МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016240/01-081116
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Маркаин® Адреналин
наименование лекарственного препарата

Раствор для инъекций, 5 мг/мл + 5 мкг/мл
лекарственная форма, дозировка

Ресифарм Монтс, Франция
наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 081116 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Различные виды местной анестезии (обезболивание при травме, хирургических вмешательствах, включая кесарево сечение, обезболивание естественных родов, проведение болезненных диагностических процедур, например, при артроскопии): местная инфильтрационная анестезия, проводниковая анестезия (в т.ч. межреберная блокада, блокада больших и малых нервов, блокада нервов в области головы и шеи), каудальная или люмбальная эпидуральная блокада, ретробульбарная (регионарная) анестезия.	**Показания к применению** Хирургическая анестезия у взрослых и детей старше 12 лет. Острая боль у взрослых и детей старше 12 лет.
Противопоказания • Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к местным анестетикам амидного типа; • Гиперчувствительность к натрию	**Противопоказания** • Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или к другим местным анестетикам амидного типа. • Гиперчувствительность к натрия дисульфиту (натрия метабисульфиту),

Старая редакция	Новая редакция
дисульфиту (натрию метабисульфиту), входящему в состав растворов, содержащих эпинефрин; • Детский возраст (до 2 лет); • Заболевания ЦНС, септицемия, гнойничковые поражения кожи в месте инъекции (как и при эпидуральном введении других местных анестетиков). Маркаин® Адреналин не применяется при проведении эпидуральной анестезии у пациентов с выраженной артериальной гипотензией, такой как кардиогенный или гиповолемический шок. Маркаин® Адреналин не применяется при проведении внутривенной регионарной анестезии (блокада по Биру) (случайное проникновение бупивакаина в кровеносное русло может вызвать развитие острых системных токсических реакций);	входящему в состав растворов, содержащих эпинефрин. • Состояния, при которых противопоказано проведение эпидуральной анестезии: – текущие заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как менингит, полиомиелит, внутричерепное кровоизлияние, а также новообразования ЦНС; – туберкулез позвоночника; – пернициозная анемия с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга; – гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции; – кардиогенный или гиповолемический шок; – нарушение свертываемости крови или сопутствующая антикоагулянтная терапия. Маркаин® Адреналин 5 мг/мл + 5 мкг/мл не одобрен для применения у детей в возрасте до 12 лет. Маркаин® Адреналин не применяется при проведении внутривенной регионарной анестезии (блокада по Биру).
С осторожностью: Сердечно-сосудистая недостаточность (возможно	**С осторожностью** • пожилой возраст;

Старая редакция	Новая редакция
прогрессирование), атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, воспалительные заболевания, дефицит холинэстеразы, почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), поздний срок беременности (III триместр), общее тяжелое состояние, снижение печеночного кровотока (например, при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени), одновременное применение антиаритмических средств (включая бета-адреноблокаторы), необходимость проведения парацервикальной анестезии, детский возраст (до 12 лет). При перидуральном введении (каудальная и люмбальная анестезия) – предшествующие неврологические заболевания, деформация или другие изменения позвоночника. Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, структурно сходные с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты (например, лидокаин, мексилетин). Растворы, содержащие эпинефрин, следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой или нелеченной артериальной гипертензией, плохо контролируемым тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца, AV- блокадой, с нарушением мозгового кровообращения, осложненным сахарным диабетом или других состояниях,	• ослабленные пациенты; • антриовентрикулярная блокада II и III степени; • нарушение функции печени и почек тяжелой степени; • женщины на поздних сроках беременности; • совместное применение с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодарон); • совместное применение с другими местными анестетиками или с препаратами, имеющими структурное сходство с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты Ib класса (например, лидокаин, мексилетин); • совместное применение с неселективными бета-адреноблокаторами; • парацервикальная блокада; • неконтролируемая артериальная гипертензия; • гипертиреоз; • ишемическая болезнь сердца (ИБС); • цереброваскулярная недостаточность; • тахиаритмия; • сахарный диабет у пациентов с большой длительностью заболевания; • введение в область концевых артерий (например, блокада пениса, блокада пальца по Оберсту) (из-за риска ишемического некроза тканей).

