ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НАРОПІН

(NAROPIN)

Склад:

діюча речовина: ропівакаїн;

1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 2 мг або 7,5 мг, або 10 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, 2М розчин натрію гідроксиду та/або 2М розчин хлористоводневої кислоти, 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 B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Наропін 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 викликає 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 препарати вводили внутрішньовенно до виникнення серцево-судинного колапсу, реваскуляризація була легшою та більш успішною після застосування ропівакаїну, ніж після застосування левобупівакаїну та бупівакаїну, незважаючи на більш високі концентрації вільного ропівакаїну у плазмі крові. Це свідчить про більш широкий 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 та серцево-судинної токсичності, ніж після застосування бупівакаїну. Симптоми з боку ЦНС є подібними у цих препаратів, 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 розвинутися після епідуральної блокади, залежно від ступеня супутньої симпатичної блокади, що, однак, менш виражено у дітей.

При потраплянні в кровообіг великої кількості препарату 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 pKa 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 препарату, типу блокади та васкуляризації у місці ін’єкції. Ропівакаїн демонструє лінійну фармакокінетику, тобто максимальна концентрація у плазмі крові є пропорційною до дози препарату.

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 препарату.

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 спостерігалося збільшення загальної концентрації ропівакаїну та PPX (піпеколоксилідид) 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 PPX 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 препарату у плазмі крові у плода.

Метаболізм

Ропівакаїн метаболізується у печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 3-гідрокси-ропівакаїну (каталізується за участю цитохрому CYP1A2) та шляхом N-дезалкілування до PPX (каталізується за участю цитохрому CYP3A4). PPX є активним метаболітом. Поріг токсичних для ЦНС плазмових концентрацій незв’язаного PPX у щурів є приблизно у 12 разів вищим, ніж такий поріг для незв’язаного ропівакаїну. PPX є метаболітом, що має невелике значення після застосування одноразових доз препарату, 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 препарату, а коефіцієнт проміжної печінкової екстракції становить приблизно 0,4.

Порушена функція нирок незначним чином впливає або не впливає на фармакокінетику ропівакаїну. Нирковий кліренс PPX 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 PPX включає на додаток до екскреції нирками ниркове виведення. Деякі пацієнти з порушеною нирковою функцією можуть проявляти підвищений рівень експозиції PPX у результаті низького ниркового кліренсу. Оскільки токсичний вплив на ЦНС нижчий для PPX 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 за 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 в порівнянні з 3 годинами у дітей старшого віку.

Період напіввиведення РРХ ще більший: близько 43 годин у новонароджених і 26 годин у 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 у порівнянні з дітьми старшого віку. Рекомендації щодо дозування препарату для проведення тривалої епідуральної інфузії частково компенсуватимуть цю різницю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Наропін 7,5 мг/мл та 10 мг/мл

· 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.

Наропін 2 мг/мл

· Для дорослих і дітей віком від 12 років для купірування гострого болю:

- тривала епідуральна інфузія або періодичні болюсні ін’єкції для усунення післяопераційного болю або для знеболювання пологів;
- блокада периферичних нервів;
- тривала блокада периферичних нервів шляхом тривалої інфузії або періодичних болюсних ін’єкцій, наприклад, для усунення післяопераційного болю.

· Для немовлят віком від 1 року та дітей віком до 12 років для купірування гострого болю (під час та після хірургічного втручання):

- периферична блокада при одноразовому введенні препарату.

· Для новонароджених, немовлят віком від 1 року та дітей віком до 12 років для каудальної епідуральної блокади (під час та після хірургічного втручання):

- тривала епідуральна інфузія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ропівакаїну або будь-якої з допоміжних речовин.

Підвищена чутливість до місцевих анестетиків амідного типу.

Загальні протипоказання, пов’язані з епідуральною або реґіонарною 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 препарату Наропін із загальними анестетиками або опіоїдами може посилювати несприятливі ефекти обох препаратів.

Специфічні дослідження взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами III класу (наприклад аміодароном) не проводилися, проте у разі одночасного застосування рекомендується проявляти обережність (див. також розділ «Особливості застосування»).

