

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОПІВАКАЇН-ВІСТА (ROPIVACAINE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: ropivacaine;

1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлорид (у формі ропівакаїну гідрохлориду моногідрату) 7,5 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби для місцевої анестезії. Амідні. Код АТХ N01B B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Ропівакаїн-Віста містить ропівакаїн, чистий енантіомер, який є місцевим анестетиком амідного типу. Ропівакаїн оборотно блокує провідність імпульсів по нервових волокнах, пригнічуючи транспортування іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можливі на збуджувальних мембранах мозку та міокарда.

Ропівакаїн має анестезуючий та аналгетичний ефекти. При застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, тоді як нижчі дози призводять до сенсорної блокади (аналгезії), що супроводжується обмеженою та непрогресуючою моторною блокадою. Тривалість та інтенсивність блокади ропівакаїном не покращується при додаванні адреналіну.

Фармакодинамічні ефекти.

Ропівакаїн в умовах *in vitro* мав менший негативний інотропний ефект, ніж левобупівакаїн та бупівакаїн.

Визначення впливу на серцеву діяльність, проведене *in vivo* у кількох дослідженнях на тваринах, показало, що ропівакаїн має нижчу токсичність щодо серцевої діяльності, ніж бупівакаїн. Ця різниця була як якісною, так і кількісною.

Ропівакаїн спричиняє менше розширення комплексу QRS, ніж бупівакаїн, а зміни виникають при більших дозах ропівакаїну та левобупівакаїну, ніж бупівакаїну. Прямі серцево-судинні ефекти місцевих анестетиків включають уповільнену провідність, негативний інотропізм та, зрештою, аритмію і зупинку серця.

У дослідженні на собаках, в якому лікарські засоби вводили внутрішньовенно до виникнення серцево-судинного колапсу, реваскуляризація була легшою та більш успішною після застосування ропівакаїну, ніж після застосування левобупівакаїну та бупівакаїну, незважаючи на вищі концентрації вільного ропівакаїну у плазмі крові. Це свідчить про ширший діапазон безпеки ропівакаїну у разі випадкової внутрішньосудинної ін'єкції або при передозуванні.

Чутливість до системних токсичних ефектів ропівакаїну у вагітних овець була не вищою, ніж у невагітних.

Після застосування ропівакаїну здорові добровольці, які отримували внутрішньовенні інфузії, продемонстрували значно менший потенціал токсичності з боку центральної нервової системи (ЦНС) та серцево-судинної токсичності, ніж після застосування бупівакаїну. Симптоми з боку ЦНС є подібними у цих лікарських засобів, проте при застосуванні бупівакаїну вони виникають при нижчих дозах та концентраціях у плазмі крові, а також мають більшу тривалість.

Непрямі серцево-судинні ефекти (артеріальна гіпотензія, брадикардія) можуть розвинути після епідуральної блокади, залежно від ступеня супутньої симпатичної блокади, що, однак, менш виражено у дітей.

При потраплянні в кровообіг великої кількості лікарського засобу швидко розвиваються симптоми з боку центральної нервової та серцево-судинної системи (див. розділ «Передозування»).

Фармакокінетика.

Ропівакаїн має хіральний центр та доступний чистий S-(-)-енантіомер. Ропівакаїн є високорозчинною у ліпідах сполукою. Величина pK_a ропівакаїну становить 8,1, а коефіцієнт розподілу – 141 (25 °C n-октанол/фосфатний буфер при pH 7,4). Усі метаболіти мають місцевий анестезуючий ефект, але проявляють значно нижчу активність і мають коротшу тривалість дії, ніж ропівакаїн.

Абсорбція.

Концентрація ропівакаїну у плазмі крові залежить від дози лікарського засобу, типу блокади та васкуляризації у місці ін'єкції. Ропівакаїн демонструє лінійну фармакокінетику, тобто максимальна концентрація у плазмі крові є пропорційною до дози лікарського засобу.

Ропівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору; період напіввиведення для двох фаз становить приблизно 14 хвилин та 4 години відповідно. Повільна абсорбція є фактором, що обмежує швидкість виведення ропівакаїну та пояснює, чому термінальний період напіввиведення після епідурального застосування є більшим, ніж після

внутрішньовенного введення лікарського засобу.

Розподіл.