Старая редакция	Новая редакция
которые могут обостряться под влиянием эпинефрина. Следует проявлять осторожность в случаях периферического введения препарата в области с пониженной циркуляцией крови (такие как пальцы рук и ног).	
Способ применения и дозы ***Взрослые и дети старше 12 лет*** Нижеприведенная таблица является руководством для дозирования препарата при наиболее часто выполняемых методиках. При расчете необходимой дозы важно основываться на клиническом опыте и оценке физического статуса пациента. **Рекомендации по дозированию** Дозы бупивакаина, указанные в таблице, считаются необходимыми для успешной блокады, и должны рассматриваться в качестве рекомендуемых доз для среднего взрослого пациента. Как правило, доза местного анестетика, содержащего эпинефрин, равна дозе анестетика без эпинефрина. Существуют большие индивидуальные различия по началу и длительности действия, поэтому точные дозы установить невозможно. При использовании других методик регионарной анестезии следует руководствоваться данными справочников. При введении большого объема раствора, содержащего эпинефрин, следует принимать во внимание возможность риска развития системных эффектов эпинефрина.	**Способ применения и дозы** Маркаин® Адреналин может применяться только врачами, имеющими опыт проведения местной анестезии или под их наблюдением. Следует использовать минимальную дозу, позволяющую достигнуть адекватной анестезии. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата. Рекомендуется проводить аспирационную пробу до введения и во время введения препарата. Препарат следует вводить медленно, со скоростью 25-50 мг бупивакаина в минуту или дробными дозами, поддерживая непрерывный словесный контакт с пациентом и контролируя частоту сердечных сокращений. При эпидуральном введении рекомендуется тестовая доза 3-5 мл препарата Маркаин® Адреналин. Так, при случайном внутрисосудистом введении отмечается кратковременное увеличение частоты сердечных сокращений, а при случайном интратекальном введении может развиться спинальный блок. При появлении симптомов токсичности введение препарата следует немедленно прекратить.

Старая редакция

Тип блокады	Доза мл мг	Начало действия, мин	Длительность, часы	Показания (комментарии
Инфильтрационная анестезия	≤30 ≤150	1-10	3-8	Хирургические вмешательства и послеоперационная анальгезия
Ретробульбарная блокада	2-4 10-20	≈5	4-8	Офтальмохирургия
Перибульбарная блокада	6-10 30-50	≈10	4-8	Офтальмохирургия
Межреберная блокада (в расчете на нерв)	2-3 10-15	3-5	4-8	Хирургические вмешательства и послеоперационная анальгезия, обезболивание при травме
Интраплевральная блокада	20 100	10-20	4-8	Послеоперационная аналгезия

Новая редакция

Представленные ниже дозы носят рекомендательный характер; выбор дозы проводят с учетом глубины анестезии и общего состояния пациента.

Межреберная блокада: 2-3 мл препарата (10-15 мг бупивакаина) на один нерв.

Обширные блокады (например, эпидуральная блокада, сакральная блокада, блокада плечевого сплетения) при хирургических вмешательствах: 15-20-30 мл препарата (75-100-150 мг бупивакаина).

Максимальные рекомендованные дозы

Максимальная рекомендованная доза бупивакаина, определенная из расчета 2 мг/кг массы тела, для взрослых составляет 150 мг в течение 4 часов (что эквивалентно 30 мл препарата Маркаин® Адреналин). Максимальная рекомендованная суточная доза бупивакаина составляет 400 мг. Суммарную дозу препарата следует корректировать с учетом возраста и состояния пациента, а также других значимых обстоятельств.

Добавление эпинефрина к местному анестетику увеличивает продолжительность анестезии.

Введение больших объемов растворов, содержащих эпинефрин, связано с риском системных эффектов эпинефрина.

Эффективность и безопасность препарата Маркаин® Адреналин 5 мг/мл + 5 мкг/мл у детей в возрасте до 12 лет не установлена,

Старая редакция					Новая редакция
Блокада плечевого сплетения: подмышечная надключичная, межлестничная и подключичная периваскулярная	10-35 50-175 20-30 100-150	15-30 15-30	4-8 4-8	Хирургические вмешательства	имеющиеся данные ограничены. Эффективность и безопасность препарата Маркаин® Адреналин для эпидурального болюсного или непрерывного введения не установлена, имеющиеся данные ограничены. Из-за нестабильности эпинефрина препарат не следует подвергать стерилизации. Необходимо избегать длительного контакта препарата Маркаин® Адреналин с металлическими поверхностями (например, иглы или металлические части шприцев) из-за возможности высвобождения ионов металлов, которые могут вызывать отек в месте введения препарата и ускоренный распад эпинефрина. Растворимость бупивакаина уменьшается при pH > 6,5, что должно учитываться при добавлении щелочных растворов, т.к. может образовываться преципитат. Также при смешивании препарата с щелочными растворами может произойти быстрое разрушение эпинефрина.
Блокада седалищного нерва	10-20 50-100	15-30	4-8	Хирургические вмешательства	
Блокада бедренного нерва, запирательного нерва и латерального кожного нерва (3 в 1)	20-30 100-150	15-30	4-8	Хирургические вмешательства	
Люмбальная эпидуральная анестезия	15-30 75-150	15-30	2-3	Хирургические вмешательства, включая кесарево сечение	

Старая редакция					Новая редакция
				(доза учитывает пробный тест)	
Торакальная эпидуральная анестезия	5-10 25-50	10-15	2-3	Хирургические вмешательства (доза учитывает пробный тест)	
Каудальная эпидуральная анестезия у взрослых	20-30 100-150	15-30	2-3	Интраоперационное и послеоперационное обезболивание (доза учитывает пробный тест)	

Примечание: При введении больших объемов растворов, содержащих эпинефрин, существует риск развития системных эффектов эпинефрина.

