	(0.7)
嗜睡	6	(1.2)	4	(0.9)
小便失禁	6	(1.2)	1	(0.2)
局部感覺喪失	5	(1.0)	5	(1.1)
焦慮	5	(1.0)	6	(1.3)
乳房疼痛(女性)	5	(1.0)	4	(0.9)
高血壓	5	(1.0)	8	(1.8)
尿流量減少	5	(1.0)	3	(0.7)
尿道感染	5	(1.0)	3	(0.7)
腹痛	5	(1.0)	6	(1.3)

下面所列是在 levobupivacaine 的臨床試驗中，有超過一位病人曾發生，但其發生率低於 1%，且被認為是與臨床相關的不良反應事件。

全身性	衰弱、水腫
全身性心臟血管系統失調	姿勢性低血壓
中樞及周邊神經系統失調	運動機能減退、不自主的肌肉收縮、痙攣(全身性)、震顫、羣厥
心跳速率及節律失調	心律不整、期外收縮、纖維顫動(心房)、心跳停止
消化系統失調	腸阻塞
肝膽系統失調	膽紅素上升
精神失調	精神混亂
呼吸系統失調	呼吸暫停、支氣管痙攣、呼吸困難、肺水腫、呼吸功能不足
皮膚及附屬構造失調	出汗增加、皮膚變色

Levobupivacaine 的反應與其他酰胺類麻醉劑之反應特性相似。受影響的系統包括中樞神經系統、心臟血管系統及呼吸系統(見「警語及注意事項」及「過量」節)。使用局部麻醉劑後產生神經性不良反應的發生率及麻醉劑的總劑量及所使用的藥品、投與途徑及病人的生理狀態有關。無論這些不良反應是否由局部麻醉劑所引起，許多不良反應事件的發生及投與局部麻醉劑的技術有關。

對局部麻醉劑敏感所造成的過敏型不良反應事件則很少見。這些反應的症狀包括蕁麻疹、瘙癢症、紅斑、血管神經性水腫(包括喉部水腫)、心跳過速、打噴嚏、噁心、嘔吐、頭暈、羣厥、過度出汗、體溫上升及可能發生類過敏性徵狀(包括低血壓)。曾有報告指出，酰胺類局部麻醉劑相互之間會產生交叉過敏反應。

上市後報導  
曾有報告指出有過敏反應(anaphylaxis)發生。極罕有報導指出，意外靜脈注射投與後會發生癢癢。

曾有報告指出，有與使用 levobupivacaine 有關之持續虛弱或感覺障礙發生，有些案例為永久性。無法證實這些長期事件是否是由於藥毒性、或手術時產生的未察覺的傷害、或其他機械因素(如導管的插入和操作)造成的。

罕有報導指出，有與使用 bupivacaine 或 levobupivacaine 治療有關之馬尾症候群、或脊髓底部或脊髓神經支幹(包括下肢虛弱或癱瘓、排便和排尿失控及陰莖異常勃起)之潛在損傷的徵兆與症狀發生。然而，尚無法證實這些事件是否因 levobupivacaine 的作用、脊髓或脊髓神經支幹的機械傷害或由脊髓底部收集液體積所造成。

亦有罕見報導指出，有與使用局部麻醉劑，包括 levobupivacaine，有關之短暫的霍納氏症候群(Horner's syndrome)(眼瞼下垂、瞳孔縮小、眼球內陷、單側出汗和/或潮紅)發生。這些事件可因停止治療而消除。

過量  
局部麻醉劑所造成的急性症狀通常與血漿中濃度過高或高皮節阻斷(「高脊髓阻斷」)有關，其發生於使用局部麻醉劑治療期間，或不慎將局部麻醉劑注入髓鞘內或血管內(見「不良反應」、「警語及注意事項」節)。在臨床試驗中，曾有一個懷疑是不慎將藥品注入血管內的病例。這病人接受 19 公撮之 0.75% levobupivacaine (142.5 公絲)後，產生中樞神經興奮作用，須給予病人 thiopental 治療此症狀。在此病例中，並未觀察到心臟功能不正常的現象，病人恢復後亦未發生後遺症(見「不良反應」、「警語及注意事項」節)。

