

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.07.2016 № 669
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15281/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.12.2019 № 2381

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРТИНІБСА З ЕПІНЕФРИНОМ 1:100 000 (ARTINIBSA WITH EPINEPHRINE 1:100 000)

Склад:

діючі речовини: articaine, adrenaline;
1 мл розчину містить артикаїну гідрохлориду 40 мг, адреналіну тартрату у перерахуванні на адреналін 0,01мг;
1 картридж (1,8 мл) містить артикаїну гідрохлориду 72 мг, адреналіну тартрату у перерахуванні на адреналін 0,018 мг;
допоміжні речовини: натрію хлорид; натрію метабісульфіт (Е 223); кислота лимонна, моногідрат; кислота хлористоводнева (для регулювання значення pH); натрію гідроксид (для регулювання значення pH); вода для ін'єкції.

Лікарська форма.

Розчин для ін'єкції.
Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин, вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група.

Препарати для місцевої анестезії. Артикаїн, комбінації. Код ATХ N01B B58.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат містить артикаїн, який є місцевим анестетиком амідного типу для застосування у стоматології. Спричиняє оборотну затримку чутливості вегетативних, сенсорних та рухових нервових волокон. Вважають, що механізм дії артикаїну є блокування потенціалзалежних натрієвих каналів мембрани нервово-го волокна.

Характерні швидкий початок зневолення (період очікування – від 1 до 3 хвилин), надійна сильна аналгетична дія та добра локальна толерантність.

Адреналін (епінефрин) (розведений до 1/100 000), доданий до розчину артикаїну, сповільнює надходження артикаїну у системну циркуляцію і таким чином забезпечує тривалишу активну концентрацію у тканинах. Це дає змогу, в свою чергу, отримати операційне поле з низькою кровотечею.

Тривалість дії при пульпарній анестезії становить щонайменше 45 хвилин, при зневолюванні м'яких тканин – від 120 до 240 хвилин.

Фармакокінетика.
Препарат швидко та майже повністю абсорбується.

Максимальний рівень артикаїну у плазмі крові при інтраоральній ін'єкції досягається приблизно через 10-15 хв. Об'єм розподілу становить 1,67 л/кг, період напіввиведення – приблизно 20 хвилин.

З'язування артикаїну з протеїнами плазми крові становить до 95%. Він швидко гідролізується холінестеразами плазми крові до його первинних метаболітів артикаїнової кислоти, які далі метаболізуються в глукuronід артикаїнової кислоти. В основному артикаїн та його метаболіти виводяться нирками. Адреналін швидко розкладається у печінці та інших тканинах. Він та його метаболіти виводяться нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

Місцева (інфільтраційна та провідникова) анестезія у стоматології для проведення складних процедур, що потребують глибокого зневолювання.

Протипоказання.

– Підвищена індивідуальна чутливість до артикаїну або до інших місцевих анестетиків амідного типу, епінефрину (адреналіну), сульфітів (метабісульфіту (Е 223)), а також до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

– Тяжкі порушення утворення серцевих імпульсів або порушення провідності (AV-блокада II-III ступеня, виражена брадикардія).

– Гостра декомпенсована серцева недостатність (гостра застійна серцева недостатність).

– Тяжка артеріальна гіпотензія.

– Порушення активності холінестерази у плазмі крові в анамнезі (включаючи форми захворювання, спричинені лікарськими засобами).

– Цукровий діабет тяжкого ступеня.

– Геморагічний діабет (підвищений ризик кровотечі), особливо при застосуванні провідникової анестезії.

– Метемгемобініємія, гіпоксія, непереносимість сульфогруп (особливо при бронхіальній астмі).

– Тяжка форма печінкової недостатності (порфірія).

– Закритокутова глаукома.

– Гіпертиреоз.

– Феохромоцитома.

– Одночасне застосування неселективних β-адреноблокаторів.

Не вводити у запалену ділянку.

Протипоказано пацієнтам із захворюваннями серця, такими як:

- нестабільна стенокардія;
- нещодавній інфаркт міокарда (від 3 до 6 місяців тому);
- нещодавнє проведення хірургічного втручання у вигляді коронарного шунтування (3 місяці тому);
- рефрактерна аритмія та пароксизмальна тахікардія або високочастотна тривала аритмія (абсолютна аритмія з тахікардією);
- нелікована або неконтрольована застійна серцева недостатність;
- нелікована або неконтрольована тяжка форма артеріальної гіпотензії.