≈ - приблизительно

≤ - не более

Максимально рекомендованная доза: 30 мл (150 мг бупивакаина). Максимально рекомендованная доза определяется из

Старая редакция	Новая редакция
расчета введения 2 мг/кг массы тела и составляет для взрослых 150 мг бупивакаина в течение 4 часов. Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что введение взрослому пациенту в течение 24 часов 400 мг препарата обычно хорошо переносится. Препарат следует вводить с осторожностью, чтобы избежать развития острых токсических реакций при случайном внутрисосудистом введении препарата. Рекомендуется тщательно выполнять аспирационную пробу до и в процессе введения препарата. При эпидуральной блокаде, рекомендуется предварительное введение тест-дозы: 3-5 мл бупивакаина с эпинефрином. В случае случайного внутрисосудистого введения препарата может возникнуть транзиторная тахикардия, легко выявляемая врачом. Основную дозу вводят медленно со скоростью 25-50 мг/мин или дробно болюсно, постоянно поддерживая вербальный контакт с пациентом. При появлении признаков интоксикации, введение препарата должно быть немедленно прекращено. Для детей младше 12 лет расчет дозы должен проводиться с учетом массы тела (в среднем до 2 мг/кг), при люмбосакральной – 1,5-2 мг/кг массы, при тораколюмбальной – 1,5-2,5 мг/кг массы. Добавление эпинефрина увеличивает длительность	

Старая редакция	Новая редакция
блокады на 50-100%. *Рекомендации по использованию*. Раствор не содержит консервантов и должен вводиться немедленно после вскрытия флакона. Остатки раствора должны выбрасываться. Из-за нестабильности эпинефрина, растворы его содержащие, не следует стерилизовать. Избегать длительного контакта между растворами местного анестетика, содержащего эпинефрин (низкое значение pH), и металлическими поверхностями (например, иглы или металлические части шприца), из-за возможности развития раздражения (опухоль, отек) на растворенные ионы металлов (в особенности, меди) в области введения, и возможного ускорения распада эпинефрина. Растворимость бупивакаина уменьшается при pH >6,5, что должно учитываться при добавлении щелочных растворов, т.к. может образовываться преципитат. При смешивании эпинефринсодержащих растворов с щелочными растворами может произойти быстрое разрушение эпинефрина.	
Побочное действие Побочные реакции на Маркаин® Адреналин аналогичны побочным реакциям, возникающим при интратекальном введении других местных анестетиков длительного действия.	**Побочное действие** Побочные реакции, вызванные препаратом Маркаин® Адреналин, трудно отличить от физиологических проявлений блокады нервов (например, артериальная гипотензия, брадикардия), реакций,

Старая редакция	Новая редакция
Побочные реакции, вызванные самим препаратом, трудно отличить от физиологических проявлений блокады нервов (например, снижение артериального давления, брадикардия, временная задержка мочи), реакций, вызванных непосредственно (например, спинальная гематома) или косвенно (например, менингит, эпидуральный абсцесс) введением иглы, или реакций, связанных с утечкой спиномозговой жидкости (например, постпункционная головная боль).	вызванных непосредственно (например, повреждение нерва) или косвенно (например, эпидуральный абсцесс) введением иглы. Повреждение нервной ткани является редким, но хорошо известным осложнением регионарной анестезии, в особенности, эпидуральной или спинальной анестезии.
Очень часто (>1/10)	Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота
Часто (>1/100, <1/10)	Со стороны нервной системы: парестезия, головокружение Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, повышение артериального давления (АД) Со стороны ЖКТ: рвота Со стороны мочеполовой системы: задержка мочи, недержание мочи
Нечасто (>1/1000, <1/100)	Со стороны нервной системы: признаки и
Очень часто (≥1/10)	Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота
Часто (≥1/100, <1/10)	Со стороны нервной системы: парестезия, головокружение Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипертензия Со стороны ЖКТ: рвота Со стороны мочеполовой системы: задержка мочи
Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Со стороны нервной системы: симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, периоральная парестезия, онемение языка, гиперакузия, зрительные нарушения, потеря сознания,

