

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОБИКС, 5,0 мг/мл, раствор для инъекций.

ЛЕВОБИКС, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левобупивакаин.

ЛЕВОБИКС, 5,0 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 5,0 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 25 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Каждая ампула/флакон объемом 10 мл содержит 50 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

ЛЕВОБИКС, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора содержит 7,5 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 37,5 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Каждая ампула/флакон объемом 10 мл содержит 75 мг левобупивакаина (в виде гидрохлорида моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный бесцветный раствор.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат ЛЕВОБИКС показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 месяцев.

Для дозировки 5,0 мг/мл

*Взрослые*

#### Анестезия при хирургических вмешательствах

- При больших хирургических вмешательствах, например, эпидуральная (включая анестезию во время операции кесарева сечения), интратекальная, блокада периферических нервов.
- При малых хирургических вмешательствах, например, инфильтрационная анестезия, перibuльбарная блокада (в глазной хирургии).

#### Купирование болевого синдрома

- Продолжительная эпидуральная инфузия, однократное или многократное болюсное эпидуральное введение препарата для купирования болевого синдрома, особенно в послеоперационном периоде или во время родов.

#### Дети

- Обезболивание (подвздошно-паховые и подвздошно-подчревные блокады) у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.

#### Для дозировки 7,5 мг/мл

#### Взрослые

#### Анестезия при хирургических вмешательствах

- При больших хирургических вмешательствах, например, эпидуральная анестезия, интратекальная, блокада периферических нервов.
- При малых хирургических вмешательствах, например, инфильтрационная анестезия, перibuльбарная блокада (в глазной хирургии).

#### Купирование болевого синдрома

- Продолжительная эпидуральная инфузия, однократное или многократное болюсное эпидуральное введение препарата для купирования болевого синдрома, особенно в послеоперационном периоде.

#### Дети

- Обезболивание (подвздошно-паховые и подвздошно-подчревные блокады) у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Введение препарата ЛЕВОБИКС должно осуществляться специалистом, владеющим соответствующими навыками анестезии, либо под его контролем.

#### Режим дозирования

#### Взрослые

В Таблице 1, представленной ниже, приведены рекомендуемые дозы препарата при наиболее часто используемых блокадах. Для обезболивания (например, при эпидуральном введении левобупивакаина с целью купирования болевого синдрома) показаны более низкие дозы. При необходимости глубокой или продолжительной анестезии с полной моторной блокадой (например, эпидуральной или перibuльбарной) возможно использование более высоких концентраций препарата.

#### Максимальные дозы препарата

Максимальную дозу препарата ЛЕВОБИКС рассчитывают в зависимости от массы тела пациента и его физикального статуса, также доза препарата определяется его концентрацией,

местом и путем введения. Возможны индивидуальные различия во времени начала действия лекарственного средства и в длительности блокады. Согласно данным клинических исследований, при эпидуральном введении препарата адекватная для хирургического вмешательства сенсорная блокада развивается в течение 10 – 15 мин, а регрессирует через 6 – 9 ч.

Максимальная рекомендуемая разовая доза препарата составляет 150 мг. Для поддержания длительной моторной и сенсорной блокады при продолжительных вмешательствах может потребоваться повторное введение анестетика. Максимальная доза левобупивакаина, которую можно ввести в течение 24 ч, равна 400 мг. При лечении болевого синдрома в послеоперационном периоде доза препарата не должна превышать 18,75 мг/ч.

#### *Максимальные дозы препарата в акушерской практике*

Для анестезии во время операции кесарева сечения препарат нельзя вводить в концентрации, превышающей 5,0 мг/мл (см. раздел 4.3). Максимальная рекомендуемая доза составляет 150 мг.

При эпидуральной инфузии с целью обезболивания родов доза левобупивакаина не должна быть больше 12,5 мг/ч.

#### Особые группы пациентов

*Применение у ослабленных и пожилых пациентов, а также у пациентов с острыми заболеваниями*

У пожилых и ослабленных пациентов, а также при острых заболеваниях доза препарата ЛЕВОБИКС должна быть снижена в соответствии с данными физикального статуса.