Цитохром Р450 (CYP) lA2 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 препаратом 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 малоймовірно, що він пригнічує цей ізофермент при застосуванні препарату у концентраціях, що були досягнуті у

плазмі крові в клінічних умовах.

Особливості застосування.

Регіонарну анестезію завжди повинен проводити досвідчений персонал в належним чином обладнаному приміщенні. Обладнання та препарати, 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 препарату (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 препарату 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 препарату, або результатом швидкого всмоктування препарату з місця ін’єкції.

Застосування надмірної дози препарату, яку вводять у субарахноїдальний простір, може призвести до загальної спінальної блокади (див. розділ «Передозування»).

Обережність необхідна для запобігання ін’єкцій препарату у запалені ділянки.

При введенні препарату Наропін 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 препарату у плазмі крові.

Після епідурального введення сильна симпатична блокада або краніальне поширення місцевого анестетика іноді може призвести до розвитку синдрому Горнера, особливо у вагітних жінок. Синдром Горнера характеризується міозом, птозом і ангідрозом. Після припинення застосування препарату симптоми спонтанно зникають. Проте рекомендується ретельно спостерігати за пацієнтами, які отримують епідуральну анестезію, щоб контролювати потенційний ризик кардіореспіраторного колапсу через сильну симпатичну блокаду.

Вплив на серцево-судинну систему

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

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

Існують рідкісні повідомлення про випадки зупинки серця під час застосування препарату Наропін для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів, особливо після ненавмисного випадкового внутрішньосудинного введення препарату 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 в 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 препарату 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 реґіонарна анестезія часто показана таким пацієнтам.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок

Ропівакаїн метаболізується у печінці, тому препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки; через уповільнене виведення препарату з організму може бути потрібне зниження повторних доз. Зазвичай немає потреби у зміні дози для пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо препарат застосовується 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 препарату Наропін 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 препарату у продаж з'явилися повідомлення про розвиток хондролізу у пацієнтів, які отримали тривалу інфузію препарату при проведенні внутрішньосуглобової місцевої анестезії. У більшості випадків повідомлялося про розвиток хондролізу із залученням плечового суглоба. Через наявність певної кількості сприяючих факторів та суперечливих наукових даних про механізм дії ропівакаїну причинно-наслідковий зв'язок встановлений не був. Тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим способом застосування препарату Наропін.

Допоміжні речовини із визначеною дією/ефектом

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.

Тривале застосування препарату

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 препарату для новонароджених базуються на обмежених клінічних даних. У новонароджених через уповільнене виведення препарату 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 закінчення інфузії.

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

Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у дозах 7,5 мг/мл і 10 мг/мл дітям віком до 12 років не встановлені.

Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у дозі 2 мг/мл для проведення регіонарної блокади дітям віком < 12 років не встановлені.

Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у дозах 2 мг/мл для проведення блокади

периферичних нервів немовлятам (віком < 1 року) не встановлені.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Крім даних про епідуральне введення препарату при застосуванні в акушерській практиці, достатніх даних щодо застосування препарату 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 препарату під час кесаревого розтину не повідомлялося.

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.

Наропін повинні вводити лише лікарі, які мають досвід проведення регіонарної анестезії, або під їх наглядом. Для досягнення достатнього ступеня анестезії необхідно застосовувати мінімальні можливі дози препарату.

Дорослі та діти віком від 12 років

Нижче наводяться рекомендовані дози препарату; 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.

Таблиця 1.