Ропівакаїн зв'язується у плазмі крові переважно з α_1 -кислим глікопротеїном; незв'язана фракція становить приблизно 6 %. Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу ропівакаїну у рівноважному стані становить 47 літрів. Після тривалої епідуральної інфузії спостерігалось збільшення загальної концентрації ропівакаїну та РРХ (піпекоколксилідид) у плазмі крові, що залежало від післяопераційного збільшення рівнів α_1 -кислого глікопротеїну. Збільшення концентрації незв'язаного, фармакологічно активного ропівакаїну у плазмі крові було значно меншим, ніж збільшення концентрації загального ропівакаїну у плазмі крові. Середня концентрація незв'язаного РРХ була приблизно у 7–9 разів вищою, ніж середня концентрація незв'язаного ропівакаїну після тривалої епідуральної інфузії тривалістю до 72 годин включно.

Ропівакаїн проникає через плаценту і по відношенню до незв'язаного ропівакаїну між вагітною і плодом досягається рівноважний стан. Ступінь зв'язування з білками плазми крові у плода менший, ніж у вагітної, що призводить до зниження загальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові у плода.

Метаболізм.

Ропівакаїн метаболізується у печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 3-гідрокси-ропівакаїну (каталізується з участю цитохрому СYP1A2) та шляхом N-дезалкілування до РРХ (каталізується з участю цитохрому СYP3A4). РРХ є активним метаболітом. Поріг токсичних для ЦНС плазмових концентрацій незв'язаного РРХ у щурів є приблизно у 12 разів вищим, ніж такий поріг для незв'язаного ропівакаїну. РРХ є метаболітом, що має невелике значення після застосування одноразових доз лікарського засобу, проте після тривалої епідуральної інфузії він є основним метаболітом.

Виведення.

Метаболіти виводяться з сечею. Лише приблизно 1 % одноразової дози ропівакаїну виводиться у незміненому стані. Середнє значення загального плазмового кліренсу ропівакаїну становить близько 440 мл/хв, кліренс незв'язаного ропівакаїну – 8 л/хв, а нирковий кліренс – 1 мл/хв. Термінальний період напіввиведення становить 1,8 години після внутрішньовенного введення лікарського засобу, а коефіцієнт проміжної печінкової екстракції становить приблизно 0,4.

Порушена функція нирок незначним чином впливає або не впливає на фармакокінетику ропівакаїну. Нирковий кліренс РРХ має значний зв'язок з кліренсом креатиніну. Відсутність кореляційного зв'язку між експозиціями загальної сполуки та її незв'язаної фракції, що виражається у вигляді AUC, і кліренс креатиніну вказують на те, що загальний кліренс РРХ включає на додаток до екскреції нирками нениркове виведення. Деякі пацієнти з порушеною нирковою функцією можуть проявляти підвищений рівень експозиції РРХ у результаті низького нениркового кліренсу. Оскільки токсичний вплив на ЦНС нижчий для РРХ порівняно з ропівакаїном, клінічні наслідки такого впливу при проведенні короткострокового лікування розглядаються як незначні.

Застосування у педіатричній практиці.

Фармакокінетика ропівакаїну базується на аналізі даних об'єднаної популяції групи пацієнтів, які були отримані у ході проведення шести досліджень з участю 192 дітей віком від 0 до

12 років.

У перші роки життя кліренс незв'язаного ропівакаїну та РРХ залежить від маси тіла та віку дитини. Вплив віку інтерпретується з урахуванням дозрівання печінкової функції; кліренс, нормалізований відповідно до маси тіла, досягає максимуму приблизно в 1–3 роки. Кліренс незв'язаного ропівакаїну збільшується з 2,4 л/год/кг у новонароджених і з 3,6 л/год/кг у немовлят віком 1 місяць до приблизно 8–16 л/год/кг для дітей віком від 6 місяців.

Крім того, об'єм розподілу незв'язаного ропівакаїну, нормалізований за масою тіла, збільшується з віком і досягає максимуму у віці 2 роки. Об'єм розподілу незв'язаного ропівакаїну збільшується з 22 л/кг у новонароджених і з 26 л/кг в одномісячних немовлят до 42–66 л/кг у немовлят віком від 6 місяців.

Період напіввиведення ропівакаїну довший: 5–6 годин у новонароджених і одномісячних немовлят порівняно з 3 годинами у дітей старшого віку.

Період напіввиведення РРХ ще більший: близько 43 годин у новонароджених і 26 годин в одномісячних немовлят порівняно з 15 годинами у дітей старшого віку.