處理局部麻醉藥所引起的緊急狀況  
防止其發生為首要考量。最好以逐漸增量之方式完成 levobupivacaine 的注射。在每一次注射局部麻醉劑後，或於持續輸注期間，應小心及持續監測病人心臟血管及呼吸之生命徵兆與病人之意識狀態。若有任何徵兆改變，應供應氧氣，並給予進一步之檢測。

臨床藥理學  
Levobupivacaine 屬於酰胺類局部麻醉劑，局部麻醉劑藉由升高神經電子興奮的閾值、減緩神經訊號的傳導和減慢動作電位上升速率的方式，以阻斷神經訊號的生成及傳導。一般而言，麻醉的作用與其作用之神經的直徑、髓鞘及傳導速率有關。临床上，神經功能喪失的順序為 1)痛；2)溫度；3)觸覺；4)本體感受(propriocception)；5)骨骼肌張力。

### 手術後疼痛控制

評估 324 位病人手術後疼痛控制的研究中，包括一個劑量範圍試驗及三個以 levobupivacaine 併用硬膜外注射 fentanyl、morphine、clonidine 之試驗。在劑量範圍試驗中，評估 0.0625%、0.125% 及 0.25% levobupivacaine 用於骨科手術的效果；最高濃度所產生的效果明顯地較另二個濃度為佳。在控制手術後疼痛的 levobupivacaine 合併療法試驗中，則以 0.125% levobupivacaine 併用 4 微克/公撮 fentanyl、0.125% levobupivacaine 併用 50 微克/小時 clonidine，用於骨科手術的效果，及 0.25% levobupivacaine 併用 0.005% morphine 用於腹部手術的效果。於這些試驗中，在 24 小時硬膜外輸注期間，療效指標是評估第一次要求止痛的時間。實驗結果顯示，合併療法對疼痛控制的效果較單獨使用 clonidine、opioid 或局部麻醉劑為佳。

現有以 levobupivacaine 治療時間超過 24 小時的使用安全性經驗甚為有限。因此，使用 levobupivacaine 不應超過 24 小時。

### 周邊神經阻斷

亦有實驗研究 levobupivacaine 對於周邊神經阻斷作用之麻醉效果。這些臨床試驗包括腎神經(藉由上鎖骨進入)阻斷試驗、浸潤麻醉試驗(用於腹股溝疝修補)及眼球周圍神經阻斷試驗。

### 腎神經阻斷

在 74 位接受選擇性手術病人，比較 0.25% 及 0.50% levobupivacaine 與 0.25% bupivacaine 的腎神經(上鎖骨)阻斷作用。在投與 0.25% levobupivacaine 組，68% 的病人獲得滿意的阻斷效果，在投與 0.50% levobupivacaine 組，81% 的病人獲得手術所需的滿意阻斷效果。在投與 0.25% bupivacaine 組，74% 的病人獲得手術所需的滿意阻斷效果。

### 浸潤麻醉

在二個隨機、雙盲，以 bupivacaine 為對照組的臨床試驗中，評估 68 位病人使用 0.25% levobupivacaine 後，對手術中浸潤麻醉及腹股溝疝修補手術後疼痛控制的效果，結果顯示，二個治療組間並未觀察到明顯的差異。

### 眼球周圍阻斷麻醉

在二個隨機、110 位病人的臨床試驗，比較 0.75% levobupivacaine 與 bupivacaine 在眼前段麻醉手術(包括白內障、青光眼及移植手術)及手術後疼痛控制，對眼球周圍神經之阻斷作用。其中一個試驗，注射十公撮 0.75% levobupivacaine 或 bupivacaine，產生適合手術之神經阻斷效果的中數時間為十分鐘。在第二個試驗，以非常類似於眼後阻斷之技術，注射 5 公撮劑量 0.75% levobupivacaine 或 bupivacaine，二者到達適當阻斷作用的平均時間為二分鐘。報告指出，感到手術疼痛的病患少於百分之十。

