ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОВОСТЕЗИН

(NOVOSTEZIN)

Склад:

діюча речовина: bupivacaine hydrochloride;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду в перерахуванні на безводну речовину 2,5 мг або 5 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби для місцевої анестезії. Аміди.

Код АТХ N01B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб містить бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу з анестезуючим та аналгетичним ефектами. При застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, тоді як нижчі дози призводять до сенсорної блокади (аналгезії), що супроводжується менш вираженою моторною блокадою. Початок і тривалість локального знеболювального ефекту залежить від дози і місця введення препарату.

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 значущою 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 крові (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 крові 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 хвилин, наступний – 6 годин. 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 години.

Період напіввиведення у новонароджених до 8 годин 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 крові становить приблизно 96 %, зв'язування переважно відбувається з α_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 незміненою. Це пояснює, чому плазмові концентрації, які перевищують токсичні рівні, можуть добре переноситися.

Бупівакаїн майже повністю метаболізується у печінці, переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 4-гідроксибупівакаїну та шляхом N-деалкілування до піпеколилксилідину (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 плазмова концентрація нижча у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для проведення місцевої анестезії шляхом черезшкірної інфільтрації, периферичної (-их) нервової (-их) блокади (блокад) і центральної невральної блокади (каудальної або епідуральної), тобто застосовується фахівцем у тих ситуаціях, коли вимагається проведення тривалої

анестезії. Оскільки сенсорна нервова блокада є більш вираженою, ніж моторна блокада, бупівакаїн особливо ефективний у полегшенні болю, наприклад, під час пологів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів лікарського засобу або до місцевих анестетиків групи амідів;

- внутрішньовенна регіонарна анестезія (блокада Бієра), тому що випадкове проникнення бупівакаїну у кровоносне русло може спричинити розвиток гострих системних токсичних реакцій;

- епідуральна анестезія у пацієнтів 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 у 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 IB, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними.

Специфічних досліджень взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами класу III (наприклад аміодароном) не проводили, тому у разі одночасного застосування рекомендується дотримуватися обережності (див. також розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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

Повідомляли про зупинку серця та летальний наслідок 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 крові.

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 реґіонарної анестезії можуть бути пов'язані з тяжкими побічними реакціями, а саме:

- епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках супутньої гіповолемії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням серцево-судинної функції;

- у 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 навколобульбарні 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 при наявності у пацієнтів AV-блокади II або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть зменшити 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.

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 повідомляли про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків після хірургічних втручань. У більшості випадків, про які повідомляли, 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 застосування лікарського засобу.

1 мл лікарського засобу містить 3,15 мг натрію. Це слід враховувати для пацієнтів, які перебувають на суворій дієті з малим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

У випадку проведення парацервікальної блокади існує підвищений ризик виникнення у плода побічних реакцій (таких як брадикардія), які розвиваються внаслідок застосування місцевих анестетиків. Такі ефекти можуть бути зумовлені високими концентраціями анестетика, що досягають плода (див. розділ «Особливості застосування»).

Бупівакаїн проникає у грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину при застосуванні препарату у терапевтичних дозах відсутній.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Бупівакаїн повинні вводити лише лікарі, які мають досвід проведення реґіонарної 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 лікарського засобу з адреналіном, оскільки випадкова внутрішньосудинна ін'єкція може спричинити, наприклад, короткочасне 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 розчину лікарського засобу 5 мг/мл (25−150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* слід вводити по 2−3 мл розчину лікарського засобу 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 розчину лікарського засобу 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 розчину лікарського засобу 5 мг/мл (30−50 мг бупівакаїну гідрохлориду). Наведені дози є початковими, їх введення за потреби можна повторювати кожні 2-3 години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 15−30 мл розчину лікарського засобу 5 мг/мл (75−150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Таблиця 1.

Рекомендації щодо дозування розчину 2,5 мг/мл бупівакаїну гідрохлориду для дорослих.

Форма анестезії	Концентрація розчину, мг/мл	Об'єм, мл	Доза, мг	Початок, хв	Тривалість ефекту, години[6]
Хірургічна анестезія					
Епідуральне введення у грудний відділ[1]					
Хірургія	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
Каудальна епідуральна анестезія[1]	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
Місцева анестезія (наприклад блокада дрібних нервів та інфільтрація)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
Усунення гострого болю					
Епідуральне введення у поперековий відділ					
Періодичні ін'єкції[2] (наприклад післяопераційний біль)	2,5	6-15; мінімальний інтервал - 30 хвилин	15-37,5; мінімаль-ний інтервал - 30 хвилин	2-5	1-2
Безперервна інфузія[3]	2,5	5-7,5/год	12,5-18,8/год		
Епідуральне введення у грудний відділ					
Безперервна інфузія[3]	2,5	4-7,5/год	10-18,8/год		
Внутрішньо-суглобова блокада[5] (наприклад, одноразове введення після артроскопії на коліні)	2,5	≤40	≤100[4]	5-10	2-4 год після промиван-ня
Місцева анестезія (наприклад, блокада дрібних нервів та інфільтрація)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

[1] Доза включає у себе тест-дозу.

[2] Разом ≤400 мг/24 год.

[3] Ці розчини часто застосовують для епідурального введення у комбінації з відповідними опіоїдними лікарськими засобами для знеболювання. Разом ≤ 400 мг/24 год.

[4] У разі використання бупівакаїну з застосуванням будь-яких інших технік для одного й того ж пацієнта дозування не повинно перевищувати 150 мг.

[5] У постреєстраційному періоді повідомляли про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків. Новостезин не схвалений для цього показання (див. розділ «Особливості застосування»).

[6] Бупівакаїн без адреналіну.

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

Під час проведення інфузії потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск, частоту серцебиття та спостерігати за станом пацієнта щодо можливих симптомів інтоксикації. При 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 годин, тобто 30 мл препарату 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. Не застосовувати цій категорії пацієнтів.

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 із 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 гіперкапнія (підвищений вміст CO_2 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 дози бупівакаїну, які перевищують максимальні рекомендовані дози.

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 розвинутися 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 серцево-легеневі 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 реґіонарної, особливо епідуральної та спінальної анестезії.

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Рідко (≥1/10000, <1/1000)	Алергічні реакції, анафілактичний шок
З боку нервової системи	Часто (≥1/100, <1/10)	Парестезія, запаморочення
	Нечасто (≥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 (≥1/10000, <1/1000)	Невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез, параплегія
З боку органів зору	Рідко (≥1/10000, <1/1000)	Двоїння в очах
З боку серця	Часто (≥1/100, <1/10)	Брадикардія
	Рідко (≥1/10000, <1/1000)	Зупинка серця, серцеві аритмії
Судинні розлади	Дуже часто (≥1/10)	Артеріальна гіпотензія
	Часто (≥1/100, <1/10)	Артеріальна гіпертензія
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко (≥1/10000, <1/1000)	Пригнічення дихання
З боку травної системи	Дуже часто (≥1/10)	Нудота
	Часто (≥1/100, <1/10)	Блювання
З боку нирок та сечовидільної системи	Часто (≥1/100, <1/10)	Затримка сечі

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 лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Алкалізація може спричинити осад, оскільки бупівакаїн малорозчинний при pH>6,5.

Упаковка.

По 200 мл у пляшках.

По 5 мл у флаконах; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки у пачці з картону.

По 10 мл або 20 мл у флаконах; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 11700, Житомирська обл., Звягельський р-н, місто Звягель, вул. Житомирська, будинок 38.