Залежно від недорозвиненості функції печінки системна експозиція вища у новонароджених і трохи вища у немовлят віком 1–6 місяців порівняно з дітьми старшого віку. Рекомендації щодо дозування лікарського засобу для проведення тривалої епідуральної інфузії частково компенсують цю різницю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дорослих і дітей віком від 12 років для анестезії при хірургічних втручаннях:

- епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розтин;
- блокада великих нервів;
- блокада периферичних нервів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ропівакаїну або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Підвищена чутливість до місцевих анестетиків амідного типу.
- Загальні протипоказання, пов'язані з епідуральною або регіонарною анестезією, незалежно від того, який місцевий анестетик застосовується.
- Внутрішньовенна регіонарна анестезія.
- Парацервікальна анестезія в акушерстві.
- Епідуральна анестезія у пацієнтів з гіповолемією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ропівакаїн слід з обережністю застосувати разом з лікарськими засобами, що за структурою схожі з місцевими анестетиками, тобто антиаритмічними засобами ІВ класу, такими як лідокаїн і мексилетин, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними. Одночасне застосування лікарського засобу Ропівакаїн-Віста із загальними анестетиками або опіоїдами може посилювати несприятливі ефекти обох засобів.

Специфічних досліджень взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами ІІІ класу (наприклад аміодароном) не проводили, проте у разі одночасного застосування рекомендується проявляти обережність (див. також розділ «Особливості застосування»).

Цитохром P₄₅₀ (CYP) 1A2 бере участь в утворенні 3-гідрокси-ропівакаїну, основного метаболіту. В умовах *in vivo* плазмовий кліренс ропівакаїну знижувався на величину до 77 % при його застосуванні одночасно з флувоксаміном, селективним та сильнодіючим інгібітором CYP1A2. Таким чином, одночасне застосування сильнодіючих інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін та еноксацин, з даним лікарським засобом може спричинити метаболічну взаємодію, що у результаті призводить до підвищення концентрації ропівакаїну у плазмі крові. Отже, слід уникати тривалого застосування ропівакаїну пацієнтам, яких одночасно лікують сильнодіючими інгібіторами CYP1A2 (див. також розділ «Особливості застосування»).

В умовах *in vivo* плазмовий кліренс ропівакаїну знижувався на 15 % при його застосуванні одночасно з кетоконазолом, селективним та сильнодіючим інгібітором CYP3A4. Проте пригнічення цього ізоферменту, імовірно, не має клінічного значення.

В умовах *in vitro* ропівакаїн є конкурентним інгібітором CYP2D6, але малоімовірно, що він пригнічує цей ізофермент при застосуванні лікарського засобу у концентраціях, що були досягнуті у плазмі крові в клінічних умовах.

Особливості застосування.

Регіонарну анестезію завжди повинен проводити досвідчений персонал у належним чином обладнаному приміщенні. Обладнання та лікарські засоби, необхідні для проведення моніторингу та невідкладних реанімаційних заходів, повинні бути оперативно доступними.

Пацієнти, яким проводять блокади плечового нервового сплетіння, мають бути в оптимальному стані; перед проведенням блокади пацієнту слід встановити внутрішньовенний катетер. Відповідальний лікар повинен вжити необхідних застережних заходів, щоб уникнути внутрішньосудинного введення лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), і мати відповідну підготовку та бути ознайомленим з діагностикою та лікуванням небажаних ефектів/передозування, системної токсичності та інших ускладнень (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Одним з таких ускладнень є випадкове введення лікарського засобу в субарахноїдальний простір, що може призвести до розвитку високого ступеня спінальної блокади з апное та артеріальною гіпотензією. Розвиток судом найчастіше спостерігається після проведення блокади плечового нервового сплетіння та епідуральної блокади, що може бути результатом або випадкового внутрішньосудинного введення лікарського засобу, або результатом швидкого всмоктування з місця ін'єкції.

Застосування надмірної дози лікарського засобу, яку вводять у субарахноїдальний простір,

може призвести до загальної спінальної блокади (див. розділ «Передозування»). Обережність необхідна для запобігання ін'єкцій лікарського засобу у запалені ділянки. При введенні ропівакаїну шляхом внутрішньосуглобової ін'єкції рекомендується бути обережними у разі підозри на нещодавню обширну внутрішньосуглобову травму або при наявності обширних відкритих поверхонь у суглобі, утворених під час хірургічних процедур, оскільки це може прискорити абсорбцію та призвести до підвищення концентрації лікарського засобу у плазмі крові.

Вплив на серцево-судинну систему.

Епідуральна анестезія може призвести до артеріальної гіпотензії та брадикардії. Ризик цих ефектів можна зменшити, наприклад, введенням судинозвужувальних засобів. Артеріальну гіпотензію слід лікувати швидко із застосуванням симпатоміметиків внутрішньовенно, повторюючи введення у разі потреби.