### 藥物動力學

表一、健康自願者投與 40 公絲 levobupivacaine 後的 levobupivacaine 藥物動力學參數數值及靜脈注射 40 公絲 bupivacaine 後的消旋 bupivacaine，R(+)-bupivacaine、S(-)-bupivacaine 藥物動力學參數數值(平均值±標準差)

參數	Levobupivacaine			
	Levobupivacaine	消旋 bupivacaine	R(+)-bupivacaine	S(-)-bupivacaine
最高血中濃度(微克/公撮)	1.445±0.237	1.421±0.224	0.629±0.100	0.794±0.131
血中濃度對時間曲線下面積(微克·小時/公撮)	1.153±0.447	1.166±0.400	0.478±0.166	0.715±0.261
半衰期(小時)	1.27±0.37	1.15±0.41	1.08±0.17	1.34±0.44
分佈體積(公升)	66.91±18.23	59.97±17.65	68.58±21.02	56.73±15.14
廓清率(公升/小時)	39.06±13.29	38.12±12.64	46.72±16.07	46.72±16.07

靜脈輸注等量之 levobupivacaine 與 bupivacaine 後，levobupivacaine 的平均廓清率、分佈體積及最終半衰期與消旋 bupivacaine 相似。投與 levobupivacaine 後，並未測得 R(+)-bupivacaine 的量。

在二個第三階段的臨床試驗，短期間投與 levobupivacaine 與 bupivacaine，比較二者之血漿中濃度對時間曲線下面積(AUC)及最高濃度(Cmax)。結果發現，二者之全血漿藥品總量及最高濃度並無不同。二個試驗中的實驗結果數值也許有些不同，這樣的結果可能是由於注射部位、注射體積及劑量的不同所造成的。上述的數據顯示，levobupivacaine 與 bupivacaine 具有相似的藥物動力學性質。二個第三階段臨床試驗的藥物學數據列於表二。

表二、進行硬膜外麻醉及腎神經阻斷時，分別投與病人 levobupivacaine 與 bupivacaine 後的藥物動力學參數數值

途徑	硬膜外麻醉			腎神經阻斷		
	levobupivacaine	bupivacaine	levobupivacaine	bupivacaine	levobupivacaine	bupivacaine
濃度(%)	0.50	0.75	0.5	0.25	0.50	0.50
接受之劑量	75mg	112.5mg	75mg	1mg/kg	2mg/kg	2mg/kg
n 值	9	9	8	10	10	9
最高血中濃度(微克/公撮)	0.582	0.811	0.414	0.474	0.961	1.029
達最高血中濃度所需時間(小時)	0.52	0.44	0.36	0.50	0.71	0.68
血中濃度對時間曲線下面積(0-24)(微克·小時/公撮)	3.561	4.930	2.044	2.999	5.311	6.832

以 0.5% 及 0.75% levobupivacaine 從硬膜外分別投與達 75 公絲及 112.5 公絲的劑量時，levobupivacaine 之最高血中濃度及二十四小時血中濃度對時間曲線下面積之平均值幾乎與劑量成比例。同樣的，以 0.25% 及 0.5% levobupivacaine，分別投與達 1 公絲/公斤及 2 公絲/公斤的劑量以阻斷腎神經時，levobupivacaine 之最高血中濃度及 24 小時血中濃度對時間

預期 levobupivacaine 與其他局部麻醉劑有著相同的藥效學性質。局部麻醉劑經全身吸收後會產生中樞神經系統及心血管系統作用。在治療劑量所達成的血中濃度時，會有心臟傳導、興奮性、反應期、收縮力及周邊血管阻力發生改變的報告。在具毒性的血中濃度時，心臟的傳導及興奮性會受到抑制，因此可能會導致房室傳導阻斷、心室心律不整及心跳停止，有時甚至會造成死亡。另外，心肌收縮力降低及周邊血管擴張會導致心輸出量及動脈血壓降低。經全身吸收後，局部麻醉劑會產生中樞神經興奮或抑制作用，或二者皆產生。中樞神經系統興奮作用的明顯徵狀為浮燥、震顫、發抖、或演變成痙攣。最終，中樞神經抑制作用可能會造成昏迷及心肺衰竭。然而，局部麻醉劑會在延髓及更高層的神經中心產生抑制作用。這種抑制作用發生前可能並不會先產生興奮期。