При введении препарата для купирования боли в послеоперационном периоде необходимо учитывать дозу анестезирующего средства, введенного во время хирургического вмешательства.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Данных о применении препарата у пациентов с тяжелым поражением печени нет (см. разделы 4.4 и 5.2).

#### Дети

#### *Максимальные дозы препарата у детей*

Максимальная рекомендуемая доза препарата для анальгезии у детей (при подвздошно-паховой или подвздошно-подчревной блокаде) составляет 1,25 мг/кг с одной стороны.

Необходима коррекция максимальной дозы в зависимости от массы тела, конституции и физического статуса пациента/ребенка.

Эффективность и безопасность применения препарата ЛЕВОБИКС вне указанных показаний не установлена.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата при наиболее часто используемых блокадах.

|                                                                                                    | Концентрация<br>(мг/мл) <sup>1</sup> | Доза                        | Степень моторной<br>блокады |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Анестезия при<br>хирургических<br>вмешательствах                                                   |                                      |                             |                             |
| Эпидуральное болюсное <sup>2</sup> (медленное) введение препарата при хирургических вмешательствах |                                      |                             |                             |
| - Взрослые                                                                                         | 5,0 – 7,5                            | 10 – 20 мл<br>(50 – 150 мг) | От умеренной до<br>полной   |

|                                                                                             |           |                                         |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| Медленное эпидуральное введение препарата <sup>3</sup> при операции кесарева сечения        | 5,0       | 15 – 30 мл (75 – 150 мг)                | От умеренной до полной      |
| Инtrateкальное введение                                                                     | 5,0       | 3 мл (15 мг)                            | От умеренной до полной      |
| Блокада периферических нервов                                                               | 2,5 – 5,0 | 1 – 40 мл (2,5 – 150 мг) максимально    | От умеренной до полной      |
| Подвздошно-паховая или подвздошно-подчревная блокада у детей от 6 мес <sup>6</sup> – 12 лет | 2,5       | 0,5 мл/кг (1,25 мг/кг с одной стороны)  | Не применимо                |
|                                                                                             | 5,0       | 0,25 мл/кг (1,25 мг/кг с одной стороны) |                             |
| Анестезия при офтальмологических операциях (перibuльбарная блокада)                         | 7,5       | 5 – 15 мл (37,5 – 112,5 мг)             | От умеренной до полной      |
| Местная инфильтрационная анестезия                                                          |           |                                         |                             |
| - Взрослые                                                                                  | 2,5       | 1 – 60 мл (2,5 – 150 мг) максимально    | Не применимо                |
| Купирование болевого синдрома <sup>4</sup>                                                  |           |                                         |                             |
| Обезболивание родов (эпидуральное болюсное введение <sup>5</sup> )                          | 2,5       | 6 – 10 мл (15 – 25 мг)                  | От минимальной до умеренной |
| Обезболивание родов (эпидуральная инфузия)                                                  | 1,25      | 4 – 10 мл/ч (5 – 12,5 мг/ч)             | От минимальной до умеренной |
| Обезболивание в послеоперационном периоде                                                   | 1,25      | 10 – 15 мл/ч (12,5 – 18,75 мг/ч)        | От минимальной до умеренной |
|                                                                                             | 2,5       | 5 – 7,5 мл/ч (12,5 – 18,75 мг/ч)        |                             |

<sup>1</sup> – левобупивакаин в виде раствора для инъекций для приготовления инфузий существует в концентрациях 5,0 мг/мл и 7,5 мг/мл.

<sup>2</sup> – вводить в течение 5 мин.

<sup>3</sup> – вводить в течение 15 – 20 мин.

<sup>4</sup> – при применении препарата в сочетании с другими лекарственными средствами для купирования болевого синдрома, например, с опиоидными анальгетиками, дозу левобупивакаина следует уменьшить; также предпочтительнее применять более низкие концентрации раствора (например, 1,25 мг/мл).

<sup>5</sup> – минимальный рекомендуемый интервал между интермиттирующими инъекциями равен 15 мин.

<sup>6</sup> – клинические данные по применению у детей младше 6 месяцев отсутствуют.

### Способ применения

Препарат вводят внутривенно.