Дорослі та діти віком від 12 років

Показання	Концентрація (мг/мл)	Об’єм (мл)	Доза (мг)	Початок дії (хв)	Тривалість дії (год)
АНЕСТЕЗІЯ ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ					
Люмбальна епідуральна ін’єкція для проведення хірургічного втручання	7,5 мг/мл 10 мг/мл	15–25 мл 15–20 мл	113–188 мг 150–200 мг	10–20 хв 10–20 хв	3–5 год 4–6 год
Люмбальна епідуральна ін’єкція для проведення кесаревого розтину	7,5 мг/мл	15–20 мл	113–150 мг	10–20 хв	3–5 год
Торакальна епідуральна ін’єкція для післяопераційної знеболювальної блокади	7,5 мг/мл	5–15 мл залежно від рівня ін’єкції	38–113 мг	10–20 хв	—
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					
Люмбальне епідуральне введення					
Болюс	2 мг/мл	10–20 мл	20–40 мг	10–15 хв	0,5–1,5 год
Періодичні ін’єкції (додаткові дози), наприклад, для знеболювання під час пологів	2 мг/мл	10–15 мл з інтервалами щонайменше 30 хвилин	20–30 мг	—	—
Тривала інфузія, наприклад, для післяопераційного знеболювання або знеболювання під час пологів	2 мг/мл	6–14 мл/год	12–28 мг/год	—	—
Торакальне епідуральне введення					
Тривала інфузія, наприклад, для післяопераційного знеболювання	2 мг/мл	6–14 мл/год	12–28 мг/год	—	—
Блокада периферичних нервів та інфільтраційна анестезія	2 мг/мл	1–100 мл	2–200 мг	1–5 хв	2–6 год
Внутрішньосуглобова ін’єкція[3)] (наприклад, одноразова доза при артроскопії колінного суглоба)	7,5 мг/мл	20 мл	150 мг[2)]	—	2–6 год

Блокади периферичних нервів (стегнова або міждрабинчаста блокада) Тривала інфузія або періодичні ін'єкції (наприклад, для післяопераційного знеболювання)	2 мг/мл	5–10 мл/год	10–20 мг/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 препарату 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 препарату на ринок повідомлялося про розвиток хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалу інфузію для проведення внутрішньосуглобової місцевої анестезії. Тривала внутрішньосуглобова інфузія не є затвердженим шляхом застосування препарату.

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 препарату слід негайно припинити.

При проведенні епідуральної блокади при хірургічних втручаннях застосовують одноразові дози до 250 мг ропівакаїну, які добре переносяться.

При блокаді плечового нервового сплетіння шляхом введення 40 мл препарату Наропін 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 препарату на ЦНС. Тому не рекомендується застосовувати дози, що перевищують 40 мл препарату Наропін 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 обмеженої кількості пацієнтів введення більш високих доз препарату (до 800 мг/добу) супроводжувалося появою відносно невеликої кількості небажаних реакцій.

Купірування післяопераційного болю. Блокаду проводять перед хірургічним втручанням шляхом введення препарату Наропін 10 мг/мл або 7,5 мг/мл або після хірургічного втручання шляхом епідурального болюсного введення препарату Наропін 7,5 мг/мл. Аналгезію підтримують епідуральною інфузією препарату Наропін 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 препарату для того, щоб видалити катетер, як тільки больовий стан дозволить це. Ця методика дає змогу значною мірою зменшити потребу у додатковому застосуванні опіоїдних аналгетиків.

Також проводилися клінічні дослідження, в яких Наропін у дозі 2 мг/мл застосовували окремо або у поєднанні з фентанілом (1−4 мкг/мл) протягом 72 годин у вигляді епідуральної інфузії для післяопераційного знеболювання. Наропін 2 мг/мл (6−14 мг/год) забезпечував адекватне знеболювання у більшості пацієнтів. Комбінація препарату Наропін з фентанілом забезпечувала краще знеболювання, однак спричиняла небажані опіоїдні ефекти.

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 препарату у плазмі крові або спричинення місцевого неврологічного ураження. У клінічних дослідженнях блокада стегнового нерва перед хірургічним втручанням досягалася шляхом введення 300 мг препарату Наропін з концентрацією 7,5 мг/мл, а міждрабинчаста блокада – шляхом введення 225 мг препарату Наропін з концентрацією 7,5 мг/мл. Далі аналгезію підтримували введенням препарату Наропін 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 віком до 12 років

Таблиця 2.

