

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МАРКАІН**

**(MARCAIN®)**

-

### **Склад:**

*діюча речовина:* bupivacaine;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду моногідрату у перерахуванні на бупівакаїну гідрохлорид 5 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію гідроксид та/або кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати для місцевої анестезії. Амід.

Код АТХ N01B B01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Маркаїн містить бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу.

Бупівакаїн оборотно блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспортування іонів натрію через клітинні мембрани нервових волокон. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда.

Найбільш значимою властивістю бупівакаїну є довга тривалість його ефекту. Різниця між тривалістю ефекту бупівакаїну в комбінації з адреналіном та без нього є відносно невеликою. Бупівакаїн особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади. Нижчі концентрації менше впливають на волокна рухових нервів та мають меншу тривалість ефекту, а також можуть бути придатними для тривалого знеболення, наприклад під час пологів або в післяопераційний період.

*Фармакокінетика.*

Швидкість абсорбції залежить від дози, шляху введення та перфузії на ділянці введення.

Міжреберні блокади призводять до найвищих концентрацій у плазмі (4 мг/л після введення дози 400 мг) завдяки швидкій абсорбції, тоді як підшкірні ін'єкції в ділянку живота призводять до найнижчих концентрацій у плазмі. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі спостерігаються у разі каудальної блокади (приблизно 1,0–1,5 мг/л після введення дози 3 мг/кг).

Бупівакаїн абсорбується з епідурального простору повністю з подальшою двофазною моделлю напіввиведення: початковий період напіввиведення становить 7 хв, наступний – 6 год. Повільна абсорбція є фактором, що обмежує швидкість виведення бупівакаїну та пояснює, чому період напіввиведення є більшим після епідурального застосування, ніж після внутрішньовенного введення.

Об'єм розподілу бупівакаїну у рівноважному стані становить приблизно 73 л, коефіцієнт печінкової екстракції – приблизно 0,4, загальний плазмовий кліренс становить 0,58 л/хв, а період напіввиведення – 2,7 год.

Період напіввиведення у новонароджених до 8 год довший, ніж у дорослих. У дітей віком від 3 місяців період напіввиведення такий же, як у дорослих.

Фармакокінетика у дітей подібна до такої у дорослих.

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 96 %, зв'язування переважно відбувається з  $\alpha_1$ -кислим глікопротеїном. Після значного хірургічного втручання рівень цього білка може підвищитися та дати більшу загальну плазмову концентрацію бупівакаїну. Проте концентрація незв'язаного бупівакаїну залишається незмінною. Це пояснює, чому плазмові концентрації, які перевищують токсичні рівні, можуть добре переноситися.

Бупівакаїн майже повністю метаболізується в печінці, переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 4-гідроксибупівакаїну та шляхом N-деалкілювання до піпекодилксилідину (PPX), причому обидва ці шляхи опосередковані цитохромом P450 3A4. Таким чином, кліренс залежить від печінкової перфузії та активності метаболізуючого ферменту.

Бупівакаїн проходить через плацентарний бар'єр. Концентрація вільного бупівакаїну однакова у вагітної та плода. Проте загальна плазмозна концентрація нижча у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Маркаїн, 0,5 % розчин, застосовують для проведення місцевої анестезії шляхом черезшкірної інфільтрації, периферичної (-их) нервової (-их) блокади (блокад) і центральної невральної блокади (каудальної або епідуральної), тобто, застосовується фахівцем в тих ситуаціях, коли необхідно досягти тривалої анестезії. Оскільки сенсорна нервова блокада є більш вираженою, ніж моторна блокада, Маркаїн особливо ефективний у полегшенні болю, наприклад під час пологів.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини, місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату.

Бупівакаїн не слід застосовувати для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра).

Бупівакаїн не слід застосовувати для епідуральної анестезії пацієнтам з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у разі кардіогенного або гіповолемічного шоку.

Епідуральна анестезія незалежно від застосовуваного місцевого анестетика має свої протипоказання, які включають: захворювання нервової системи в активній стадії, такі як менінгіт, поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку внаслідок перніціозної анемії та пухлин головного та спинного мозку; туберкульоз хребта; гнійну інфекцію шкіри в місці або поруч із ділянкою проведення люмбарної пункції; порушення згортання крові або поточне лікування антикоагулянтами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Слід дотримуватися обережності при застосуванні бупівакаїну разом з лікарськими засобами, що за структурою подібні до місцевих анестетиків, такими як антиаритмічні засоби класу ІВ, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними.