До начала введения и во время него обязательно следует выполнять аспирационную пробу для предупреждения попадания препарата ЛЕВОБИКС в сосудистое русло. Данные по

безопасности терапии препаратом ЛЕВОБИКС продолжительностью более 24 часов ограничены. Для уменьшения риска развития тяжелых неврологических осложнений необходимо тщательное наблюдение за пациентом и за длительностью введения препарата (см. раздел 4.4).

Аспирационную пробу следует проводить перед введением препарата и во время него в болюсных дозах медленно и в постепенно нарастающих дозах со скоростью 7,5 – 30 мг/мин. При этом необходимо тщательно контролировать показатели жизненно важных функций и постоянно поддерживать вербальный контакт с пациентом.

При появлении симптомов токсического эффекта введение препарата следует немедленно прекратить.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Общие противопоказания к регионарной анестезии.
- Гиперчувствительность к левобупивакаину, или к другим местным анестезирующим средствам группы амидов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Внутривенная регионарная анестезия (например, блокада по Биру).
- Значительное снижение артериального давления (например, при кардиогенном или гиповолемическом шоке).
- Парацервикальная блокада в акушерской практике (см. раздел 4.6).
- Дозировка 7,5 мг/мл противопоказана в акушерской практике из-за повышенного риска развития кардиотоксичности при введении препарата ЛЕВОБИКС.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

- Введение препарата длительностью более 24 часов.
- Препарат ЛЕВОБИКС следует с осторожностью применять у пациентов, получающих антиаритмические препараты со свойствами местных анестетиков (мексилетин) и антиаритмические препараты III класса (при применении последних могут развиваться аддитивные токсические эффекты).
- Регионарная анестезия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с тяжелыми нарушениями ритма сердца.
- У пациентов с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС).
- У пациентов, получающих другие местные анестетики либо препараты, схожие по структуре с местными анестетиками амидного типа.
- У пациентов с заболеваниями печени или со снижением печеночного кровотока (например, при циррозе или алкогольной болезни печени).

##### Особые указания

Все виды местной или регионарной анестезии следует выполнять в хорошо оснащенном медицинском учреждении, персонал должен иметь опыт проведения регионарной анестезии, а также уметь диагностировать возможные нежелательные реакции и проводить соответствующее лечение.

Препарат ЛЕВОБИКС может вызывать аллергические реакции, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и неврологические нарушения.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с тяжелыми нарушениями ритма сердца, регионарную анестезию препаратом ЛЕВОБИКС нужно проводить с осторожностью (см. раздел 4.4).

В пострегистрационном периоде наблюдения отмечались случаи хондролиза у пациентов, получающих непрерывную инфузию местных анестетиков в послеоперационном периоде внутрисуставно. Большинство сообщений о случаях хондролиза относились к плечевому суставу. Из-за множества сопутствующих факторов и несоответствий в научной литературе относительно механизма действия, причинно-следственная связь не была установлена.

Препарат ЛЕВОБИКС не показан для непрерывного внутрисуставного введения.

У пациентов с предшествующими заболеваниями ЦНС попадание местного анестезирующего средства в ЦНС при эпидуральном введении может повлечь за собой обострение этих заболеваний. Поэтому при планировании эпидуральной анестезии у таких пациентов необходимо проводить соответствующую клиническую оценку.

#### *Эпидуральная анестезия*

Концентрированный раствор препарата ЛЕВОБИКС (0,5 – 0,75%) при эпидуральной анестезии нужно вводить дробно по 3 – 5 мл, постепенно увеличивая дозу, при этом интервал между введениями должен быть достаточным для того, чтобы успеть определить токсические проявления в случае попадания лекарственного средства в просвет сосуда или интратекально. Описаны случаи тяжелой брадикардии, снижения артериального давления и дыхательной недостаточности с остановкой сердечной деятельности при применении местных анестезирующих средств (некоторые из этих случаев закончились летальным исходом). При необходимости введения большой дозы препарата ЛЕВОБИКС, например, при эпидуральной блокаде, рекомендуется ввести предварительную тестовую дозу с 3 – 5 мл лидокаина с эпинефрином. Непреднамеренное попадание препарата в сосудистое русло можно распознать по временному нарастанию частоты сердечных сокращений, а случайное попадание его в подболочечное пространство – по симптомам спинальной блокады. При продолжительном (интермиттирующем) введении препарата ЛЕВОБИКС через катетер необходимо выполнять аспирационную пробу (перед первой и каждой последующей дополнительной инъекцией). Попадание препарата внутрь сосуда возможно даже при отсутствии крови в шприце во время аспирационной пробы. При выполнении эпидуральной анестезии рекомендуется вначале ввести тестовую дозу и отслеживать действие левобупивакаина до начала введения всего препарата целиком.