Застосування трициклічних антидепресантів або інгібіторів моноаміноксидази (MAO) та впродовж 14 днів після припинення лікування інгібіторами моноаміноксидази (MAO). Препарат не можна застосовувати пацієнтам із бронхіальною астмою при підвищенні чутливості до сульфітів. У таких осіб введення препаратору може спровокувати гостру алергічну реакцію із симптомами анафілаксії, наприклад бронхоспазм.

Внутрішньовенне введення препаратору протипоказано. У зв'язку з наявністю епінефрину у складі препаратору його не слід застосовувати для проведення анестезії кінцівок (наприклад пальців рук), оскільки існує ризик виникнення ішемії.

Особливі заходи безпеки.

Перед проведенням ін'єкції необхідно провести шкірну пробу на підвищено чутливість до препаратору.

Перш ніж застосовувати препаратор Артінібса з епінефрином 1:100 000 необхідно:

- запитати про наявність алергії в анамнезі пацієнта із зазначенням лікування, яке він проходить на даний час;
- виконати пробну ін'єкцію при можливому ризику алергії, вводячи від 5 до 10 % дози;
- підтримувати словесний контакт з пацієнтом;
- мати реанімаційне обладнання під рукою.

Ризик, пов'язаний з випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією

Випадкова внутрішньосудинна ін'єкція (наприклад ненавмисна внутрішньовенна ін'єкція у системний кровотік, ненавмисна внутрішньовенна або внутрішньо-артеріальна ін'єкція у ділянці голови або шиї) може асоціюватися з серйозними несприятливими реакціями, такими як судомі з подальшим пригніченням центральної нервової системи або серцево-дихальної системи, і комою, що прогресують до зупинки дихання через раптовий високий рівень адреналіну та артикаїну у системному кровообігу.

Слід зробити аспіраційну пробу, щоб перевонатися, що голка не потрапила в судину, особливо під час блокування нерва.

Ін'єкцію слід проводити повільно, виконуючи тест на аспірацію щонайменше у двох площинах (ротація голки – 180°), щоб уникнути внутрішньосудинного введення.

Однак відсутність крові в шприці не гарантує запобігання внутрішньосудинній ін'єкції.

Ризик, пов'язаний з інтранервальною ін'єкцією

Випадкова інтранервальна ін'єкція може привести до того, що лікарський засіб у ретроградній формі пересувається уздовж нерва.

Якщо пацієнт під час ін'єкції відчуває удар електричного току або ін'єкція особливо болюча, слід злегка вимати голку для запобігання інтранервальній ін'єкції і попередження ураження нерва зв'язку з блокадою нерва.

Якщо відбувається ураження нерва голкою, нейротоксичний ефект може посилюватися потенційною хімічною нейротоксичністю артикаїну. Це може послабити периневральне кровопостачання і попередити виведення препаратору з місця введення.

Супутнє застосування інших лікарських засобів потребує ретельного контролю. Після настання анестезії існує ризик ненавмисної травми внаслідок прикушування слизової оболонки губ, щоки або язика. Пацієнта слід попередити про те, що не можна здійснювати жувальні рухи протягом дії анестезії.

Слід уникати ін'єкцій в інфіковані або запалені тканини (зменшується ефективність місцевої анестезії).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Постгангіонарні адренергічні блокатори (наприклад гуанодрел, гуанетидин і алкалоїди раувольфії). Якщо цієї комбінації не можна уникнути, слід зменшити дозу препаратору. Слід дотримуватися обережності через можливе збільшення реакції на адренергічні вазонконстриктори: ризик артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних ефектів (гіперреактивність, пов'язана зі зниженням симпатичного тонусу та/або зі сповільненням проникнення адреналіну в симпатичні волокна).

Неселективні β-адреноблокатори (пропранолол, надолол). Препаратор не призначають на тлі лікування неселективними β-адреноблокаторами, оскільки в цьому випадку збільшується ризик розвитку гіпертонічного кризу і вираженої брадикардії (див. розділ «Протипоказання»).

Трициклічні (іміпрамінові) антидепресанти (амітріптилін, дезіпрамін, іміпрамін, нортріптилін, мапротилін і протріптилін) та інгібтори МАО, як селективні (брафорамін, моклобемід, толоксон), так і неселективні (фенелзин, транліципромін, лінезолід). Гіпертензивні ефекти вазонконстрикторів симпатоміметичного типу (наприклад епінефрину) можуть бути посилені трициклічними антидепресантами або інгібіторами МАО. Тому такі комбінації протипоказані (див. розділ «Протипоказання»).

Анестетики. Комбінації різних анестетиків мають адитивний ефект та виявляють більш виражений вплив на серцево-судинну систему та центральну нервову систему.