Пацієнти, яких лікують антиаритмічними лікарськими засобами III класу (наприклад аміодароном), мають перебувати під ретельним наглядом. Крім того, слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу для таких пацієнтів через можливість адитивних ефектів з боку серця.

Існують рідкісні повідомлення про випадки зупинки серця під час застосування Ропівакаїн-Віста для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів, особливо після ненавмисного випадкового внутрішньосудинного введення лікарського засобу пацієнтам літнього віку та пацієнтам із супутнім захворюванням серця. У деяких випадках реанімація була ускладненою. У разі зупинки серця можуть бути необхідні тривалі реанімаційні заходи для досягнення позитивного результату.

Блокади у ділянці голови та шиї.

Певні процедури з місцевими анестетиками, такі як ін'єкції у ділянки голови та шиї, можуть бути пов'язані з підвищеною частотою серйозних небажаних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика.

Великі блокади периферичних нервів.

Великі блокади периферичних нервів можуть потребувати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, які часто приховують крупні судини, де існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або швидкої системної абсорбції, що може призвести до високих концентрацій у плазмі крові.

Підвищена чутливість.

Слід взяти до уваги можливість розвитку перехресної підвищеної чутливості при застосуванні лікарського засобу з іншими місцевими анестетиками амідного типу (див. розділ «Протипоказання»).

Гіповолемія.

У пацієнтів з гіповолемією під час проведення епідуральної анестезії, незалежно від типу застосованого місцевого анестетика, з будь-якої причини може розвинутися раптова і тяжка артеріальна гіпотензія (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з ослабленим загальним станом здоров'я.

Пацієнти з ослабленим загальним станом здоров'я через літній вік та через наявність таких компрометуючих факторів як атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, прогресуючі захворювання печінки або тяжкі порушення функції нирок, вимагають особливої уваги, хоча регіонарна анестезія часто показана таким пацієнтам.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок.

Ропівакаїн метаболізується у печінці, тому лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки; через уповільнене виведення лікарського засобу з організму може бути потрібне зниження повторних доз. Зазвичай немає потреби у зміні дози для пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо лікарський засіб застосовувати для одноразового введення або короткотривалого лікування.

Ацидоз та знижені концентрації протеїнів плазми крові, що часто спостерігаються у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, можуть підвищувати ризик розвитку системної токсичності.

Цей ризик слід також брати до уваги щодо пацієнтів з недостатнім харчуванням та пацієнтів, яких лікували від гіповолемічного шоку.

Гостра порфірія.

Розчин лікарського засобу Ропівакаїн-Віста для ін'єкцій може провокувати розвиток порфірії, тому його слід призначати пацієнтам з гострою порфірією тільки у разі відсутності безпечного альтернативного варіанту. Для чутливих пацієнтів слід вжити відповідних запобіжних заходів.

Хондроліз.

Після випуску ропівакаїну у продаж з'явилися повідомлення про розвиток хондролізу у пацієнтів, які отримали тривалу інфузію лікарського засобу при проведенні внутрішньосуглобової місцевої анестезії. У більшості випадків повідомляли про розвиток хондролізу із залученням плечового суглоба. Через наявність певної кількості сприятливих факторів та суперечливих наукових даних про механізм дії ропівакаїну причинно-наслідковий зв'язок встановлений не був. Тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим способом застосування лікарського засобу Ропівакаїн-Віста. Тривале застосування лікарського засобу.

Слід уникати тривалого застосування ропівакаїну пацієнтам, яких лікували сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін та еноксацин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

У зв'язку з незрілістю певних органів і функцій новонароджені можуть потребувати особливої уваги. Великі коливання концентрацій ропівакаїну у плазмі крові, що спостерігалися під час проведення клінічних досліджень у новонароджених, дають змогу припустити, що у цій віковій групі можливе підвищення ризику розвитку системної токсичності, особливо під час тривалої епідуральної інфузії. Рекомендації щодо доз лікарського засобу для новонароджених базуються на обмежених клінічних даних. У новонароджених через уповільнене виведення лікарського засобу з організму під час застосування ропівакаїну необхідним є регулярний моніторинг у зв'язку з можливістю розвитку системної токсичності

(наприклад, шляхом контролю ознак токсичного впливу на ЦНС, показників ЕКГ, контролю насиченості периферійним киснем) та місцевої нейротоксичності (наприклад, тривалий період відновлення), який слід продовжити після завершення інфузії.