Любые анестезирующие средства местного действия при эпидуральном введении могут вызвать снижение артериального давления и брадикардию. В связи с этим у всех пациентов должен быть обеспечен венозный доступ. Также необходимо убедиться в наличии соответствующих растворов, вазопрессоров, анестезирующих средств с противосудорожным действием, миорелаксантов, атропина и оборудования для реанимационных мероприятий (см. раздел 4.9).

#### *Эпидуральная анальгезия*

Имеются пострегистрационные данные о развитии синдрома конского хвоста и появлении признаков нейротоксичности (см. раздел 4.8), которые были связаны во времени с введением препарата ЛЕВОБИКС с целью эпидуральной анальгезии на протяжении 24 часов и более. При инфузии препарата дольше 24 часов такие явления были более тяжелыми, в некоторых случаях после них сохранялись остаточные явления. В связи с этим введение препарата длительностью более 24 часов следует осуществлять очень осторожно и только тогда, когда польза для пациента значительно превышает риск.

При введении любого местного анестезирующего средства необходимо выполнять аспирацию крови или спинномозговой жидкости (когда это необходимо) перед инъекцией основной и каждой последующей доз, чтобы избежать попадания препарата в просвет сосуда или интратекально. Однако отрицательная аспирационная проба не гарантирует от попадания препарата в сосудистое русло или подболобочное пространство. У пациентов, получающих другие местные анестетики либо препараты, схожие по структуре с местными анестетиками амидного типа, препарат ЛЕВОБИКС следует применять с осторожностью из-за аддитивного токсического действия этих лекарственных средств.

#### *Регионарные блокады крупных нервных стволов*

В целях обеспечения функционального венозного доступа пациенту должны внутривенно поступать жидкости через постоянный катетер. Чтобы в плазме крови не создавалась высокая концентрация препарата и не развивались серьезные нежелательные реакции, следует применять наименьшую дозу препарата ЛЕВОБИКС, позволяющую достичь эффективной анестезии. Нельзя вводить большой объем анестезирующего средства с высокой скоростью, по возможности препарат нужно вводить фракционно, постепенно увеличивая дозу.

#### *Местная анестезия в области головы и шеи*

Введение даже небольших доз препарата ЛЕВОБИКС в область головы и шеи (при ретробульбарной блокаде, при блокаде во время стоматологических вмешательств и при блокаде звездчатого ганглия) может вызвать тяжелые нежелательные реакции, сходные с таковыми при системных токсических эффектах после случайной внутрисосудистой инъекции препарата в большей дозе. Введение препарата требует предельной осторожности. Возможно развитие реакций, вызванных внутриартериальной инъекцией анестезирующего средства и попаданием его в церебральный кровоток ретроградным путем. Нежелательные реакции также могут быть связаны с пункцией твердой мозговой оболочки зрительного нерва при ретробульбарной блокаде с диффузией какого-либо местного анестезирующего средства по субдуральному пространству в средний мозг. Необходимо проводить постоянное наблюдение и тщательное мониторирование показателей дыхательной и сердечной деятельности у пациентов, у которых выполняются эти виды блокад. Также должны быть доступны оборудование для реанимационных мероприятий и персонал, имеющий соответствующую подготовку.

#### *Применение препарата в хирургической офтальмологии*

Специалисты, выполняющие ретробульбарную блокаду, должны помнить о возможности развития остановки дыхания при местном введении анестезирующего средства. Как и при других вариантах регионарной анестезии, перед проведением ретробульбарной блокады необходимо убедиться в наличии оборудования, персонала и лекарственных препаратов для лечения таких нарушений, как угнетение или остановка дыхания, судороги, возбуждение или подавление сердечной деятельности. Как и после других видов анестезии, после проведения ретробульбарной блокады необходимо постоянное наблюдение для отслеживания описанных нежелательных реакций.