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, парестезия вокруг рта, онемения языка, гиперакузия, зрительные нарушения, тремор, легкое головокружение, потеря сознания, шум и звон в ушах, дизартрия)</td></tr>
<tr><td>Редко (<1/1000)</td><td>Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, аритмия
Со стороны нервной системы: непреднамеренный тотальный спинальный блок, повреждение периферических нервов, параплегия, паралич, нейропатия, арахноидит
Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания
Со стороны органа зрения: диплопия
Общие: аллергические реакции, в наиболее тяжёлых случаях – анафилактический шок.</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>тремор, головокружение, шум и звон в ушах, дизартрия)</td></tr>
<tr><td>Редко (≥1/10000, <1/1000)</td><td>Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, аритмия
Со стороны нервной системы: нейропатия, повреждение периферических нервов, арахноидит, парез, параплегия
Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания
Со стороны органов зрения: диплопия
Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, анафилактический шок.</td></tr>
</table>

Дети
У детей отмечаются такие же побочные реакции, как у взрослых пациентов, однако выявление ранних проявлений токсичности местных анестетиков у детей может быть затруднено, если блокада проводится на фоне седации или общей анестезии.
</td></tr>
<tr><td>Передозировка
Острая системная интоксикация
Токсические реакции проявляются, главным образом, со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. При случайном внутрисосудистом введении</td><td>Передозировка
Острая системная токсичность
Симптомы
Симптомы острой системной токсичности могут отмечаться со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
токсическая реакция проявляется в течение 1-3 минут, в то время как при передозировке, максимальные концентрации препарата в плазме крови могут достигаться в течение 20-30 минут в зависимости от места инъекции, при этом признаки интоксикации развиваются медленно. *Со стороны центральной нервной системы* Интоксикация проявляется постепенно в виде признаков и симптомов нарушения функции центральной нервной системы с нарастающей степенью тяжести. Начальными проявлениями интоксикации являются: парестезия вокруг рта, головокружение, онемение языка, патологически повышенное восприятие обычных звуков и шум в ушах. Нарушение функции зрения и тремор являются наиболее серьезными признаками и предшествуют развитию генерализованных судорог. Эти явления не следует ошибочно расценивать как невротическое поведение. Вслед за ними возможна потеря сознания и развитие больших судорожных припадков, которые могут длиться от нескольких секунд до нескольких минут. Вследствие повышенной мышечной активности и нарушения дыхания после начала судорог быстро появляются гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может развиться апноэ. Ацидоз усиливает токсический эффект местных анестетиков.	системы. Они обусловлены высокой концентрацией местного анестетика в крови в результате случайного внутрисосудистого введения препарата, передозировки или необычно быстрой абсорбции из области высокой васкуляризации (см. раздел «Особые указания»). Симптомы токсичности со стороны ЦНС схожи для всех местных анестетиков амидного типа, в то время как проявления со стороны сердечно-сосудистой системы различаются в большей степени при применении различных препаратов. Случайное внутрисосудистое введение местного анестетика может немедленно (от нескольких секунд до нескольких минут) вызвать системную токсическую реакцию. В случае передозировки симптомы системной токсичности развиваются позже (через 15-60 минут после инъекции) из-за более медленного повышения концентрации местного анестетика в крови. Проявления токсичности со стороны ЦНС развиваются постепенно в виде признаков и симптомов нарушения функции ЦНС, тяжесть которых нарастает. Начальными проявлениями токсичности обычно являются головокружение, периоральная парестезия, онемение языка, гиперакузия, шум и звон в ушах и зрительные расстройства. Дизартрия, подергивания мышц или тремор являются более серьезными симптомами и предшествуют

Старая редакция	Новая редакция
Данные явления проходят за счет перераспределения местного анестетика из центральной нервной системы и метаболизма бупивакаина. Купирование токсических явлений может наступать быстро, если только анестетик не был введен в очень большом количестве. *Со стороны сердечно-сосудистой системы* Токсические реакции, проявляющиеся со стороны сердечно-сосудистой системы, приводят к наиболее тяжелым последствиям и обычно предшествуют проявлению токсических реакций со стороны центральной нервной системы, которые могут маскироваться при проведении общей анестезии или глубокой седацией при применении таких препаратов, как бензодиазепины или барбитураты. На фоне высокой концентрации местных анестетиков в плазме отмечалось развитие артериальной гипотензии, брадикардии, аритмии и, в ряде случаев, остановки сердца. Токсические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы часто связаны с нарушением проводимости миокарда, что в свою очередь может привести к уменьшению минутного объема сердца, снижению артериального давления, AV-блокаде, брадикардии и в ряде случаев к желудочковой аритмии, включая тахикардию и фибрилляцию желудочков, и	развитию генерализованных судорог. Эти явления не следует ошибочно расценивать как невротическое поведение. Вслед за ними возможна потеря сознания и развитие больших судорожных припадков длительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Вследствие повышенной мышечной активности и нарушения нормального процесса дыхания вскоре после начала судорог появляются гипоксия и гиперкапния. В тяжелых случаях может развиться остановка дыхания. Ацидоз усиливает токсический эффект местных анестетиков. Данные явления разрешаются за счет метаболизма местного анестетика и его перераспределения из ЦНС. Купирование токсических явлений может наступать быстро, если анестетик не был введен в очень большом количестве. Появление симптомов токсичности со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, свидетельствуют о тяжести клинической ситуации. Им обычно предшествуют симптомы токсичности со стороны ЦНС, распознавание которых может быть затруднено в случае общей анестезии или глубокой седации при применении таких препаратов, как бензодиазепины и барбитураты. На фоне высокой системной концентрации местных анестетиков отмечены артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия и, в ряде