Галогеновані легкі анестетики (наприклад галотан). Необхідно зменшити дозу препаратору через підвищення чутливості міокарда до катехоламінів, що сприяє розвитку аритмій (підвищення серцевої збудливості): ризик тяжкої шлуночкової екстрасистолії або серйозної вентрикулярної аритмії.

Слід ретельно контролювати гемодинамічні показники стану пацієнта та обмежити введення анестетика, наприклад: менш ніж 0,1 мг адреналіну протягом 10 хвилин або 0,3 мг – протягом 1 години дорослим.

Інгібтори катехол-О-метилтрансферази (ентакапон, толкапон). Можливе збільшення серцевого ритму і зміна артеріального тиску.

Рекомендується моніторинг серцево-судинної системи.

Серотонін-зрівнічні та норадренергічні антидепресанти (антидепресанти групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну – венлафаксин, мілнаципран, сертрапін). Дозу і швидкість застосування препаратору слід зменшити через сумарний або синергічний вплив на артеріальний тиск і серцевий ритм. Можлива пароксизмальна гіпертензія з аритміями (інгібування проникнення адреналіну в симпатичні волокна). Слід обмежити введення анестетика, наприклад: менш ніж 0,1 мг адреналіну протягом 10 хвилин, або 0,3 мг – протягом 1 години дорослим. Місцевоанестезуючу дію артикаїну підсилюють і подовжують судинозвужувальні лікарські засоби.

Рекомендується моніторинг (ЕКГ) серцево-судинної системи.

Засоби, що сприяють аритмії (антиаритмічні засоби, такі як наперстянка, хінідин). Дозу препаратору слід зменшити через сумарний або синергічний вплив на серцевий ритм.

Рекомендується обережна аспірація перед введенням препаратору і моніторинг серцево-судинної системи (ЕКГ).

Оксигтоши. Препаратор застосовується під суворим наглядом лікаря через можливу сумарну або синергічну підвищення артеріального тиску та/або ішемічну реакцію.

Симпатоміметичні вазопресори (головним чином кокаїн, а також амфетайн, фенілефрин, псевдоєфедрин, оксиметазолін). Існує ризик адренергічної токсичності. Якщо кокаїн застосовували протягом 24 годин, заплановане лікування зупиняється.

Інші симпатоміметики (наприклад ізоопротеренол, левотироксин, метилдопа, антигістамінні препарати (такі як хлорфенірамін, дифенілгідрамін)). Слід застосовувати найменші дози препаратору.

Фенотіазини (та інші нейролептики). Фенотіазини можуть зменшити або скасувати вазопресорну дію адреналіну. Пацієнтом з артеріальною гіпотензією через можливість інгібування ефекту адреналіну препаратор слід застосовувати під суворим наглядом лікаря і з рет

Рекомендації щодо дозування

Для забезпечення ефективної анестезії слід використовувати необхідний мінімум розчину.

Для видалення верхніх зубів зазвичай достатньо 1,8 мл препаратору на один зуб і немає необхідності робити болячі піднебінні ін'єкції. При послідовному видаленні сусідніх зубів можливе зменшення дози ін'єкції.

Якщо необхідно робити піднебінний розтин або накладати шви, слід зробити піднебінну анестезію приблизно 0,1 мл на одну ін'єкцію.

При неускладненому видаленні нижніх премолярів під інфільтраційною анестезією зазвичай достатньо 1,8 мл препаратору на один зуб. В окремих випадках може бути потрібна наступна ін'єкція від 1 до 1,8 мл у щічну ділянку. Рідко можна призначати ін'єкцію у нижньошелепний отвір.

Вестибулярні ін'єкції від 0,5 до 1,8 мл препаратору на один зуб дають змогу обробляти культи зубів під реставрації та ортопедичні конструкції.

Провідникову анестезію можна застосовувати для лікування нижніх премолярів. Для хірургічних втручань дозування препаратору слід розраховувати індивідуально, залежно від тривалості втручання та загального стану пацієнта.

Діти

Загалом дітям з масою тіла 20-30 кг достатня доза 0,25-1 мл; дітям з масою тіла 30-45 кг – від 0,5 до 2 мл.

Препарат не можна застосовувати дітям віком до 4 років.

Дозування пацієнтам літнього віку та пацієнтам з основними захворюваннями

У пацієнтів літнього віку можливе підвищення рівня препаратору у пазузі крові через ослаблення метаболізму та низький об'єм розподілу. Ризик накопичення препаратору підвищується особливо після повторних ін'єкцій [потрібна після додаткової ін'єкції].

Схожий ефект може уникнути при загальному ослабленому стані пацієнта, а також при порушенні функцій серця, печінки та нирок. У таких випадках рекомендовано зменшити дозу [мінімальна кількість для достатнього зневільнення].