#### Особые группы пациентов

##### *Применение у ослабленных и пожилых пациентов, а также у пациентов с острыми заболеваниями*

Препарат ЛЕВОБИКС у ослабленных и пожилых пациентов, а также у пациентов с острыми заболеваниями следует применять с осторожностью (см. раздел 4.2).

##### *Печеночная недостаточность*

Так как препарат ЛЕВОБИКС метаболизируется в печени, пациентам с заболеваниями печени или со снижением печеночного кровотока (например, при циррозе или алкогольной болезни печени) препарат нужно назначать с осторожностью (см. раздел 4.4).

#### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 3,6 мг/мл натрия, что нужно учитывать при применении у пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4 и CYP1A2

В исследованиях *in vitro* показано, что в метаболизме левобупивакаина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP3A4 и CYP1A2. На превращения левобупивакаина могут влиять ингибиторы изофермента CYP3A4 (в частности, кетоконазол) и изофермента CYP1A2 (например, метилксантины), хотя клинических исследований таких взаимодействий не проводилось.

##### Антиаритмические препараты

Препарат ЛЕВОБИКС следует с осторожностью применять у пациентов, получающих антиаритмические препараты со свойствами местных анестетиков (мексилетин) и антиаритмические препараты III класса (при применении последних могут развиваться аддитивные токсические эффекты).

##### Эпинефрин

Клинических исследований по оценке действия препарата ЛЕВОБИКС при его комбинации с эпинефрином не проводилось.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность (для дозировок 5,0 мг/мл и 7,5 мг/мл)

Применение препарата ЛЕВОБИКС для парацервикальной блокады в период беременности противопоказано. Клинический опыт показал, что введение препарата ЛЕВОБИКС при парацервикальной блокаде вызвало брадикардию у плода.

Клинических данных по применению препарата ЛЕВОБИКС в первом триместре беременности нет. В исследованиях на животных тератогенного действия препарата зарегистрировано не было. В то же время, при том системном уровне экспозиции препарата ЛЕВОБИКС, который достигается в клинической практике у человека, у животных были зафиксированы эмбриотоксические эффекты. Потенциальный риск для человека неизвестен. Таким образом, при отсутствии явной необходимости женщинам в первом триместре беременности препарат ЛЕВОБИКС вводить не следует.

##### Беременность (для дозировки 5,0 мг/мл)

В настоящее время существует обширный опыт применения бупивакаина при акушерских хирургических вмешательствах (в период беременности и при родоразрешении), при этом эмбриотоксического действия препарата не зарегистрировано.

##### Беременность (для дозировки 7,5 мг/мл)

Дозировка 7,5 мг/мл противопоказана в акушерской практике из-за повышенного риска развития кардиотоксичности при введении препарата ЛЕВОБИКС.

##### Лактация

Сведений о том, проникает ли препарат ЛЕВОБИКС в грудное молоко, нет. Однако данный препарат, по всей видимости, выделяется при лактации в меньшей степени, чем бупивакаин. Грудное вскармливание возможно после проведения местной анестезии.

#### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ЛЕВОБИКС может оказывать значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Необходимо предупредить пациентов о недопустимости управления транспортными средствами и работы с механизмами до разрешения всех эффектов анестезии и прямых последствий оперативного вмешательства.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции на препарат ЛЕВОБИКС согласуются с таковыми при применении лекарственных препаратов данного класса. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются снижение артериального давления, тошнота, анемия, рвота, головокружение, головная боль, повышение температуры тела, боль во время процедуры введения препарата, боль в спине и дистресс-синдром плода (при применении препарата в акушерской практике).

##### Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции при применении препарата ЛЕВОБИКС распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Очень часто: анемия.

##### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Частота неизвестна: аллергические реакции (в тяжелых случаях анафилактический шок), гиперчувствительность.

##### *Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головокружение, головная боль.

Частота неизвестна: судороги, потеря сознания, сонливость, синкопальное состояние, парестезия, пареплегия, паралич<sup>1</sup>.

##### *Нарушения со стороны органа зрения*

Частота неизвестна: Нечеткость зрения, птоз<sup>2</sup>, миоз<sup>2</sup>, энофтальм<sup>2</sup>.