Старая редакция	Новая редакция
остановку сердца. Данные токсические проявления часто предшествуют проявлению симптомов острой токсичности со стороны центральной нервной системы, например, в форме судорог, однако в редких случаях остановка сердца может произойти и без проявления предшествующих признаков со стороны центральной нервной системы. В случае проведения быстрой внутривенной болюсной инъекции, в коронарных сосудах может наблюдаться высокая плазменная концентрация бупивакаина, оказывающая влияние на кровообращение и приводящая к развитию самостоятельных кардиотоксических эффектов или предшествующая развитию токсических эффектов со стороны центральной нервной системы. В связи с чем, угнетение миокарда может проявиться в качестве первых симптомов интоксикации. Следует проявлять особое внимание к ранним признакам развития интоксикации у детей, поскольку у данной группы пациентов наиболее часто после начала анестезии достигается более выраженная блокада. В случае передозировки следует также учитывать возможные системные эффекты эпинефрина. *Лечение острой интоксикации* При появлении признаков общей интоксикации необходимо немедленно прекратить введение препарата. Терапия	случаев, остановка сердца. Токсические реакции со стороны сердечно-сосудистой системы часто связаны с нарушением внутрисердечной проводимости и функции миокарда, что приводит к уменьшению сердечного выброса, артериальной гипотензии, атриовентрикулярной блокаде, брадикардии и, в ряде случаев, к желудочковой аритмии, в том числе, к желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и остановке сердца. Этим симптомам обычно предшествуют проявления тяжелой токсичности со стороны ЦНС, например, судороги, однако в редких случаях остановка сердца возникала без предшествующих симптомов со стороны ЦНС. При очень быстром внутривенном болюсном введении в коронарных артериях может достигаться высокая концентрация бупивакаина, и токсические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы могут возникать без предшествующих симптомов со стороны ЦНС или предшествовать этим симптомам. В таких случаях угнетение миокарда может быть первым симптомом токсичности. Особое внимание нужно обращать на выявление ранних признаков системной токсичности у детей, так как у них обширные блокады часто выполняются на фоне общей анестезии. Следует помнить о возможности системных эффектов эпинефрина при передозировке

Старая редакция	Новая редакция
должна быть направлена на поддержание вентиляции легких, купирование судорог и поддержание кровообращения. Следует применять кислород и при необходимости наладить искусственную вентиляцию (при помощи маски и мешка). Если судороги не прекращаются самостоятельно в течение 15-20 секунд, следует внутривенно ввести противосудорожные препараты. Внутривенное введение 100-150 мг тиопентала натрия быстро купирует судороги, вместо него можно ввести внутривенно 5-10 мг диазепама, хотя он действует более медленно. Суксаметоний быстро купирует мышечные судороги, однако, при его использовании требуется интубация трахеи и искусственная вентиляция легких, поэтому этот препарат следует применять только тем, кто владеет данными методами. При явном угнетении функции сердечно-сосудистой системы (снижение АД и брадикардия) вводят внутривенно 5-10 мг эфедрина, при необходимости через 2-3 минуты введение повторяют. При остановке сердца немедленно приступают к сердечно-легочной реанимации. Жизненно важными являются оптимизация оксигенации и вентиляции и поддержка циркуляции вместе с коррекцией ацидоза, так как гипоксия и ацидоз будут усиливать системные токсические эффекты местного анестетика. Как можно быстрее следует	препарата Маркаин® Адреналин. *Лечение* В случае полного спинального блока следует обеспечить адекватную вентиляцию (обеспечить проходимость дыхательных путей, подачу кислорода, при необходимости – интубацию и искусственную вентиляцию легких). При артериальной гипотензии/брадикардии вводят вазопрессоры, предпочтительно с положительным инотропным эффектом. При появлении симптомов острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение местного анестетика. Лечение должно быть направлено на поддержание адекватной вентиляции (с подачей кислорода) и гемодинамики. Во всех случаях системной токсичности необходима оксигенотерапия. При необходимости, следует прибегнуть к интубации и искусственной вентиляции легких (возможно, с гипервентиляцией). При судорогах показано введение диазепама, при брадикардии – атропина. При развитии сосудистого шока (артериальная гипотензия, брадикардия) терапия включает внутривенное введение инфузионных растворов, вазопрессоров, инотропных препаратов и/или жировых эмульсий. Следует внутривенно вводить инфузионные растворы, добутамин, и, если потребуется, норадреналин (первоначально