Випадки застосування більш високих концентрацій (більше 5 мг/мл) лікарського засобу дітям не були зареєстровані.

Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у дозі 7,5 мг/мл дітям віком до 12 років не встановлені.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить не більше 3,7 мг натрію на 1 мл. Це слід взяти до уваги пацієнтам, які знаходяться на дієті з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Крім даних про епідуральне введення лікарського засобу при застосуванні в акушерській практиці, достатніх даних щодо застосування вагітним жінкам немає. Дані, отримані у ході проведення досліджень на тваринах, не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/внутрішньоутробний розвиток, пологи або післяпологовий розвиток. Про спінальне введення лікарського засобу під час кесаревого розтину не повідомляли.

Годування груддю. На даний час залишається невідомим, чи проникає ропівакаїн у грудне молоко.

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

Будь-які дані відсутні. Залежно від дози місцеві анестетики на додаток до прямого анестезуючого ефекту можуть чинити незначний вплив на психічні функції та координацію, навіть при відсутності явного токсичного впливу на ЦНС, а також можуть тимчасово погіршити рухову активність та пильність.

Спосіб застосування та дози.

Ропівакаїн-Віста повинні вводити лише лікарі, які мають досвід проведення регіонарної анестезії, або під їх наглядом. Для досягнення достатнього ступеня анестезії необхідно застосовувати мінімальні можливі дози лікарського засобу.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Нижче наводяться рекомендовані дози лікарського засобу; дозування слід коригувати

відповідно до ступеня блокади та загального стану пацієнта.

Анестезія при хірургічних втручаннях зазвичай потребує високих доз та більш високих концентрацій, ніж знеболювання з метою купірування *гострого болю*, для якого зазвичай рекомендується концентрація 2 мг/мл. Проте для внутрішньосуглобових ін'єкцій рекомендується концентрація 7,5 мг/мл.

Дорослі та діти віком від 12 років

Таблиця 1

| Показання | Концентрація (мг/мл) | Об'єм (мл) | Доза (мг) | Початок дії (хв) | Тривалість дії (год) |
|--|----------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------|----------------------|
| АНЕСТЕЗІЯ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ | | | | | |
| <i>Люмбальна епідуральна ін'єкція для проведення хірургічного втручання</i> | 7,5 мг/мл | 15-25 мл | 113-188 мг | 10-20 хв | 3-5 год |
| <i>Люмбальна епідуральна ін'єкція для проведення кесаревого розтину</i> | 7,5 мг/мл | 15-20 мл | 113-150 мг | 10-20 хв | 3-5 год |
| <i>Торакальна епідуральна ін'єкція для післяопераційної знеболювальної блокади</i> | 7,5 мг/мл | 5-15 мл залежно від рівня ін'єкції | 38-113 мг | 10-20 хв | не застосовано |
| Блокада плечового сплетіння | 7,5 мг/мл | 10-40 мл | 75-300 мг ¹⁾ | 10-25 хв | 6-10 год |
| Блокада невеликих та середніх нервів та інфільтраційна анестезія | 7,5 мг/мл | 1-30 мл | 7,5-225 мг | 1-15 хв | 2-6 год |
| КУПІРУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ | | | | | |
| <i>Внутрішньосуглобова ін'єкція³⁾ (наприклад, одноразова доза при артроскопії колінного суглоба).</i> | 7,5 мг/мл | 20 мл | 150 мг ²⁾ | - | 2-6 год |

Дози, наведені у таблиці 1, необхідні для забезпечення клінічно прийнятної блокади; їх слід розглядати як рекомендовані дози для дорослих.

Існують значні індивідуальні коливання щодо часу початку та тривалості ефекту.

¹⁾ Дозу для блокади нервового сплетіння слід коригувати залежно від місця введення лікарського засобу та стану пацієнта. При міждрабинчастій блокаді та блокадах надключичного плечового нервового сплетіння можливе підвищення частоти серйозних небажаних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика (див. також розділ «Особливості застосування»).

²⁾ При введенні додаткової дози ропівакаїну за допомогою будь-якої іншої методики одному і тому ж пацієнту не слід перевищувати сумарної дози 225 мг.

³⁾ Після виходу ропівакаїну на ринок повідомляли про розвиток хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалу інфузію для проведення внутрішньосуглобової місцевої анестезії.

Тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим шляхом застосування лікарського засобу. Важливо дотримуватися особливої обережності для попередження випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій. До та під час ін'єкції загальної дози рекомендується ретельно проводити аспіраційну пробу. Загальну дозу слід вводити повільно, зі швидкістю 25–50 мг/хв або окремими дозами, постійно стежачи за станом пацієнта.