##### *Нарушения со стороны сердца*

Частота неизвестна: атриовентрикулярная блокада, остановка сердечной деятельности, желудочковые тахикардии, тахикардия, брадикардия.

##### *Нарушения со стороны сосудов*

Очень часто: снижение артериального давления.

Нечасто: гиперемия<sup>2</sup>.

##### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Частота неизвестна: остановка дыхания, отек гортани, апноэ, чихание.

##### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота.

Частота неизвестна: гипестезия слизистой оболочки полости рта, нарушение контроля функции сфинктеров<sup>1</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Частота неизвестна: ангионевротический отек, крапивница, зуд, гипергидроз, ангидроз<sup>2</sup>, эритема.

*Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани*

Часто: Боль в спине.

Частота неизвестна: Подергивание мышц, мышечная слабость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Частота неизвестна: дисфункция мочевого пузыря<sup>1</sup>.

*Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния*

Часто: дистресс-синдром плода.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Неизвестно: приапизм<sup>1</sup>.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Часто: повышение температуры тела.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Частота неизвестна: снижение сердечного выброса, изменения на электрокардиограмме.

*Травмы, интоксикации и осложнения процедур*

Часто: боль во время процедуры

<sup>1</sup> – может быть симптомом или признаком синдрома конского хвоста.

<sup>2</sup> – может быть симптомом или признаком преходящего синдрома Горнера.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

При применении местных анестезирующих средств нежелательные реакции развиваются редко, однако они могут возникать при передозировке или при случайной внутрисосудистой инъекции и при этом носят серьезный характер.

Описаны случаи перекрестной чувствительности к различным анестезирующим средствам группы амидов.

Случайное интратекальное введение препарата может привести к спинальной анестезии на очень высоком уровне.

Влияние препарата на сердечно-сосудистую систему связано со снижением проводимости, возбудимости и сократимости миокарда. Обычно этому предшествуют признаки токсического поражения ЦНС, например, судороги, в то же время, в редких случаях остановка сердца возникает без какой-либо продромальной неврологической симптоматики.

Поражение нервной системы – редкое, но хорошо диагностируемое осложнение регионарной, в частности, эпидуральной и спинальной анестезии. Оно может быть связано с прямым повреждением спинного мозга или спинномозговых нервов, синдромом передней спинномозговой артерии, введением раздражающего вещества или нестерильного раствора. В редких случаях изменения сохраняются постоянно.

Существуют данные о сохраняющейся слабости или сенсорных нарушениях, ассоциированных с введением левобупивакаина. Иногда эти явления могут быть постоянными. Сложно определить, возникают ли такие длительные эффекты вследствие токсического действия

препарата или являются признаками недиагностированного травматического повреждения во время хирургического вмешательства либо при влиянии других механических факторов, в частности, установки катетера и манипуляций с ним.

Получены сообщения о развитии синдрома конского хвоста или появлении симптомов и признаков возможного повреждения основания спинного мозга или корешков спинномозговых нервов (включая слабость нижних конечностей, парестезии или паралич, потерю контроля над опорожнением кишечника и/или мочеиспусканием и приапизм), ассоциированных с терапией левобупивакаином. При введении левобупивакаина на протяжении более 24 часов указанные явления были более тяжелыми и в некоторых случаях полностью не исчезали (см. раздел 4.4).

Однако невозможно определить, были ли эти явления связаны с действием левобупивакаина, механической травмой спинного мозга либо корешков спинномозговых нервов, или взятием крови в области основания позвоночника.

Также описаны редкие случаи преходящего синдрома Горнера (птоз, миоз, энофтальм, односторонняя потливость и/или гиперемия), связанного с применением местных анестезирующих средств, включая левобупивакаин. После прекращения терапии эти явления исчезают.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

### **4.9. Передозировка**

#### Симптомы

После случайной внутрисосудистой инъекции местного анестезирующего средства может возникнуть немедленная токсическая реакция. При передозировке препарата его концентрация в плазме иногда достигает пиковых значений только через 2 ч после введения (в зависимости от места инъекции), таким образом, симптомы токсического поражения могут быть отсроченными. Возможно продление эффекта препарата.

