

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Левобупивакаин-Эво, 5 мг/мл, раствор для инъекций.

Левобупивакаин-Эво, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левобупивакаин.

Левобупивакаин-Эво, 5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 5,633 мг левобупивакаина гидрохлорида (5,0 мг в пересчете на левобупивакаин).

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

Левобупивакаин-Эво, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 8,449 мг левобупивакаина гидрохлорида 7,5 мг в пересчете на левобупивакаин).

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 Левобупивакаин-Эво показан к применению у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и взрослых в возрасте от 18 лет.

Взрослые

Левобупивакаин-Эво, 5 мг/мл, раствор для инъекций

Препарат Левобупивакаин-Эво в дозировке 5 мг/мл показан к применению у взрослых:

- для анестезии при больших хирургических вмешательствах, например, эпидуральная (включая анестезию во время операции кесарева сечения), интратекальная, блокада периферических нервов;
- для анестезии при малых хирургических вмешательствах, например, инфильтрационная анестезия, перibuльбарная блокада (в глазной хирургии);
- для продолжительной эпидуральной инфузии, однократного или многократного болюсного эпидурального введения препарата для купирования болевого синдрома, особенно в

послеоперационном периоде или во время родов.

Левобупивакаин-Эво, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

Препарат Левобупивакаин-Эво в дозировке 7,5 мг/мл показан к применению у взрослых:

- для анестезии при больших хирургических вмешательствах, например, эпидуральная анестезия, интратекальная, блокада периферических нервов;
- для анестезии при малых хирургических вмешательствах, например, инфильтрационная анестезия, перibuльбарная блокада (в глазной хирургии);
- для продолжительной эпидуральной инфузии, однократного или многократного болюсного эпидурального введения препарата для купирования болевого синдрома, особенно в послеоперационном периоде.

Дети

Препарат Левобупивакаин-Эво в дозировках 5 мг/мл и 7,5 мг/мл показан к применению у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет для обезболивания (подвздошно-паховые и подвздошно-подчревные блокады).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Введение препарата Левобупивакаин-Эво должно осуществляться специалистом, владеющим соответствующими навыками анестезии, либо под его контролем. В Таблице 1, представленной ниже, приведены рекомендуемые дозы препарата при наиболее часто используемых блокадах. Для обезболивания (например, при эпидуральном введении препарата Левобупивакаин-Эво 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. До начала введения и во время него обязательно следует выполнять аспирационную пробу для предупреждения попадания препарата Левобупивакаин-Эво в сосудистое русло. Данные по безопасности терапии препаратом Левобупивакаин-Эво 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.).

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

	Концентрация (мг/мл) ¹	Доза	Степень моторной блокады
Анестезия при хирургических вмешательствах			
Эпидуральное болюсное² (медленное) введение препарата при хирургических вмешательствах			
- Взрослые	5,0—7,5	10—20 мл (50—150 мг)	От умеренной до полной
Медленное эпидуральное введение препарата ³ при операции кесарева сечения	5,0	15—30 мл (75—150 мг)	От умеренной до полной

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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
Анестезия при офтальмологических операциях (перibuльбарная блокада)	7,5	5—15 мл (37,5—112,5 мг)	От умеренной до полной
- Дети	2,5-5,0	0,25—0,5 мл/кг (1,25 мг/кг, с одной стороны)	Не применимо
Подвздошно-паховая или подвздошно-подчревная блокада у детей в возрасте от 6 месяцев ⁶ до 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)	
Местная инфильтрационная анестезия			
- Взрослые	2,5	1—60 мл (2,5—150 мг) максимально)	Не применимо
Купирование болевого синдрома ⁴			
Обезболивание родов (эпидуральное болюсное введение ⁵)	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)	

¹ – Левобупивакаин – Эво в виде раствора для инъекций для приготовления инфузий существует в концентрациях 5,0 мг/мл и 7,5 мг/мл.

² – вводить в течение 5 мин

³ – вводить в течение 15—20 мин.

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

⁵ – минимальный рекомендуемый интервал между интермиттирующими инъекциями равен 15 мин.

⁶ – клинические данные по применению у детей младше 6 месяцев отсутствуют.

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.

Максимальные дозы препарата

Максимальную дозу препарата Левобупивакаин-Эво 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 Левобупивакаин-Эво 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-Эво, 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 препарата Левобупивакаин-Эво не должна быть больше 12,5 мг/ч.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста, ослабленные пациенты, пациенты с наличием острых заболеваний

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данных о применении препарата Левобупивакаин-Эво у пациентов с тяжелым поражением печени нет.

Купирование боли у пациентов в послеоперационном периоде

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

Дети

Дети в возрасте от 0 до 6 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Левобупивакаин-Эво у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев не установлена. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 12 лет

Рекомендуемые дозы препарата для детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет указаны в Таблице 1 (см. подраздел «Режим дозирования»). 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.