При епідуральному введенні рекомендується ввести тестову дозу 3–5 мл ксилокаїну адреналіну. Випадкове внутрішньосудинне введення може спричинити, наприклад, короткотривале збільшення частоти серцевих скорочень, а випадкове інтратекальне введення може призвести до появи ознак спінальної блокади. При виникненні симптомів інтоксикації ведення лікарського засобу слід негайно припинити. При проведенні епідуральної блокади при хірургічних втручаннях необхідно застосовувати одноразові дози до 250 мг ропівакаїну, які добре переносяться.

При блокаді плечового нервового сплетіння шляхом введення 40 мл Ропівакаїн-Віста з концентрацією 7,5 мг/мл максимальні концентрації ропівакаїну у плазмі крові деяких пацієнтів можуть наближатися до рівня, при якому описувалися легкі симптоми токсичного впливу лікарського засобу на ЦНС. Тому не рекомендується застосовувати дози, що перевищують 40 мл лікарського засобу Ропівакаїн-Віста з концентрацією 7,5 мг/мл (300 мг ропівакаїну). При проведенні тривалої інфузії або повторних болюсних ін'єкцій слід враховувати ризик виникнення токсичних концентрацій у плазмі крові або ураження місцевого нерва. Сумарні дози до 675 мг ропівакаїну, що вводили протягом 24 годин, добре переносилися дорослими пацієнтами під час анестезії при хірургічних втручаннях та при купіруванні післяопераційного болю. Добра переносимість також спостерігалася у дорослих при тривалих епідуральних інфузіях, які проводили після хірургічного втручання протягом 72 годин зі швидкістю інфузії до 28 мг/годину. В обмеженій кількості пацієнтів введення більш високих доз лікарського засобу (до 800 мг/добу) супроводжувалося появою відносно невеликої кількості небажаних реакцій.

Купірування післяопераційного болю. Блокаду проводити перед хірургічним втручанням шляхом введення лікарського засобу Ропівакаїн-Віста 10 мг/мл або 7,5 мг/мл або після хірургічного втручання шляхом епідурального болюсного введення Ропівакаїн-Віста 7,5 мг/мл. Аналгезію підтримувати епідуральною інфузією ропівакаїну 2 мг/мл. Клінічні дослідження продемонстрували, що інфузія зі швидкістю 6–14 мл (12–28 мг) на годину зазвичай забезпечує задовільну анестезію при помірному та сильному післяопераційному болю, причому у більшості випадків спостерігається лише слабкий та непрогресуючий моторний блок. Максимальна тривалість епідуральної блокади становить 3 дні. Однак, слід проводити ретельний моніторинг щодо знеболювальної дії лікарського засобу для того, щоб видалити катетер, як тільки больовий стан дозволить це. Ця методика дає змогу значною мірою зменшити потребу у додатковому застосуванні опіоїдних аналгетиків.

При кесаревому розтині епідуральне застосування ропівакаїну у концентрації понад 7,5 мг/мл або спінальне застосування не задокументовано.

При проведенні довготривалої блокади периферичних нервів шляхом тривалої інфузії або повторних ін'єкцій слід враховувати ризик досягнення токсичної концентрації лікарського засобу у плазмі крові або спричинення місцевого неврологічного ураження. У клінічних дослідженнях блокада стегнового нерва перед хірургічним втручанням досягалася шляхом введення 300 мг ропівакаїну з концентрацією 7,5 мг/мл, а міждрабинчаста блокада – шляхом введення 225 мг ропівакаїну з концентрацією 7,5 мг/мл. Далі аналгезію підтримували введенням ропівакаїну у дозі 2 мг/мл. Швидкість інфузій або періодичні ін'єкції по 10–20 мг на

годину протягом 48 годин забезпечували достатню аналгезію та добре переносилися.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Токсичність.

Після випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій при проведенні блокад плечового нервового сплетіння та інших периферичних блокад спостерігалися випадки судом. Після спінального застосування не очікується розвитку системної токсичності, оскільки в цьому випадку необхідно застосовувати низьку дозу лікарського засобу. Інtrateкальне застосування дуже високої дози ропівакаїну може призвести до тотальної спінальної блокади, що, у свою чергу, призведе до тяжкого пригнічення діяльності серцево-судинної системи та розвитку дихальної недостатності.

Симптоми.