Дозування для пацієнтів з деякими захворюваннями (стенокардія, артеріосклероз) необхідно знижувати так само.

Максимальна рекомендована доза

Дорослі

Максимальна доза для здорових дорослих становить 7 mg артикаїну/кг маси тіла (500 mg для пацієнта з масою тіла 70 kg), що відповідає 12,5 ml препаратору.

Максимальна доза становить 0,175 ml розчину/кг маси тіла.

Діти віком від 4 років

Кількість препаратору Артінібса з епінефрином 1:100 000, що вводиться, слід визначати залежно від віку, маси тіла дитини та тривалості операції. Не перевищувати еквівалент 7 mg артикаїну/кг маси тіла (0,175 ml препаратор/укг маси тіла).

Маса тіла (кг) (кожна вікова група відповідно до ± меж таблиці росту)	Максимальна рекомендована доза (еквівалент 7 mg/кг маси тіла)	
	Артикаїн (мг)	Артінібса з епінефрином 1:100 000 (мл)
20<30	140	3,5
30<40	210	5,25
40<45	280	7,0
45<50	315	7,9
50<60	350	8,7
60<70	420	10,5
70<80	490	12,2

Метод введення

Для ін'єкцій у слизову оболонку ротової порожнини.
ТИЛЬКИ ДЛЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У СТОМАТОЛОГІЇ.

Щоб уникнути внутрішньосудинних ін'єкцій, завжди слід ретельно проводити тест на аспірацію щонайменше у двох площинах (ротація голки – 180°), хоча негативний результат аспірації не виключає ненавмисної та непоміченій внутрішньосудинній ін'єкції.

Швидкість введення препаратору не має перевищувати 0,5 ml за 15 секунд, тобто 1 картридж за 1 хвилину.

Більшості системних реакцій як результат випадкової внутрішньосудинної ін'єкції можна уникнути в більшості випадків завдяки належній техніці ін'єкції: після аспірації – повільно ін'єкція 0,1-0,2 ml та повільне введення залишку не раніше ніж через 20-30 секунд.

Не можна використовувати картриджі з залишком розчину для інших пацієнтів. Картриджі з залишком розчину після закінчення стоматологічного втручання необхідно знищити.

Діти.

Артінібса з епінефрином 1:100 000 можна застосовувати тільки дітям віком від 4 років (маса тіла більше 20 kg), оскільки ефективність та безпека препаратору для дітей до 4 років не встановлені.

Препаратор Артінібса 4 з епінефрином 1:100 000 слід водити дітям у мінімальній кількості, яка дає змогу досягти належного зневільнення; кількість введеного препаратору потрібно коригувати індивідуально, залежно від віку та маси тіла дитини. Не можна перевищувати максимальну дозу, яка становить 5 mg артикаїну на 1 kg маси тіла.

Профіль безпеки у дітей віком від 4 до 18 років був такий, як у дорослих. Однак випадкові ураження м'яких тканин спостерігаються частіше, особливо у дітей віком до 7 років, через тривалу анестезію м'яких тканин.

Передозування.

Найчастіше описані випадки передозування місцевими анестетиками:

- абсолютне передозування;
- відносне передозування, таке як: випадкова ін'єкція у кровоносну судину або аномально швидка абсорбція в системний кровотік, або уповільнення метаболізму і епілімінації препараторів.

Найсерйознішим проявом інтоксикації артикаїном є вплив на центральну нервову і серцево-судинну системи.

Симптоми, що можуть бути спричинені артикаїном

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, почервоніння обличчя, ажитація, відчутия серцебиття, стенокардія, генералізована вазоконстрикція, порушення провідності, аритмія, брадикардія, вазомоторний параліч, ціаноз, серцево-судинний колапс, зупинка серця.

З боку центральної нервової системи: головний біль, нервозність, тривога, занепокоєння, рухове занепокоєння, ступор, втрата здатності розмовляти, м'язова атонія, кома, спутаність свідомості, запаморочення, зниження слуху, шум у вухах, порушення смаку, нудота, блювання, тривога, мімовільні м'язові скручення, задишка, тахіпnoe, неспокій, сонливість, втрата свідомості, тоніко-клонічні судоми, зупинка дихання.

Найбільш небезпечними є такі симптоми: артеріальна гіпотензія, зупинка серця, порушення провідності, тоніко-клонічні епілептичні судоми, параліч дихання та сонливість/кома.

Симптоми, що можуть бути спричинені адреналіном

Циркуляторні розлади: підвищення систолічного артеріального тиску, підвищення діастолічного артеріального тиску, підвищення венозного тиску, підвищення тиску в легеневій артерії, артеріальна гіпотензія.