Діти віком до 12 років

Показання	**Концентрація (мг/мл)**	**Об’єм (мл/кг)**	**Доза (мг/кг)**
КУПІРУВАННЯ ГОСТРОГО БОЛЮ (до та після хірургічного втручання)			
Каудальна блокада у дітей віком 0–12 років Блокада нижче рівня Т12 у дітей з масою тіла до 25 кг включно	2 мг/мл	1 мл/кг	2 мг/кг
Тривала епідуральна інфузія У дітей з масою тіла до 25 кг включно			
0–6 місяців Болюсна доза [a)] Інфузія тривалістю до 72 годин	 2 мг/мл 2 мг/мл	 0,5–1 мл/кг 0,1 мл/кг/год	 1–2 мг/кг 0,2 мг/кг/год

6–12 місяців Болюсна доза [a)] Інфузія тривалістю до 72 годин	 2 мг/мл 2 мг/мл	 0,5–1 мл/кг 0,2 мл/кг/год	 1–2 мг/кг 0,4 мг/кг/год
1–12 років Болюсна доза [b)] Інфузія тривалістю до 72 годин	 2 мг/мл 2 мг/мл	 1 мл/кг 0,2 мл/кг/год	 2 мг/кг 0,4 мг/кг/год
Блокада периферичних нервів *1–12 років*			
Тривала інфузія Інфузія тривалістю до 72 годин	2 мг/мл	0,1–0,3 мл/кг/год	0,2–0,6 мг/кг/год

[a)] Для торакальних епідуральних блокад рекомендуються дози нижньої межі інтервалу дозування, тоді як для поперекової або каудальної епідуральної блокади рекомендуються дози верхньої межі інтервалу дозування.

[b)] Рекомендується для поперекових епідуральних блокад.

При застосуванні препарату дітям дози, наведені у таблиці 2, слід розглядати як рекомендації. Існують випадки індивідуальних варіацій. Дітям із надмірною масою тіла часто потрібне поступове зниження дози, що розраховується за ідеальною масою тіла. Об’єм препарату для проведення каудальної епідуральної блокади при одноразовому введенні препарату та об’єм препарату для проведення епідуральної блокади при введенні болюсних доз препарату не повинен перевищувати 25 мл для будь-якого пацієнта.

Застосування ропівакаїну у дозах 7,5 і 10 мг/мл дітям може призвести до системного токсичного впливу та токсичного впливу препарату на центральну нервову систему. Таким чином, для застосування таким пацієнтам більш прийнятним є найнижчий рівень концентрацій препарату (2 мг/мл).

Вказівки щодо доз препарату для проведення периферичної блокади у немовлят і дітей являють собою методологічну основу щодо застосування препарату дітям без серйозних захворювань. Щодо дітей із серйозними захворюваннями рекомендовано застосування нижчих доз препарату та проведення ретельного моніторингу.

Застосування ропівакаїну недоношеним дітям не було задокументовано.

Важливо дотримуватися більшої обережності для попередження випадкових внутрішньосудинних ін’єкцій. До та під час ін’єкції загальної дози рекомендується ретельно проводити аспіраційну пробу. Під час введення препарату слід уважно спостерігати за життєво важливими функціями пацієнта. При виникненні ознак токсичного впливу ведення препарату слід негайно припинити.

При застосуванні розрахункових доз рекомендується фракціонування загальної дози незалежно від шляху введення препарату.

Каудальна епідуральна ін’єкція ропівакаїну у дозі 2 мг/мл забезпечує адекватне післяопераційне знеболювання нижче рівня Т12 у більшості дітей, коли доза 2 мг/кг застосовується в об’ємі 1 мл/кг. Об’єм каудальної епідуральної ін’єкції може бути скоригований, щоб досягти контролю за поширенням сенсорної блокади. Дози препарату до 3 мг/кг включно при концентрації ропівакаїну 3 мг/мл безпечно застосовували дітям віком від 4 років.

Досвід застосування каудальних блокад дітям з масою тіла понад 25 кг обмежений.

Діти.

Препарат застосовується 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 застосовується низька доза препарату. Інтратекальне застосування дуже високої дози препарату 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 препарату, 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 препарату 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 препарату Наропін подібний до профілю побічних ефектів інших тривалодіючих місцевих анестетиків амідного типу. У ході проведення клінічних досліджень була зареєстрована велика кількість симптомів, які можуть розвинутися 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 в межах кожної системи органів з наступною частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000) та частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Таблиця 3.