Старая редакция	Новая редакция
ввести эпинефрин (адреналин) (0,1-0,2 мг внутривенно или внутрисердечно), при необходимости введение следует повторить. Также следует рассмотреть необходимость проведения соответствующей терапии растворами для внутривенного введения и использование жировых эмульсий. При остановке сердца могут потребоваться длительные реанимационные мероприятия. При выборе режима дозирования у детей следует учитывать возраст и массу тела.	в дозе 0,05 мкг/кг/мин., и, если потребуется, увеличивать дозу на 0,05 мкг/кг/мин. каждые 10 минут), руководствуясь данными мониторинга гемодинамических параметров в более тяжелых случаях. Также можно применить эфедрин. При остановке кровообращения могут потребоваться длительные (несколько часов) реанимационные мероприятия. Во всех случаях необходимо корректировать ацидоз. При лечении острой токсичности у детей следует учитывать их возраст и массу тела при выборе доз препаратов.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды лекарственного взаимодействия Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или препараты, которые сходны по структуре с местными анестетиками амидного типа, такими как антиаритмические препараты (например, лидокаин, мексилетин), из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта. Совместное применение бупивакаина с антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) отдельно не изучалось, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов (см. раздел «Особые указания»). Необходимо избегать совместного	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия** Бупивакаин должен применяться с осторожностью у пациентов, получающих другие местные анестетики или антиаритмические препараты Ib класса, из-за возможности развития аддитивного токсического эффекта. Совместное применение бупивакаина с местными анестетиками и антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) не изучалось в исследованиях лекарственного взаимодействия, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов (см. раздел «Особые указания»). Неселективные бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол, усиливают

Старая редакция	Новая редакция
применения эпинефринсодержащих растворов или применять их с осторожностью у пациентов, принимающих трициклические антидепрессанты из-за возможного риска выраженного длительного повышения артериального давления. Препараты, содержащие окситоцин или эрготамин, способствуют развитию устойчивого повышения артериального давления с возможными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Сочетание с общей ингаляционной анестезией галотаном и энфлураном увеличивается риск развития тяжелой аритмии. При обработке места инъекции местного анестетика дезинфицирующими растворами, содержащими тяжелые металлы, повышается риск развития местной реакции в виде болезненности и отека. Препараты структурно сходные с местными анестетиками, например, токаинид, повышают риск развития аддитивного токсического эффекта. При совместном применении с препаратами, угнетающими ЦНС, местные анестетики усиливают угнетение ЦНС. Некардиоселективные бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол, усиливают прессорное действие эпинефрина, что может привести к тяжелой	прессорное действие эпинефрина, что может привести к тяжелой артериальной гипертензии и брадикардии. В случае комбинированного применения может потребоваться коррекция дозы препарата. Применение эпинефрина на фоне общей ингаляционной анестезии галотаном увеличивает риск развития тяжелой аритмии. В случае комбинированного применения может потребоваться коррекция дозы препарата. При совместном применении с трициклическими антидепрессантами возможно длительное повышение артериального давления, обусловленное вазопрессорным эффектом эпинефрина. В исследовании с внутривенным введением эпинефрина в высокой дозе было отмечено увеличение этого эффекта в 2-3 раза. Препараты, содержащие окситоцин или эрготамин, способствуют развитию устойчивого повышения артериального давления с возможными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными осложнениями. Производные фенотиазина и бутирофенона могут уменьшать или ингибировать вазопрессорный эффект эпинефрина.

Старая редакция	Новая редакция
артириальной гипертензии и брадикардии. Нейролептики, такие как производные фенотиазина и бутирофенона могут уменьшать вазопрессорный эффект эпинефрина. При применении бупивакаина с наркотическими анальгетиками при проведении эпидуральной анестезии развивается аддитивный эффект, однако усиливается угнетение дыхания.	
Особые указания Регионарная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующим образом оборудованном помещении. Оборудование и препараты, необходимые для проведения кардиомониторинга и реанимационных мероприятий, должны быть готовы для немедленного использования. При выполнении блокад с использованием больших доз препарата перед введением местного анестетика рекомендуется установить внутривенный катетер. Персонал должен пройти соответствующее обучение технике выполнения анестезии и должен быть знаком с диагностикой и лечением побочных эффектов препарата, системных токсических реакций и других осложнений (см. раздел «Передозировка»). Имеются сообщения об остановке сердца или смерти во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых	**Особые указания** При выполнении регионарной и местной анестезии, за исключением наиболее простых блокад, оборудование для проведения реанимационных мероприятий должно быть доступно для немедленного использования. При выполнении обширных блокад перед введением местного анестетика необходимо установить внутривенный катетер. Были отмечены случаи остановки сердца или смерти во время применения бупивакаина для эпидуральной анестезии или периферической блокады. В некоторых случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на правильное ее проведение. Проведение блокады периферических нервов связано с введением большого объема местного анестетика в области высокой васкуляризации, часто – близко к крупным сосудам. В таких случаях увеличивается риск случайного