Дети в возрасте от 12 до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Левобупивакаин-Эво у детей в возрасте от 12 до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Инъекционно, зависит от вида анестезии.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к левобупивакаину, местным анестезирующим средствам группы амидов (см. раздел 4.8.) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

общие противопоказания к регионарной анестезии;

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.);

препарат Левобупивакаин-Эво 7,5 мг/мл противопоказан в акушерской практике из-за повышенного риска развития кардиотоксичности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Левобупивакаин-Эво следует применять с осторожностью:

при введении препарата длительностью более 24 часов;

у пациентов, получающих антиаритмические препараты со свойствами местных анестетиков (мексилетин) и антиаритмические препараты III класса (при применении последних могут развиваться аддитивные токсические эффекты) (см. раздел 4.5.);

при регионарной анестезии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с тяжелыми нарушениями ритма сердца;

у пациентов с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы;

у пациентов, получающих другие местные анестетики, либо препараты, схожие по структуре с местными анестетиками амидного типа;

у пожилых и/или ослабленных пациентов;

у пациентов с заболеваниями печени или со снижением печеночного кровотока (например, при циррозе или алкогольной болезни печени).

Особые указания

Левобупивакаин может вызывать острые аллергические реакции, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и неврологические повреждения.

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.

В пострегистрационном периоде наблюдения отмечались случаи хондролиза у пациентов, получавших 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 Левобупивакаин-Эво не показан для непрерывного внутрисуставного введения.

У пациентов с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы (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 Левобупивакаин-Эво 5 мг/мл и 7,5 мг/мл 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.

При необходимости введения большой дозы препарата Левобупивакаин-Эво, например, при эпидуральной блокаде, рекомендуется ввести предварительную тестовую дозу с 3 — 5 мл лидокаина с эпинефрином.

При продолжительном (интермиттирующем) введении препарата Левобупивакаин-Эво 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.

Непреднамеренное попадание препарата в сосудистое русло можно распознать по временному нарастанию частоты сердечных сокращений, а случайное попадание его в подбололочное пространство — по симптомам спинальной блокады.

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.).

Сообщалось о случаях тяжелой брадикардии, артериальной гипотензии и нарушении дыхания с остановкой сердца (некоторые из них со смертельным исходом), при применении местных анестетиков, включая левобупивакаин.

Эпидуральная анальгезия

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 подбололочное пространство.

Имеются пострегистрационные данные о развитии синдрома конского хвоста и появлении признаков нейротоксичности (см. раздел 4.8.), которые были связаны во времени с введением левобупивакаина 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.

Регионарные блокады крупных нервных стволов

Чтобы в плазме крови не создавалась высокая концентрация препарата и не развивались серьезные нежелательные реакции, следует применять наименьшую дозу препарата Левобупивакаин-Эво, позволяющую достичь эффективной анестезии. Нельзя вводить большой объем анестезирующего средства с высокой скоростью, по возможности препарат нужно вводить фракционно, постепенно увеличивая дозу.

В целях обеспечения функционального венозного доступа пациенту должны внутривенно поступать жидкости через постоянный катетер.

Местная анестезия в области головы и шеи

Введение препарата требует предельной осторожности. Возможно развитие реакций, вызванных внутриартериальной инъекцией анестезирующего средства и попаданием его в церебральный кровоток ретроградным путем.

Введение даже небольших доз левобупивакаина 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. 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

Лица пожилого возраста, ослабленные пациенты, пациенты с наличием острых заболеваний

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Так как левобупивакаин 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 «С осторожностью»).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 3,6 мг натрия на мл, что эквивалентно 180 % от рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Описаны случаи перекрестной чувствительности к различным анестезирующим средствам группы амидов.

Препарат Левобупивакаин-Эво 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) (см. раздел 4.4.).

Клинических исследований по оценке действия препарата Левобупивакаин-Эво при его комбинации с эпинефрином не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Левобупивакаин-Эво, 5 мг/мл, раствор для инъекций и Левобупивакаин-Эво, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

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

Клинических данных по применению препарата Левобупивакаин-Эво в первом триместре беременности нет. В исследованиях на животных тератогенного действия препарата зарегистрировано не было. В то же время, при том системном уровне экспозиции левобупивакаина, 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 Левобупивакаин-Эво вводить не следует.

Левобупивакаин-Эво, 5 мг/мл, раствор для инъекций

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

Левобупивакаин-Эво, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

Препарат Левобупивакаин-Эво в дозировке 7,5 мг/мл противопоказан в акушерской практике из-за повышенного риска развития кардиотоксичности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Сведений о том, проникает ли левобупивакаин 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 Левобупивакаин-Эво 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 Левобупивакаин-Эво 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).