Системные нежелательные реакции после передозировки или непреднамеренного внутрисосудистого введения местного анестезирующего средства длительного действия включают в себя симптомы поражения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

#### Лечение

При развитии судорог следует немедленно ввести внутривенно тиопентал натрия или диазепам, титруя дозу соответствующим образом. Тиопентал натрия и диазепам тоже могут оказывать угнетающее действие на центральную нервную систему, дыхательную и сердечно-сосудистую деятельность. Таким образом, при введении этих препаратов может развиваться апноэ. Препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу, следует применять только в

том случае, если есть возможность поддержания проходимости дыхательных путей и лечения пациента с полной миорелаксацией.

При отсутствии своевременного лечения судороги, последующие гипоксия и гиперкапния, а также угнетение сердечной деятельности под влиянием местных анестезирующих средств могут вызвать нарушения сердечного ритма, фибрилляцию желудочков и остановку сердца.

Предварительное введение жидкости и/или применение вазопрессоров позволяет предотвратить или уменьшить снижение артериального давления. При снижении артериального давления показана внутривенная инфузия кристаллоидов и коллоидов и/или введение вазопрессоров в возрастающих дозах (например, эфедрин 5 – 10 мг). Также следует как можно быстрее устранить все другие причины снижения артериального давления.

При развитии тяжелой брадикардии целесообразно введение атропина в дозе 0,3 – 1 мг, что позволяет увеличить ЧСС (частота сердечных сокращений) до допустимых значений. При возникновении нарушений сердечного ритма следует проводить соответствующее лечение, фибрилляция желудочков требует экстренной электрической кардиоверсии (дефибрилляции).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анестетики; местные анестетики; амиды.

Код АТХ: N01BB10

#### Механизм действия

Левобупивакаин является местным анестезирующим средством и анальгетиком длительного действия. Левобупивакаин блокирует передачу импульсов в сенсорных и моторных нервных волокнах в основном за счет влияния на потенциал-зависимые натриевые каналы клеточной мембраны, хотя также он вызывает блокаду калиевых и кальциевых каналов. Кроме того, левобупивакаин препятствует передаче и проведению импульсов в других тканях: наиболее важную роль в развитии клинических нежелательных реакций играет его действие на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему. Доза левобупивакаина выражена в количестве свободного основания, в то время как дозу рацемического бупивакаина выражают в количестве гидрохлоридной соли. Таким образом, раствор левобупивакаина содержит на 13% больше активного вещества, чем раствор бупивакаина. В клинических исследованиях было показано, что при одинаковых заданных концентрациях клиническая эффективность левобупивакаина и бупивакаина сходная.

#### Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях клинической фармакологии с использованием модели блокады локтевого нерва было продемонстрировано, что левобупивакаин обладает таким же клиническим эффектом, что и бупивакаин.

Данные по безопасности левобупивакаина при его введении на протяжении более 24 часов ограничены.

### 5.2. Фармакокинетические свойства

#### Абсорбция

Концентрация левобупивакаина в плазме крови после введения препарата зависит от дозы, места и пути введения препарата, так как абсорбция левобупивакаина из места введения зависит от васкуляризации ткани. Результаты клинических исследований показывают начало сенсорной блокады, адекватной для оперативного вмешательства, через 10 – 15 минут после эпидурального

введения со временем регрессии в диапазоне 6 – 9 часов.

### Распределение

В клинических исследованиях у человека показано, что распределение левобупивакаина после внутривенного введения в основном такое же, как у бупивакаина. Исследования *in vitro* показали, что кинетика распределения левобупивакаина после внутривенного введения (в/в) была, в основном, такой же, как и бупивакаина. Связывание с белками плазмы крови у человека составляет более 97% при концентрации от 0,1 до 1,0 мкг/мл.

Объем распределения после внутривенного введения составляет 67 л.

### Биотрансформация

Левобупивакаин в значительной степени подвергается метаболизму, в моче и кале неизмененный препарат не обнаруживается. Основной метаболит левобупивакаина, 3-гидроксилевобупивакаин, выделяется почками в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой и сернокислого эфира. В исследованиях *in vitro* было показано, что в метаболизме левобупивакаина участвуют изоферменты цитохрома CYP3A4 и CYP1A2, при этом образуются десбутил-левобупивакаин и 3-гидроксилевобупивакаин, соответственно. Данные исследования показали, что метаболизм левобупивакаина и бупивакаина сходен.