Специфічні дослідження взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами класу ІІІ (наприклад аміодароном) не проводилися, тому у разі одночасного застосування рекомендується дотримуватися обережності (див. також розділ «Особливості застосування»).

## ***Особливості застосування.***

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за винятком найпростіших, завжди слід проводити за наявності обладнання, необхідного для проведення реанімаційних заходів. Потрібно встановити внутрішньовенні катетери ще до початку застосування місцевого анестетика при проведенні великих блоkad.

Повідомлялося про зупинку серця та смерть при застосуванні бупівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів. Іноді реанімація була ускладнена або неможлива, незважаючи на адекватну терапію.

Великі блокади периферичних нервів можуть потребувати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, часто поблизу великих судин. У таких випадках існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або системної абсорбції, що може призвести до високих концентрацій у плазмі.

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн у високих дозах може спричинити гострі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Це особливо стосується випадкового внутрішньосудинного введення або ін'єкцій у сильно васкуляризовані ділянки.

Деякі методики регіонарної анестезії можуть бути пов'язані з важкими побічними реакціями, а саме:

- епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках супутньої гіповолемії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням серцево-судинної функції;
- в поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричиняти, наприклад, тимчасову сліпоту, серцево-судинну недостатність, апное та судоми. Ці симптоми слід негайно лікувати;
- ретро- та навколлубульбарні ін'єкції місцевих анестетиків можуть становити певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів. Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти на м'язи та нерви внаслідок введення місцевого анестетика. Ступінь таких ускладнень залежить від ступеня травми, концентрації місцевого анестетика та тривалості його експозиції. З цієї причини слід обирати найнижчу ефективну дозу. Випадкові інтраваскулярні введення в ділянку шиї та голови можуть спричинити церебральні симптоми навіть у низьких дозах;
- парацервікальна блокада іноді може спричинити брадикардію або тахікардію у плода, тому серцевий ритм плода слід ретельно контролювати.

Слід дотримуватися обережності за наявності у пацієнтів AV-блокади II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з тяжкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок, пацієнтки на пізніх стадіях вагітності або пацієнти, загальний стан яких поганий, також потребують особливої уваги.

Пацієнти, яких лікують антиаритмічними лікарськими засобами III класу (наприклад аміодароном), повинні перебувати під ретельним наглядом. Крім того, слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу у таких пацієнтів, оскільки кардіологічні ефекти бупівакаїну та антиаритмічних лікарських засобів III класу можуть бути адитивними.

Про порушення функції печінки з оборотним підвищенням рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та білірубіну повідомлялось у рідкісних випадках після повторних ін'єкцій чи тривалих інфузій бупівакаїну. Після негайного припинення введення бупівакаїну можливе швидке клінічне покращення. Якщо під час введення бупівакаїну спостерігаються ознаки порушення функції печінки, лікарський засіб необхідно відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

Епідуральна анестезія може призвести до зниження артеріального тиску та брадикардії. Цей ризик можна зменшити, наприклад, шляхом ін'єкції судинозвужувальних лікарських засобів. Зниження артеріального тиску слід коригувати негайно, наприклад, шляхом внутрішньовенного введення симпатоміметиків, яке за потреби повторюють.

У постреєстраційний період повідомлялося про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків після хірургічних втручань. У більшості випадків, про які повідомлялось, хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на множинні етіологічні фактори та суперечливість інформації в науковій літературі стосовно механізму дії, причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений. Тривалі внутрішньосуглобові інфузії не є схваленим показанням для препарату Маркаїн.

Цей лікарський засіб містить 4,6 ммоль (або 105 мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але Маркаїн не слід застосовувати на ранніх термінах вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь перевищуватиме ризики.

У разі проведення парацервікальної блокади існує підвищений ризик виникнення у плода побічних реакцій (таких як брадикардія та тахікардія), які розвиваються внаслідок застосування місцевих анестетиків. Такі ефекти можуть бути обумовлені високими концентраціями анестетика, що досягають плода (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується щільний моніторинг серцевого ритму.