При применении препарата Левобупивакаин-Эво наиболее серьезными являются следующие нежелательные реакции: часто – дистресс-синдром плода; частота неизвестна – аллергические реакции (в тяжелых случаях анафилактический шок), ангионевротический отек, крапивница, судороги, остановка дыхания, остановка сердечной деятельности, параплегия, паралич (может быть симптомом или признаком синдрома конского хвоста).

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные в Таблице 2 возможные нежелательные реакции при применении препарата Левобупивакаин-Эво классифицированы по системно-органным классам и частоте возникновения. Частота встречаемости определяется в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении препарата Левобупивакаин-Эво

Орган или система органов	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Неизвестно	Аллергические реакции (в тяжелых случаях анафилактический шок), гиперчувствительность.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль.
	Неизвестно	Судороги, потеря сознания, сонливость, синкопальное состояние, парестезия, параплегия, паралич.
Нарушения со стороны органа зрения	Неизвестно	Нечеткость зрения, птоз ² , миоз ² , энофтальм ² .

Нарушения со стороны сердца	Неизвестно	Атриовентрикулярная блокада, остановка сердечной деятельности, желудочковые тахикардии, тахикардия, брадикардия.
Нарушения со стороны сосудов	Неизвестно	Гиперемия ² .
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Неизвестно	Остановка дыхания, отек гортани, апноэ, чихание
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота.
	Часто	Рвота.
	Неизвестно	Гипестезия слизистой оболочки полости рта, нарушение контроля функции сфинктеров ¹ .
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестно	Ангioneвротический отек, крапивница, зуд, гипергидроз, ангидроз ² , эритема.
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине.
	Неизвестно	Подергивание мышц, мышечная слабость.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Неизвестно	Дисфункция мочевого пузыря ¹ .
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния	Часто	Дистресс-синдром плода
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Неизвестно	Приапизм ¹ .
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Повышение температуры тела.
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Снижение артериального давления.
	Неизвестно	Снижение сердечного выброса, изменения на электрокардиограмме.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Боль во время процедуры.

¹ – может быть симптомом или признаком синдрома конского хвоста.

² – может быть симптомом или признаком преходящего синдрома Горнера.

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении местных анестезирующих средств нежелательные реакции могут возникать при передозировке (см. раздел 4.9.) или при случайной внутрисосудистой инъекции.

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

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).

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 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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 часа 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 (снижение артериального давления, брадикардия, нарушения сердечного ритма) и центральной нервной систем (судороги). 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.

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.

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. Фармакодинамические эффекты

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.

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 была, в основном, такой же, как и бупивакаина. Связывание препарата с белками плазмы крови у человека составляет более 97 % при концентрации от 0,1 мкг/мл до 1,0 мкг/мл.

Объем распределения после внутривенного введения составил 67 литров.

Биотрансформация

Левобупивакаин в значительной степени подвергается метаболизму, в моче и кале неизмененный препарат не обнаруживается. Основной метаболит левобупивакаина, 3-гидроксилевобупивакаин, выделяется в мочу 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 исследованиях клинической фармакологии при внутривенном введении 40 мг левобупивакаина средний период полувыведения составил приблизительно 80 ± 22 мин, максимальная концентрация ($C_{\max}$) — $1,4 \pm 0,2$ мкг/мл и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) — 70 ± 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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данных по фармакокинетике левобупивакаина у пациентов с нарушением функции печени нет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

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

2,5 М раствора хлороводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

При разведении препарата Левобупивакаин-Эво щелочными растворами может образовываться осадок. Препарат нельзя разводить гидрокарбонатом натрия или одновременно назначать с ним.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытая ампула

3 года.

После первого вскрытия

Раствор не содержит консервантов и должен использоваться немедленно после вскрытия ампулы. Остатки раствора должны быть утилизированы.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 или 10 мл препарата в ампулы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса или бесцветного стекла марки НС-3 с кодировочным кольцом (кольцами) или без них, с насечкой и точкой или кольцом излома.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) или контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 или 2 контурных пластиковых упаковки (поддона) или контурных ячейковых упаковки с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Для разведения препарата Левобупивакаин-Эво используют 0,9 % (9 мг/мл) раствор хлорида натрия для инъекций с соблюдением правил асептики. Перед применением необходимо провести визуальную оценку препарата. Раствор можно использовать только в том случае, если он прозрачный и не содержит видимых частиц.

Показано, что с препаратом Левобупивакаин-Эво 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Сетлар Эво» (ООО «Сетлар Эво»)

357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Кирова, д. 28, оф. 11

Телефон: + 7 (495) 508-38-59

Электронная почта: info@setlar.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Сетлар Эво» (ООО «Сетлар Эво»)

357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Кирова, д. 28, оф. 11

Телефон: + 7 (495) 508-38-59

Электронная почта: info@setlar.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Левобупивакаин-Эво доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.