在非臨床的藥理研究中，比較 levobupivacaine 及 bupivacaine 在數種動物的作用，其結果顯示，levobupivacaine 的中樞神經 (CNS) 作用及心臟毒性作用均較 bupivacaine 為低。在動物實驗中，levobupivacaine 產生心律不整作用之劑量較 bupivacaine 為高。二者產生中樞神經毒性作用之劑量及血漿濃度皆較產生心臟毒性作用之劑量及血漿濃度為低。

在具有知覺的劑量試驗對象的二個實驗結果顯示，經靜脈輸注後，levobupivacaine 產生痙攣作用所需的劑量明顯較 bupivacaine 為高。經重複靜脈輸注與後，產生痙攣作用之平均劑量，以平均值 (±標準差) 表示，在 levobupivacaine 及 bupivacaine 分別為 9.7 (7.9) 公絲/公斤及 6.1 (3.4) 公絲/公斤，相關的全血清濃度中位數值分別為 3.2 微克/公升及 1.6 微克/公升。在第二個實驗的結果顯示，經三分鐘靜脈輸注後，levobupivacaine 產生痙攣的平均劑量 (95% 信賴區間) 為 101 公絲 (87-116 公絲)，bupivacaine 為 79 公絲 (72-87 公絲)。

以人類自願者為試驗對象的研究中，靜脈注射 40 公絲 levobupivacaine 及 bupivacaine 後，評估這二種藥物對腦電圖 (EEG) 的影響，所注射的藥劑量預期低於引起中樞神經症狀的閾值。在這個實驗中，levobupivacaine 會降低頂葉、顳葉、枕葉的高頻  $\alpha$  波強度，但是其程度皆較 bupivacaine 為低。Levobupivacaine 不會影響前葉、中央部位的高頻  $\alpha$  波強度，且未產生類似投與 bupivacaine 後，在某些電極觀察到 theta 波強度增加之現象。

在另外一個試驗，十四位受試者接受靜脈輸注 levobupivacaine 或 bupivacaine，直至產生明顯的中樞神經作用症狀 (即產生舌頭麻木、輕微頭痛、耳鳴、眩暈、視覺模糊、或肌肉抽動現象)。Levobupivacaine 產生中樞神經症狀的平均劑量為 56 公絲 (範圍為 17.5 至 150 公絲)，而 bupivacaine 則為 48 公絲 (範圍為 22.5 至 110 公絲)。這個試驗的主要療效評估指標為心臟收縮力及標準心電圖參數。二者皆使心跳速率、收縮壓及舒張壓產生短暫的上升，但是 levobupivacaine 產生的舒張壓改變作用明顯較 bupivacaine 為低。使用穿胸生物電阻測量心臟功能，所得的結果顯示二者有明顯的不同，levobupivacaine 較不會降低心搏指數 (stroke index)、加送指數及輸出量。

在一個雙盲、隨機、平行的群組試驗，以 22 位健康男性自願者為受試對象，比較 levobupivacaine 與 bupivacaine 在 QT 分佈及心電圖訊號的平均值。試驗目的為藉由測量 QRS 期中心電圖訊號的平均值、QT 分佈、和其他心電圖參數，以決定 levobupivacaine 及 bupivacaine 對心臟電圖極化及再極化作用的影響。經由雙盲性的投票，受試者接受在可忍受之劑量範圍內的 levobupivacaine 或 bupivacaine，劑量範圍為 30 公絲至 120 公絲。這個實驗的結果顯示，接受 levobupivacaine 組的十一位受試者中，十位產生中樞神經症狀，相對的 levobupivacaine 組則為十一位受試者中有六位產生中樞神經症狀。在這些接受超過 75 公絲隨機分配之藥品的受試者中，關於 QTc 期間基值所產生的最大變化，在統計學上，levobupivacaine (3±11 毫秒) 明顯較 bupivacaine (24±17 毫秒， $p=0.022$ ) 小。至於心臟參數方面，並未觀察到具統計學意義的明顯改變。