Системні токсичні реакції головним чином стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Поява таких реакцій зумовлена високою концентрацією в крові місцевих анестетиків, яка може бути зумовлена випадковим внутрішньосудинним введенням лікарського засобу, передозуванням або винятково швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих ділянок (див. також розділ «Особливості застосування»). Симптоми з боку ЦНС є схожими для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як симптоми з боку серця більшою мірою залежать від типу лікарського засобу 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) внаслідок повільнішого збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

Лікування.

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків слід негайно припинити, а лікування має бути спрямовано на швидке припинення симптомів з боку ЦНС (судом та пригнічення ЦНС) з метою підтримання доброї вентиляції, оксигенації та кровообігу. Завжди слід забезпечувати подання кисню та у разі потреби проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15–20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно тіопентал натрію у дозі 1–3 мг/кг для забезпечення належної вентиляції легенів або ввести внутрішньовенно діазепам 0,1 мг/кг (діє значно повільніше). Тривалі судоми загрожують диханню пацієнта та оксигенації. Ін'єкція міорелаксанту (наприклад суксаметонію у дозі 1 мг/кг) створює сприятливіші умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та штучної вентиляції легень. При зупинці кровообігу негайно слід розпочати з проведення серцево-легеневої реанімації. Підтримання належного рівня оксигенації, вентиляції легень і кровообігу, а також лікування ацидозу мають важливе значення.

При пригніченні серцевої функції (падіння артеріального тиску/брадикардії) слід розглянути

питання про призначення відповідного лікування з внутрішньовенним введенням рідини, вазопресорного засобу (наприклад, внутрішньовенне введення ефедрину у дозі 5–10 мг, яке можна повторити через 2–3 хвилини) та/або інотропів. При зупинці серця досягнення позитивного результату може потребувати тривалих реанімаційних заходів.

При лікуванні симптомів токсичності у дітей слід застосовувати дози, що відповідають їхньому віку та масі тіла.

Побічні реакції.

Профіль побічних ефектів ропівакаїну подібний до профілю побічних ефектів інших тривалодіючих місцевих анестетиків амідного типу. У ході проведення клінічних досліджень була зареєстрована велика кількість симптомів, які можуть розвинути незалежно від типу застосованого місцевого анестетика, а також часто являють собою фізіологічні ефекти, що з'явилися у результаті блокади нервів та розвитку клінічної ситуації. Побічні ефекти, спричинені застосуванням лікарського засобу, важко відрізнити від фізіологічних ефектів, спричинених блокадою нервів та симпатичною блокадою, а також явищ, спричинених безпосередньо під час пункції голкою (наприклад, спінальна гематома, головний біль, що з'явився після пункції дурального простору, менінгіт і епідуральний абсцес). Багато з найчастіше повідомлюваних небажаних реакцій, таких як нудота, блювання і артеріальна гіпотензія, спостерігаються дуже часто під час анестезії та хірургічних втручань, і ці небажані реакції, що з'явилися у результаті розвитку клінічної ситуації, неможливо відрізнити від небажаних реакцій, що були спричинені застосуванням лікарського засобу або з'явилися у результаті проведення блокади. Побічні реакції наводяться у таблиці 3.

Побічні реакції відображаються у межах кожної системи органів з наступною частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Побічні реакції під час перинеурального та епідурального
введення лікарського засобу

Таблиця 2

| Система органів | Частота | Небажаний ефект |
|-------------------------|----------|---|
| З боку імунної системи | Рідко | Алергічні реакції (анафілактичні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк та кропив'янка) |
| З боку психіки | Нечасто | Тривожність |
| З боку нервової системи | Часто | Парестезії, запаморочення, головний біль |
| | Нечасто | Симптоми токсичного впливу на ЦНС (судоми, великий епілептичний напад, інсульт, диспное, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах, порушення зору, дизартрія, судомні рухи м'язів, тремор*, гіпестезія) |
| | Невідомо | Дискінезія |

| | | |
|--|------------|--|
| З боку серцево-судинної системи | Часто | Брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпертензія |
| | Рідко | Зупинка серця, аритмії |
| | Дуже часто | Артеріальна гіпотензія ^a |
| | Нечасто | Непритомність |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | Нечасто | Задишка |
| З боку шлунково-кишкового тракту | Дуже часто | Нудота |
| | Часто | Бльовання ^b |
| З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини | Часто | Біль у спині |
| З боку нирок та сечовидільної системи | Часто | Затримка сечі |
| Загальні розлади та реакції у місці введення | Часто | Підвищення температури, озноб |
| | Нечасто | Гіпотермія |

*Ці симптоми зазвичай виникають у результаті випадкового внутрішньосудинного введення ропівакаїну, передозування або швидкої абсорбції (див. також розділ «Передозування»).