#### *Годування груддю*

Бупівакаїн проникає у грудне молоко, але ризик впливу на дитину при застосуванні препарату у терапевтичних дозах малоімовірний.

## ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Залежно від дози та способу застосування бупівакаїн може виявляти тимчасовий вплив на рухи та координацію.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Маркаїн повинні вводити лише лікарі, які мають досвід проведення регіонарної анестезії, або введення препарату слід здійснювати під їхнім наглядом. Необхідно застосовувати найменші дози, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності для запобігання випадковим внутрішньосудинним ін'єкціям. Рекомендовано проводити аспіраційну пробу перед введенням загальної дози, а також під час введення загальної дози. Загальну дозу слід вводити повільно, зі швидкістю 25–50 мг/хв або окремими дозами, підтримуючи постійний вербальний контакт з пацієнтом і контролюючи серцевий ритм.

При епідуральному введенні слід ввести тестову дозу 3–5 мл Маркаїну з адреналіном, оскільки випадкова внутрішньосудинна ін'єкція може спричинити, наприклад, короточасне підвищення частоти серцебиття, а випадкова інтратекальна ін'єкція може спричинити спінальну блокаду. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

Нижче наведено рекомендовані дози. Дозування слід коригувати залежно від ступеня блокади та загального стану пацієнта.

Для *інфільтраційної анестезії* слід вводити 5–30 мл Маркаїну 5 мг/мл (25–150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* слід вводити по 2–3 мл Маркаїну 5 мг/мл (10–15 мг бупівакаїну гідрохлориду) на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

Для *блокад великих нервів* (наприклад епідуральної, сакральної та анестезії плечового сплетіння) слід вводити 15–30 мл Маркаїну 5 мг/мл (75–150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *акушерської анестезії* (наприклад епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум-екстракції) слід вводити 6–10 мл Маркаїну 2,5 мг/мл (15–25 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені дози є початковими, їх введення за потреби можна повторювати кожні дві-три години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 15–30 мл Маркаїну 5 мг/мл (75–150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

У разі застосування комбінації з опіоїдними препаратами дозу бупівакаїну слід знизити.

Під час проведення інфузії потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск, частоту серцебиття та спостерігати за станом пацієнта щодо можливих симптомів інтоксикації. За наявності ознак токсичного ефекту інфузію слід негайно припинити.

#### *Максимальні рекомендовані дози*

Максимальна рекомендована доза, що застосовується протягом одного й того ж випадку, розраховується за нормою 2 мг/кг маси тіла; для дорослих максимальна доза становить 150 мг протягом 4 год, тобто 30 мл Маркаїну 5 мг/мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Максимальна рекомендована доза на добу становить 400 мг. Загальну дозу слід коригувати залежно від віку пацієнта, загального стану здоров'я та інших значущих обставин.

## **Діти.**

Лікарський засіб Маркаїн не застосовують дітям.

### **Передозування.**

#### Симптоми

Системні токсичні реакції стосуються центральної нервової та серцево-судинної систем. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові, що зумовлена випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або незвичайно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих тканин (див. також розділ «Особливості застосування»).

Симптоми з боку ЦНС схожі для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як серцеві симптоми відрізняються для різних препаратів як кількісно, так і якісно.

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть спричинити негайні (від кількох секунд до кількох хвилин) системні токсичні реакції. У разі передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15–60 хвилин після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

*Токсичність з боку ЦНС* розвивається поступово, зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Ускладнення артикуляції, судомні рухи м'язів або тремор є більш серйозними симптомами, які передують генералізованим судомам. Ці ознаки не слід трактувати як невротичну поведінку. Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапінія (підвищений вміст CO<sub>2</sub> у крові) через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін у легенях. У тяжких випадках також може розвинутися апное. Ацидоз посилює токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Одужання залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розповсюдження за межі центральної нервової системи. Це відбувається швидко, за винятком випадків, коли були введені дуже великі кількості лікарського засобу.