**臨床試驗**  
在三十一個臨床試驗中，共有 1220 位病人及自願者接受 levobupivacaine。這些試驗研究 levobupivacaine 作為局部麻醉劑，用於成人手術時之硬膜外阻斷 (包括剖腹生產)；周邊神經阻斷及手術後疼痛控制的效果。臨床試驗結果顯示，levobupivacaine 與 bupivacaine 表現出相似的麻醉作用 (見「臨床藥理學」)。

**中樞投與**

**剖腹生產之硬膜外麻醉**  
在一隨機、雙盲比較臨床試驗中，評估 0.50% 之 levobupivacaine 與 bupivacaine 在 62 位將進行剖腹生產之病人的硬膜外麻醉效果。結果顯示，levobupivacaine 及 bupivacaine 使 T4 及 T6 節神經產生感覺阻斷所須的平均時間分別為 10±8 分鐘及 6±4 分鐘。Levobupivacaine 阻斷感覺及運動的平均期間分別為 8±1 及 4±1 小時，而 bupivacaine 分別為 7±1 及 4±1 小時。94% 接受 levobupivacaine 的病人及 100% 接受 bupivacaine 的病人，達到適合手術的阻斷效果。在另一個以 bupivacaine 為對照組的剖腹生產試驗中，共有 62 位病人參與，結果顯示，levobupivacaine 及 bupivacaine 使 T4 及 T6 節神經產生感覺阻斷所須的平均時間分別為 10±7 分鐘及 9±7 分鐘。94% 接受 levobupivacaine 的病人及 91% 接受 bupivacaine 的病人，達到雙側阻斷適合手術的程度。感覺神經阻斷作用完全退去之平均時間二者皆為 8±2 小時。

**分娩之硬膜外麻醉**  
在有 68 位受試病人的隨機分配、雙盲比較性臨床試驗中，藉由硬膜外導管間歇注入 0.25% levobupivacaine 及 0.25% bupivacaine。接受 0.25% levobupivacaine 的病人中能產生疼痛緩解者，其疼痛緩解的平均期間達 49 分鐘，而接受 0.25% bupivacaine 的病人則達 51 分鐘。接受第一劑注射後，levobupivacaine 注射組中，有 91% 的病人達到疼痛緩解的程度，而 bupivacaine 注射組，則有 90% 的病人達到疼痛緩解的程度。

**手術之硬膜外麻醉**  
在有 85 位病人之隨機、雙盲臨床試驗中，以 bupivacaine 為對照組，評估 0.50% 及 0.75% levobupivacaine 硬膜外注射，用於下肢及主要腹部手術的效果。不論注射何種藥品的病人幾乎皆能達到手術麻醉的效果。用於腹部手術時，接受 levobupivacaine 的病人達到感覺阻斷的平均 (±標準差) 時間為 14±6 分鐘，接受 bupivacaine 的病人為 14±10 分鐘。至於阻斷期間，levobupivacaine 阻斷作用完全消退之時間為 551±88 分鐘，bupivacaine 則為 506±71 分鐘。

投與 levobupivacaine 後的血中濃度，除了與劑量有關，亦與投與途徑有關，因為組織的血管分佈會影響投與部位的吸收。硬膜外投與本藥時，到達血中最高濃度的時間約為 30 分鐘，劑量到達 150 公絲時之最高血中濃度為 1.2 微克/公撮。體外試驗結果發現，在濃度介於 0.1 至 1 微克/公撮之間時，大於 97% 之 levobupivacaine 會與血漿蛋白結合。在濃度範圍 0.01-1 微克/公撮時，levobupivacaine 與人類血球的結合率非常低 (0-2%)，在濃度為 10 微克/公撮時，則上升至 32%。靜脈注射 levobupivacaine 後之分佈體積為 67 公升。Levobupivacaine 被廣泛地代謝，在尿液及糞便中偵測不到原型藥物。在使用 [ $^{14}$ C] levobupivacaine 的體外試驗結果顯示，levobupivacaine 藉由 CYP3A4 及 CYP1A2 異構酵素分別代謝成 desbutyl levobupivacaine 及 3-hydroxy levobupivacaine。活體內實驗結果顯示，3-hydroxy levobupivacaine 會進一步與 glucuronic 與鹽酸鹽結合。無論是體外或體內試驗皆未觀察到 levobupivacaine 會轉換成 R(+)-bupivacaine 的證據。