^aАртеріальна гіпотензія є менш поширеною у дітей (> 1/100).

^bБльовання дуже поширене у дітей (> 1/10).

Побічні реакції на лікарський засіб, пов'язані з класом ропівакаїну.

Наведені нижче побічні реакції включають ускладнення, пов'язані з технікою проведення анестезії незалежно від типу застосованого місцевого анестетика.

Неврологічні ускладнення.

Нейропатія та дисфункція спинного мозку (наприклад синдром передньої спинномозкової артерії, арахноїдит, синдром кінського хвоста), які можуть рідко призвести до розвитку необоротних наслідків, були пов'язані зі спінальною та епідуральною анестезією незалежно від типу застосованого місцевого анестетика.

Тотальна спінальна блокада.

Тотальна спінальна блокада може розвинутиися при випадковому інтратекальному введенні епідуральної дози або при застосуванні дуже великої спінальної дози лікарського засобу. Ефекти системного передозування та випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій можуть бути серйозними (див. розділ «Передозування»).

Гостра системна токсичність.

Системні токсичні реакції головним чином стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Поява таких реакцій зумовлена високою концентрацією в крові місцевих анестетиків, яка може бути зумовлена випадковим внутрішньосудинним введенням лікарського засобу, передозуванням або винятково швидкою абсорбцією із сильно васкуляризованих ділянок (див. також розділ «Особливості застосування»). Симптоми з боку ЦНС є схожими для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як симптоми з боку серця

більшою мірою залежать від типу лікарського засобу як кількісно, так і якісно.

Токсичний вплив на центральну нервову систему.

Токсичний вплив на ЦНС являє собою поетапну реакцію з симптомами та ознаками, що супроводжуються зростанням ступеня тяжкості. Спочатку спостерігаються такі симптоми як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Дизартрія, ригідність м'язів і судомні рухи м'язів являються більш серйозними симптомами і можуть бути початком генералізованих судом. Ці ознаки не слід помилково приймати за невротичну поведінку. Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що можуть тривати від кількох секунд до кількох хвилин. Під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія через підвищену м'язову активність, недостатню вентиляцію та можливе погіршення дихальної функції. У тяжких випадках може навіть розвинутися зупинка дихання. Розвиток ацидозу, гіперкаліємії, гіпокальціємії та дефіциту кисню збільшує і подовжує токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Одужання залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розподілу за межі центральної нервової системи. Це відбувається швидко, за винятком випадків, коли лікарський засіб був введений у дуже великих кількостях.

Токсичний вплив на серцево-судинну систему.

Токсичний вплив на серцево-судинну систему зазвичай є причиною розвитку більш серйозної ситуації. У результаті дії високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинутися артеріальна гіпотензія, брадикардія, аритмія і навіть зупинка серця. У добровольців у результаті внутрішньовенної інфузії ропівакаїну розвивалися ознаки пригнічення провідності і скорочення.

Ознаки розвитку токсичного впливу лікарського засобу на центральну нервову систему, як правило, є попередниками токсичного впливу ропівакаїну на серцево-судинну систему. Продромальні симптоми з боку ЦНС можуть не виникати у пацієнтів, які отримують лікарський засіб для загальної анестезії або які знаходяться під дією сильних седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або барбітурати.

Діти.

Частота, тип і ступінь тяжкості небажаних ефектів у дітей, як очікується, будуть такими ж, як і у дорослих, за винятком явища артеріальної гіпотензії, що виникає рідше у дітей (< 1/10), та явища блювання, що виникає частіше у дітей (> 1/10).

Ранні ознаки токсичного впливу місцевих анестетиків на організм зазвичай важко виявити у дітей, оскільки вони не можуть описати ці ознаки (див. також розділ «Особливості застосування»).

У дітей під час загальної анестезії часто проводять блокаду, тому в цій групі пацієнтів є необхідним ретельний моніторинг появи ранніх ознак токсичності.

Лікування гострої системної токсичності.

Див. розділ «Передозування».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Підлужування розчину може спричинити преципітацію, оскільки ропівакаїн погано розчиняється при рН вище 6,0.

Упаковка.

По 10 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АЛТАН ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авда. де ла Констітуціон, 198-199, Полігоно Індастріал Монте Бойал,

Казарубіос дель Монте, Толедо, 45950, Іспанія.