Рацемизации левобупивакаина *in vivo* не выявлено.

### Элиминация

После внутривенного введения левобупивакаин выводится в среднем в течение 48 ч на 95%, причем 71% выводится через почки, 24% – через кишечник.

При введении в виде внутривенной инфузии общий плазменный клиренс левобупивакаина равен 39 л/ч, а конечный период полувыведения – 1,3 ч.

В исследовании клинической фармакологии при внутривенном введении 40 мг левобупивакаина средний период полувыведения составил приблизительно  $80 \pm 22$  мин,  $C_{max}$  –  $1,4 \pm 0,2$  мкг/мл и  $AUC$   $70 \pm 27$  мкг·мин/мл.

### Линейность

При эпидуральном введении 75 мг (0,5%) и 112,5 мг (0,75%) левобупивакаина, а также при блокаде плечевого сплетения левобупивакаином в дозе 1 мг/кг (0,25%) и 2 мг/кг (0,5%) средние  $C_{max}$  и  $AUC(0 - 24)$  препарата приблизительно пропорциональны вводимой дозе. После эпидурального введения 112,5 мг (0,75%) левобупивакаина средние значения  $C_{max}$  и  $AUC$  составляют 0,81 мкг/мл и 4,93 мкг·ч/мл, соответственно.

### Особые группы пациентов

#### *Почечная недостаточность*

Данных по фармакокинетики левобупивакаина у пациентов с нарушением функции почек нет. Левобупивакаин в значительной степени подвергается метаболизму, неизмененный препарат в моче не обнаруживается.

#### *Печеночная недостаточность*

Данных по фармакокинетики левобупивакаина у пациентов с нарушением функций печени нет (см. раздел 4.4).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия хлорид

2,5 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

2,5 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)  
Вода для инъекций

## 6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат ЛЕВОБИКС несовместим с гидрокарбонатом натрия. При разведении левобупивакаина щелочными растворами может образовываться осадок.

## 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

## 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

## 6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл или 10 мл препарата в ампулы из нейтрального бесцветного стекла марки НС-3 или стекла 1-го гидролитического класса с насечками/кольцами или точками надлома, или без них.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул с препаратом в контурной ячейковой упаковке (поддоне) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковки (поддона) вместе с инструкцией по применению и ножом ампульным или скарификатором ампульным в пачке картонной.

При использовании ампул с насечками/кольцами или точками надлома, нож ампульный или скарификатор ампульный не вкладывают.

По 5 мл или 10 мл препарата во флаконы из бесцветного нейтрального стекла марки НС-3 или 1-го гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками и обжатые комбинированными колпачками из алюминия и пластмассы. Допускается использование аналогичных по качеству колпачков с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги офсетной или этикетку самоклеящуюся.

По 10 флаконов в контурной ячейковой упаковке (поддоне) из пленки поливинилхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке (поддоне) вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

## 6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

### Инструкция по приготовлению раствора

#### *Приготовление раствора*

Перед применением необходимо провести визуальную оценку препарата. Раствор можно использовать только в том случае, если он прозрачный и не содержит видимых частиц.

Для разведения препарата ЛЕВОБИКС используют 0,9% (9 мг/мл) раствор хлорида натрия для инъекций с соблюдением правил асептики.

### Совместимость

Показано, что с препаратом ЛЕВОБИКС в 0,9 % (9 мг/мл) растворе хлорида натрия совместимы клонидин 8,4 мкг/мл, морфин 0,05 мг/мл и фентанил 4 мкг/мл.

### Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация  
ООО «Аспектус фарма»,  
Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д. 8, этаж 1, помещ. I, комн. 20  
Тел.: +7 (495) 660-94-76  
Адрес электронной почты: [compliance@aspectus-pharma.ru](mailto:compliance@aspectus-pharma.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация  
ООО «Аспектус фарма»  
142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9.  
Тел.: +7 (916) 205-06-04  
Адрес электронной почты: [safety@aspectus-pharma.ru](mailto:safety@aspectus-pharma.ru)

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ЛЕВОБИКС доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)  
[https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)