Старая редакция	Новая редакция
случаях реанимация была затруднена или невозможна, несмотря на несомненно хорошую подготовку и проведение анестезии. Проведение периферической нервной блокады связано с введением большего объема местного анестетика в область высокой васкуляризации, часто близко к крупным сосудам, где увеличивается риск непреднамеренного внутрисосудистого введения местного анестетика или системной абсорбции большой дозы препарата, что в свою очередь может привести к повышению плазменной концентрации. Подобно другим местным анестетикам, бупивакаин может вызывать острые токсические реакции со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, если его применение для местной анестезии приводит к высокой концентрации препарата в крови. Наиболее часто это проявляется в случае непреднамеренного внутрисосудистого введения или при высокой васкуляризации места введения. На фоне высокой концентрации бупивакаина в плазме были зафиксированы случаи возникновения желудочковой аритмии, фибрилляции желудочков, внезапного коллапса и смерти. Определенные виды блокад, независимо от применяемого местного анестетика, могут	внутрисосудистого введения местного анестетика и/или системной абсорбции препарата, что, в свою очередь, может привести к повышению плазменной концентрации. Как и все остальные местные анестетики, при высокой концентрации в крови бупивакаин может оказывать токсические эффекты на ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Это относится, в особенности, к случайному внутрисосудистому введению или введению в области высокой васкуляризации. Определенные виды блокад могут быть связаны с серьезными неблагоприятными реакциями, например: • Эпидуральная анестезия может сопровождаться угнетением сердечно-сосудистой системы, особенно на фоне гиповолемии. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции сердечно-сосудистой системы. • В редких случаях при ретробульбарном введении возможно проникновение препарата в краниальное субарахноидальное пространство, при этом возникает временная слепота, сердечно-сосудистый коллапс, апноэ и судороги. Эти симптомы требуют незамедлительного лечения. • При ретробульбарном и перибульбарном введении местных анестетиков

Старая редакция	Новая редакция
быть связаны с серьезными неблагоприятными реакциями, например: • Центральные блокады, особенно на фоне гиповолемии, могут привести к угнетению деятельности сердечно-сосудистой системы; • Большие периферические блокады могут потребовать применения большого количества местного анестетика в областях высокой васкуляризации, часто вблизи больших сосудов, где увеличивается риск внутрисосудистого введения и/или системного всасывания, что может привести к высокой концентрации препарата в плазме; • При ретробульбарной инъекции препарат может случайно попасть в краниальное субарахноидальное пространство, вызывая временную слепоту, апноэ, судороги, коллапс и другие побочные эффекты; • При ретробульбарном и перибульбарном введении местных анестетиков существует небольшой риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц. Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие на мышцы и/или нервы. Тяжесть подобных тканевых реакций зависит от степени травмы, концентрации местного анестетика и длительности экспозиции	существует небольшой риск возникновения стойкого нарушения функции глазных мышц. Основными причинами являются травма и/или местное токсическое действие введенного препарата на мышцы и/или нервы. • Случайное внутрисосудистое введение местных анестетиков в области головы и шеи даже в низких дозах может вызывать симптомы токсичности со стороны ЦНС. • Парацервикальная блокада иногда приводит к брадикардии/тахикардии у плода, поэтому следует тщательно мониторировать сердечный ритм у плода. Тяжесть подобных тканевых реакций зависит от степени повреждения, концентрации местного анестетика и длительности экспозиции ткани к местному анестетику. Поэтому следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Следует соблюдать осторожность у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II или III стадии, поскольку местные анестетики могут снижать проводимость миокарда. Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции печени или почек тяжелой степени, пожилых или ослабленных пациентов. Пациенты, получающие антиаритмические

Старая редакция	Новая редакция
ткани местным анестетиком. Поэтому, как и в случае применения других местных анестетиков, следует использовать наименьшую эффективную концентрацию и дозу препарата. Вазоконстрикторы и другие добавки могут усиливать тканевые реакции и должны применяться только по показаниям; • При инъекциях в области шеи или головы препарат может случайно попасть в артерию и в этих случаях даже при применении низких доз возможно развитие серьезных неблагоприятных реакций; • Парацервикальная блокада иногда приводит к появлению брадикардии/тахикардии у плода, поэтому тщательный мониторинг сердечного ритма у плода является обязательным. • Сообщалось о случаях хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с использованием анестетиков не установлена. Маркаин® Адреналин не следует применять для продленной внутрисуставной инфузии. При проведении регионарной анестезии	препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением с контролем ЭКГ с учетом риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы из-за возможного аддитивного эффекта. При эпидуральной анестезии могут отмечаться артериальная гипотензия и брадикардия. Снизить вероятность этих осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных или коллоидных растворов. В случае артериальной гипотензии следует проводить терапию немедленно, например, внутривенно ввести эфедрин в дозе 5-10 мг, при необходимости введение можно повторить. Растворы, содержащие эпинефрин, следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой или неконтролируемой артериальной гипертензией, плохо контролируемым тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца, атриовентрикулярной блокадой, цереброваскулярной недостаточностью, сахарным диабетом с большой длительностью заболевания и другими состояниями, обострение которых может вызывать эпинефрин. Следует проявлять осторожность в случаях введения препарата в периферические области (такие как пальцы рук и ног), а также в области, где циркуляция крови снижена по другим