Побічні реакції під час периневрального та епідурального введення препарату.

Система органів	**Частота**	**Небажаний ефект**
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Алергічні реакції (анафілактичні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк та кропив’янка)
Психічні порушення	Нечасто	Тривожність

Порушення 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, синдром Горнера (див. розділ «Особливості застосування»)
Кардіологічні порушення	Часто	Брадикардія, тахікардія
	Рідко	Зупинка серця, аритмії

Порушення з боку судинної системи	Дуже часто	Артеріальна гіпотензія[a]
	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Непритомність
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка
Порушення з боку травної системи	Дуже часто	Нудота
	Часто	Блювання[b]
Порушення з боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Часто	Біль у спині
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Затримка сечі
Системні порушення та ускладнення у місці введення препарату	Часто	Підвищення температури, озноб
	Нечасто	Гіпотермія

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

[a]Артеріальна гіпотензія є менш поширеною у дітей (> 1/100).

[b]Блювання дуже поширене у дітей (> 1/10).

Побічні реакції на препарат, пов’язані з класом препарату

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 розвинутися при випадковому інтратекальному введенні епідуральної дози або при застосуванні дуже великої спінальної дози препарату. 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 препарату, 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 препарату як кількісно, так і якісно.

Токсичний вплив на центральну нервову систему

Токсичний вплив на центральну нервову систему 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 препарату на центральну нервову систему, як правило, є попередниками токсичного впливу препарату на серцево-судинну систему. Продромальні симптоми з боку ЦНС можуть не виникнути у пацієнтів, які отримують препарат 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 зустрічається рідше у дітей (< 1/10),

та явища блювання, що зустрічається 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 важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки. Препарат з відкритого контейнера (100 мл) можна застосовувати протягом 24 годин.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Вказівки щодо застосування, поводження при утилізації

Наропін, розчин для ін’єкцій, не містить консервантів та призначений лише для одноразового застосування. Залишки розчину слід утилізувати. Відкритий пакет для інфузій можна застосовувати протягом 24 годин. Невідкриту упаковку не слід піддавати повторному автоклавуванню. Якщо необхідні стерильні із зовнішньої поверхні ампули або пакети для інфузій, слід обирати блістерні упаковки.

Наропін, розчин для ін’єкцій у контейнерах (Polybag®), є хімічно та фізично сумісним з такими препаратами:

Концентрація препарату Наропін: 1–2 мг/мл	
Додатковий препарат	**Концентрація**
Фентанілу цитрат	1–10 мікрограм/мл
Суфентанілу цитрат	0,4–4 мікрограм/мл
Морфіну сульфат	20–100 мікрограм/мл
Клонідину HCl	5–50 мікрограм/мл

Суміші є хімічно та фізично стабільними протягом 30 днів при температурі не вище 30 °С. При

приготуванні суміші у палаті її слід використати негайно через ризик мікробного забруднення. При приготуванні суміші на LAF-столі у чистій зоні її можна зберігати протягом максимум 24 годин при температурі 2−8 °C. При приготуванні згідно з методами, валідованими за GMP, термін зберігання слід коригувати відповідно до результатів тестування фізико-хімічної стабільності та мікробіологічної чистоти.

Несумісність. Підлуговування розчину може спричинити преципітацію, оскільки ропівакаїн погано розчиняється при pH вище 6,0.

Упаковка. *Для 2 мг/мл* – по 100 мл у контейнері, по 1 контейнеру в контурній чарунковій упаковці, по 5 контурних чарункових упаковок у картонній пачці.

Для 7,5 мг/мл та 10,0 мг/мл – по 10 мл в ампулі, по 1 ампулі в контурній чарунковій упаковці, по 5 контурних чарункових упаковок у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. *Для 2 мг/мл* – АстраЗенека Пті Лтд.

Для 7,5 мг/мл або 10,0 мг/мл – АстраЗенека АБ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Для 2 мг/мл – 10-14 Картоум Роуд, Норт Райд, Новий Південний Уельс 2113, Австралія.

Для 7,5 мг/мл або 10,0 мг/мл – Форскаргатан 18, Содертал’є, 151 36, Швеція.