Серцеві розлади: брадикардія, тахікардія, аритмія [наприклад передсердна тахікардія, АВ-блокада, шлуночкова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, фібріляція шлуночоків].

Ці симптоми, а також набряк легенів, зупинка серця, ниркова недостатність і метаболічний ацидоз можуть привести до небезпечних для життя наслідків.

Летальний наслідок є результатом паралічу дихального центру.

Лікування.

Наявність реанімаційного обладнання потрібно забезпечити до початку стоматологічної анестезії з місцевими анестетиками.

Якщо при введенні препаратору розвиваються початкові ознаки побічної реакції або токсичної дії, слід припинити ін'єкцію і перевести пацієнта в горизонтальне положення. Слід забезпечити прохідність дихальних шляхів, контролювати пульс і артеріальний тиск. Рекомендується розпочати внутрішньовенну інфузію симптоматичних засобів, навіть якщо симптоми не здаються тяжкими, для забезпечення надійного внутрішньовенного доступу. При порушенні дихання слід призначати кисень залежно від тяжкості стану; при необхідності потрібно застосовувати штучне дихання [рот у ніс] або інтубацію трахеї у поєданні з контролюваною вентиляцією легенів. При зупинці серця слід негайно вжити заходів щодо серцево-легеневої реанімації.

Аналептики центральної дії протипоказані.

Мімовільні м'язові скручення або генералізований судоми м'язів потребують внутрішньовенної ін'єкції протисудомінних засобів короткої дії [наприклад суксаметонію хлорид, діазепам] або барбітуратів короткої або ультракороткої дії.

Рекомендується вводити барбітурати повільно, залежно від виявленої дії, продовжуючи при цьому застосування кисню і спостереження за серцевою діяльністю, щоб уникнути ризику порушення кровообігу і пригнічення дихання. Введення барбітуратів потрібно супроводжувати інфузійним введенням рідини через раніше встановлену канюлю. Протидія тахікардії і зниженню артеріального тиску нерідко можлива шляхом простого переведення пацієнта в горизонтальне положення, при якому ноги підняті трохи вище голови.

При тяжких порушеннях кровообігу, а також при шоку, незалежно від причини, слід після припинення ін'єкції вжити таких заходів: забезпечити горизонтальне положення пацієнта з леда, піднятими нижніми кінцівками, а також прохідність дихальних шляхів, інсуфляцію кисню. Окрім того, слід налагодити внутрішньовенне інфузійне введення збалансованого електролітного розчину: внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів [наприклад 250-1000 mg метилпреднізолону], заміщення рідини [при необхідності також плазмозамінники та альбумін людини]. У разі загрозливого циркуляторного колапсу і наростиючої брадикардії – негайна внутрішньовенна ін'єкція адреналіну. Для цього необхідно розвести 1 ml розчину адреналіну 1:1000 до 10 ml і ввести спочатку повільно 0,25-1 ml цього розчину [0,025-0,1 mg адреналіну]. Слід контролювати частоту пульсу та артеріальний тиск. Не вводити більше 1 ml цього розчину [0,1 mg адреналіну] за 1 раз. Якщо це дозування є недостатнім, слід додати адреналін до інфузійного розчину [швидкість інфузії встановлюваний відповідно до частоти пульсу та артеріального тиску].

Тяжкі форми тахікардії або тахіаритмії можна також усунути застосуванням антиаритмічних препаратів [крім неселективних β-адреноблокаторів].

Застосування кисню і контроль параметрів кровообігу в усіх цих випадках є обов'язковими. При підвищенні артеріального тиску хворим на артеріальну гіпертензію слід застосовувати периферичні вазодилататори.

Побічні реакції.

Побічні реакції після введення препаратору схожі з побічними реакціями, що спостерігаються при застосуванні інших місцевих анестетиків амідного типу з сполученням з вазоконстрикторами.

Загалом застосування лікарського засобу розглядається як дуже безпечно. Важко оцінити причинно-наслідковий зв'язок [точна диференціація не є можливим], тому що причини побічних реакцій можуть бути пов'язані як з основною хворобою зубів, так і зі стоматологічним втручанням або використанням місцевої анестезії.

Ці несприятливі реакції залежать від дози і можуть виникнути внаслідок підвищення рівня препаратору у пазузі крові при передозуванні, швидкому всмоктуванні або ненавмисній внутрішньосудинній ін'єкції. Також вони можуть виникнути внаслідок алергії, ідіосинкрезії або зниженні стійкості пацієнтів до лікарських засобів. Н