Старая редакция	Новая редакция
следует быть особенно внимательными к следующим группам пациентов: • Пациенты, получающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под тщательным наблюдением, из-за возможного риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы; • Пациенты пожилого возраста и ослабленные пациенты; • Пациенты с частичной или полной сердечной блокадой, так как местные анестетики могут ухудшать проводимость миокарда; • Пациенты с прогрессирующим заболеванием печени или с тяжелым нарушением функции почек; • Пациентки на поздних сроках беременности. При проведении эпидуральной анестезии могут возникнуть снижение артериального давления и брадикардия. Снизить вероятность этих осложнений можно путем предварительного введения кристаллоидных и коллоидных растворов. При снижении артериального давления следует сразу ввести внутривенно симпатомиметики; при необходимости их введение следует повторять. У детей используемые дозы должны соответствовать возрасту и массе тела. Растворы, содержащие эпинефрин, следует	причинам. В редких случаях, натрия метабисульфит может вызывать аллергические реакции, такие как бронхиальная астма и анафилактические реакции. Были отмечены случаи хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с использованием анестетиков не установлена из-за наличия нескольких предрасполагающих факторов. Маркаин® Адреналин не одобрен для продленной внутрисуставной инфузии.

Старая редакция	Новая редакция
применять с осторожностью у пациентов с тяжелой или нелеченной артериальной гипертензией, плохо контролируемым тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца, AV- блокадой, с нарушением мозгового кровообращения, осложненным сахарным диабетом или других состояниях, которые могут обостряться под влиянием эпинефрина. Следует проявлять осторожность в случаях периферического введения препарата в области с пониженной циркуляцией крови (такие как пальцы рук и ног). Раствор препарата Маркаин® Адреналин содержит натрия дисульфит. Сульфит может вызывать реакции аллергического типа (в том числе симптомы анафилаксии и бронхоспазм вплоть до угрожающих жизни) у восприимчивых людей. Распространенность повышенной чувствительности к сульфитам в общей популяции неизвестна и, по-видимому, является низкой. Повышенная чувствительность к сульфитам чаще встречается у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с лицами без бронхиальной астмы. Раствор не содержит консервантов и должен вводиться немедленно после вскрытия флакона. Остатки раствора должны быть утилизированы.	
Влияние на способность управлять транспортом и работу с механизмами	**Влияние на способность управлять транспортными средствами и**

Старая редакция	Новая редакция
В зависимости от дозы, местные анестетики могут оказывать минимальное влияние на мыслительные процессы и временно нарушать локомоторную функцию и координацию.	**механизмами** В зависимости от дозы и способа введения, бупивакаин может оказывать транзиторное влияние на двигательную функцию и координацию.
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, 2 Kingdom Street, London W2 6BD* **Производитель** Ресифарм Монтс, Франция FR-37260 Монтс, 18 Ру де Монтбазон, Франция *Recipharm Monts, France* *FR-37260 Monts, 18 Rue de Montbazon, France* **Выпускающий контроль качества** Ресифарм Монтс, Франция FR-37260 Монтс, 18 Ру де Монтбазон, Франция *Recipharm Monts, France* *FR-37260 Monts, 18 Rue de Montbazon, France* ***Дополнительная информация предоставляется по требованию:*** Представительство АстраЗенека ЮК	**Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения** АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, 2 Кингдом Стрит, Лондон W2 6BD *AstraZeneca UK Limited, United Kingdom, 2 Kingdom Street, London W2 6BD* **Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества** Ресифарм Монтс, Франция FR-37260 Монтс, 18 Ру де Монтбазон, Франция *Recipharm Monts, France* *FR-37260 Monts, 18 Rue de Montbazon, France* ***Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:*** Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и

Старая редакция	Новая редакция
Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1 тел. +7495 7995699 факс +7495 7995698 Маркаин – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.	ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1 тел. +7495 7995699 факс +7495 7995698 Маркаин – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека. © AstraZeneca 2016

Директор отдела регистрации препаратов,
Россия и Евразия



Сергеев А.В.