*Серцево-судинні ефекти* зазвичай становлять більш серйозну загрозу. Цим ефектам часто передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи, які, однак, можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, що досягається за допомогою таких препаратів, як бензодіазепіни або барбітурати. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можливі зниження артеріального тиску, брадикардія, аритмія та навіть зупинка серця. Серцево-судинні токсичні ефекти часто пов'язані з пригніченням системи провідності серця та міокарда, що призводить до зменшення серцевого викиду, артеріальної гіпотензії, AV-блокади, брадикардії та іноді – вентрикулярних аритмій, включаючи вентрикулярну тахікардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад судоми, проте рідко зупинка серця наставала без попередніх ефектів з боку ЦНС. Після дуже швидкої внутрішньовенної болюсної ін'єкції в коронарних судинах може досягатися така висока концентрація бупівакаїну в крові, що вплив на систему кровообігу настає самостійно або до виникнення ефектів з боку ЦНС. З огляду на цей механізм, пригнічення міокарда може розвинути навіть як перший симптом інтоксикації.

### Лікування

У разі повної спінальної блокади потрібно забезпечити достатню вентиляцію (прохідність дихальних шляхів, забезпечення киснем, при необхідності – інтубація та штучна вентиляція легенів). У разі артеріальної гіпотензії/брадикардії слід ввести вазопресорний засіб з інотропним ефектом.

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків необхідно негайно припинити, а симптоми з боку ЦНС (судоми, пригнічення ЦНС) негайно лікувати шляхом оптимального забезпечення киснем/вентиляції легень та застосуванням протисудомних засобів.

Якщо виникає недостатність кровообігу (гіпотензія, брадикардія), слід застосовувати відповідне лікування із внутрішньовенним введенням рідин, вазопресорних, інотропних засобів та/або ліпідних емульсій.

У разі зупинки кровообігу слід негайно розпочати пневмокардіальні реанімаційні заходи. Важливо підтримувати належну оксигенацію дихання, вентиляцію та кровообіг одночасно з корекцією ацидозу.

При зупинці кровообігу можуть бути необхідні тривалі реанімаційні заходи.

### **Побічні реакції.**

Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (наприклад зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (зокрема ушкодження нервів), або явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (таких як епідуральний абсцес).

Неврологічні ушкодження є рідкісними, але добре відомими наслідками регіонарної, особливо епідуральної та спінальної анестезії.

Інформацію щодо симптомів та лікування гострої системної токсичності див. у розділі «Передозування».

Клас систем органів	Частота	Симптоми
Розлади з боку імунної системи	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Алергічні реакції, анафілактичний шок
Розлади з боку нервової системи	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Парестезія, запаморочення
	Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Симптоми токсичності з боку ЦНС (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, легке запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія)
	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез, параплегія
Розлади з боку органів зору	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Двоїння в очах
Розлади з боку серця	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Брадикардія
	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Зупинка серця, серцеві аритмії
Судинні розлади	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Артеріальна гіпотензія
	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Артеріальна гіпертензія
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Пригнічення дихання
Розлади з боку травної системи	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Нудота
	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Бльовання
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Затримка сечі



Розлади з боку гепатобіліарної системи	Частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних)	Порушення функції печінки/ підвищення рівня АЛТ та АСТ*.
--	---	--

\*Ураження печінки з оборотним підвищенням рівнів АСТ, АЛТ, ЛФ та білірубину спостерігали після повторних ін'єкцій та тривалих інфузій бупівакаїну. У разі появи під час лікування ознак порушення функції печінки, слід відмінити цей лікарський засіб (див. розділ «Особливості застосування»).

### Діти

Побічні реакції у дітей подібні до таких у дорослих, але у дітей може бути складно виявити ранні ознаки місцевої токсичності анестетика, коли блокада виконується під час седації чи загальної анестезії.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності.**

3 роки. Розчин потрібно використати якомога швидше після відкриття флакона.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в місцях, недоступних для дітей, при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

### **Несумісність.**

Алкалізація може спричинити осад, оскільки бупівакаїн малорозчинний при рН вище 6,5.

### **Упаковка.**

По 20 мл у флаконі. По 5 флаконів у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ресіфарм Монтс, Франція/Recipharm Monts, France.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

18, Ру де Монтбазон, 37260 МОНТС, Франція / 18 rue de Montbazon, MONTS, 37260, France.