靜脈注射放射線標定的 levobupivacaine 後，在 48 小時內，平均 95% 的量可以自尿液及糞便中回收。這些 95% 中，71% 來自尿液，而 24% 是來自糞便。血漿中放射線活性的清除半衰期為 3.3 小時。靜脈輸注 levobupivacaine 的平均廓清率及最終半衰期分別為 39 公升/小時及 1.3 小時。

**老年**

有限的資料雖然顯示不同年齡間 (年齡分組為小於 65 歲、65 至 75 歲、大於 75 歲) 在達最高血中濃度的時間、最高血中濃度及濃度對時間曲線下面積方面會略有不同，但是這些差異相當小，而且與投與途徑有關。

**性別**

由於男性受試者與女性受試者的人數過少，再加上不同試驗之投與途徑不同 (因此數據無法合併計算)，因此無法評估 levobupivacaine 藥物動力學的性別差異。

**小兒科**

目前並無 levobupivacaine 使用於小兒科群的藥物動力學資料。

**母體/胎兒比例**

在剖腹生產時以硬膜外投與 levobupivacaine 後，levobupivacaine 在臍靜脈與母體之濃度比值範圍自 0.252 至 0.303。這些數值在 bupivacaine 的正常範圍內。

**哺乳婦女**

目前已知某些局部麻醉劑會分泌至人類乳汁中，因此哺乳婦女投與本藥時應特別注意。但是 levobupivacaine 或是其代謝物是否會分泌至人類乳汁中，目前尚無研究 (見「注意事項」節)。

**腎臟衰竭**

目前尚未有針對腎臟衰竭病人的試驗。未改變的 levobupivacaine 不會自尿液中排出。雖然目前尚無證據顯示腎臟衰竭病人會蓄積 levobupivacaine，但是因為本藥主要由腎臟排泄，所以部份 levobupivacaine 代謝物可能會產生蓄積現象。

**肝臟衰竭**

目前尚未有針對肝臟衰竭病人的試驗。Levobupivacaine 主要由肝臟代謝，因此肝臟功能改變可能會對其造成明顯的影響。使用 levobupivacaine 於嚴重肝功能不良的病人應特別注意。由於此類病人的清除速率減緩，因此重複投與之劑量應降低。

**臨床前安全性資料**

**致毒性、致突變性及生育力損傷**

目前尚未進行長期動物實驗以評估大部份局部麻醉劑 (包括 levobupivacaine 在內) 的致毒性。在細菌突變試驗、小鼠淋巴瘤細胞突變試驗、人類血液淋巴細胞染色體異常測試、小鼠骨髓細胞微核測定試驗皆未觀察到致突變性。在試驗中以 30 公絲/公斤/天 (180 公絲/平方公尺) 的 levobupivacaine 劑量投與大鼠時，其結果並未顯示會影響生育力或一般生殖能力。根據體表面積 (352 公絲/平方公尺)，此試驗劑量約為人類最大建議劑量 (570 公絲/人) 的一半。

**儲存**

Levobupivacaine 儲存於 15-30°C。

**包裝**

Chirocaine 每公撮含 2.5 公絲 levobupivacaine

**容量**

10 公撮單次使用之塑膠安瓿

Chirocaine 每公撮含 5.0 公絲 levobupivacaine

**容量**

10 公撮單次使用之塑膠安瓿

Chirocaine 每公撮含 7.5 公絲 levobupivacaine

**容量**

10 公撮單次使用之塑膠安瓿

**製造廠：**

Nycomed Pharma AS for Abbott Laboratories

Solbaervegen 5, N2418, Elverum Norway (postal address)

Solbaervegen 5, 2409 Elverum, Norway (visiting address)

包裝廠：Abbott S.r.l.,

Via Pontina Km 52

04010 Campoverde (Aprilia) LT, Italy

藥商：美商亞培股份有限公司台灣分公司

地址：台北市民生東路二段 51 號 6 樓

電話：(02)25050828

CCDS03020810 Aug 2010