

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РОПІЛОНГ

(ROPILONG)

Склад:

діюча речовина: ропівакаїн;

1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 7,93 мг, що еквівалентно 7,5 мг ропівакаїну гідрохлориду;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби для місцевої анестезії. Амідні.

Код АТХ N01B B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Ропівакаїн — чистий енантіомер, який є місцевим анестетиком амідного типу, що має як анестезувальний, так і знеболювальний ефект. При застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, тоді як нижчі дози спричиняють сенсорну блокаду (аналгезію) з обмеженою та непрогресуючою моторною блокадою.

Механізм дії полягає в оборотному зниженні мембранної проникності нервового волокна для іонів натрію. Внаслідок цього швидкість деполяризації зменшується, а поріг збудливості підвищується. Це в кінцевому результаті призводить до локальної блокади нервових імпульсів.

Час до початку дії та тривалість місцевої анестезії залежать від місця введення. Тривалість дії не можна збільшити шляхом додавання судинозвужувальних засобів (наприклад, адреналіну [епінефрину]). Детально див. таблицю 1 у розділі «Спосіб застосування та дози».

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 і 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.

Здорові добровольці дуже добре перенесли застосування ропівакаїну внутрішньовенно у максимальних переносимих дозах, при цьому виникали очікувані симптоми з боку центральної нервової системи, а також був продемонстрований значно менший потенціал токсичності з боку центральної нервової та серцево-судинної системи, ніж після застосування бупівакаїну. Симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) є подібними при застосуванні цих препаратів, проте при застосуванні бупівакаїну вони виникають при нижчих дозах і 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 препарату швидко розвиваються симптоми з боку центральної нервової та серцево-судинної системи (див. розділ «Передозування»).

Клінічний досвід використання цього лікарського засобу свідчить про широкий терапевтичний діапазон при застосуванні у рекомендованих дозах.

Фармакокінетика.

Ропівакаїн має хіральний центр та доступний у вигляді чистого S(-)-енантіомера. 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 анестезувальний ефект, але проявляють значно нижчу силу дії і мають коротшу тривалість дії, ніж ропівакаїн.

Абсорбція

Ропівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору; період напіввиведення для двох фаз становить приблизно 14 хвилин і 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

Середнє значення загального плазмового кліренсу ропівакаїну становить близько 440 мл/хв, нирковий кліренс — 1 мл/хв, об'єм розподілу ропівакаїну у рівноважному стані становить 47 літрів, кінцевий період напіввиведення — 1,8 год після внутрішньовенного введення. Коефіцієнт проміжної печінкової екстракції становить приблизно 0,4.

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 (піпеклоксилідид) 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 щодо 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 плода.

Метаболізм

Ропівакаїн метаболізується у печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 3-гідрокси-ропівакаїну (каталізується за участю цитохрому СYP1A2) та шляхом N-дезалкілювання до РРХ (каталізується за 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 препарату, проте після тривалої епідуральної інфузії він є основним метаболітом.

Виведення

Ропівакаїн має середню та низьку швидкість виведення з печінки. Тому швидкість його виведення повинна залежати від плазмової концентрації незв'язаних фракцій. Післяопераційне підвищення альфа 1-кислого глікопротеїну приводить до зменшення незв'язаної фракції за рахунок збільшення зв'язування білка. Як було продемонстровано в дослідженнях у дітей та дорослих, це призводить до зниження загального кліренсу, що викликає підвищення загальної концентрації в плазмі крові. Кліренс незв'язаного ропівакаїну залишається незмінним, про що свідчать стабільні концентрації незв'язаної фракції препарату під час післяопераційних інфузій. Тому фармакодинамічні ефекти та токсичність пов'язані з незв'язаною фракцією в плазмі крові.

Після внутрішньовенного введення всього 86 % дози виводиться з сечею, з яких лише приблизно 1 % — у незміненому стані. Основним метаболітом є 3-гідрокси-ропівакаїн (приблизно 37 %), який виводиться головним чином із сечею, у вигляді кон'югату. Екскреція 4-

гідрокси-ропівакаїну, N-деалкілованого метаболіту (PPX) та 4-гідрокси-деалкілованого метаболіту становить приблизно 1–3 % дози. Кон'югований та некон'югований 3-гідрокси-ропівакаїн присутній у плазмі крові в концентраціях, які можна легко виявити.

Подібна картина метаболіту була виявлена у дітей віком від 1 року.

Порушення функції нирок має незначний вплив або не впливає зовсім на фармакокінетику ропівакаїну. Нирковий кліренс PPX значно пов'язаний з кліренсом креатиніну. Відсутність кореляції між загальною експозицією, що виражається у вигляді AUC, і кліренсом креатиніну вказує на те, що на додаток до ниркової екскреції загальний кліренс PPX включає нениркове виведення. Деякі пацієнти з порушеною нирковою функцією можуть мати підвищений рівень експозиції PPX у результаті зменшення нениркової елімінації. Оскільки токсичний вплив PPX на центральну нервову систему (ЦНС) є нижчим порівняно з ропівакаїном, клінічні наслідки такого впливу при проведенні короткотривалого лікування вважаються незначними. Дослідження у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які регулярно отримували діаліз, не проводилось.

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 PPX залежить від маси тіла і 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 у 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 PPX 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 компенсують цю різницю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ропілонг 7,5 мг/мл та 10 мг/мл показаний дорослим і дітям 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 будь-якої з допоміжних речовин;
- підвищена чутливість до інших місцевих анестетиків амідного типу;
- загальні протипоказання, пов'язані з епідуральною або регіонарною анестезією, незалежно від того, який місцевий анестетик застосовується;
- не застосовувати для внутрішньовенної регіонарної анестезії;
- не застосовувати для парацервікальної анестезії в акушерстві;
- не застосовувати для епідуральної анестезії у пацієнтів з гіповолемією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Специфічні дослідження взаємодій ропівакаїну з антиаритмічними засобами III класу (наприклад аміодароном) не проводилися, 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 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 ропівакаїном може спричинити метаболічну взаємодію, що у результаті призводить до підвищення його концентрації 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, ймовірно, не має клінічного значення.

В умовах *in vitro* ропівакаїн є конкурентним інгібітором CYP2D6, але малоімовірно, що він пригнічує цей ізофермент при клінічно досягнутих концентраціях препарату в плазмі крові.

Особливості застосування.

Регіонарну анестезію завжди повинен проводити досвідчений персонал в належному чині обладнаному приміщенні. Обладнання та препарати, необхідні для проведення моніторингу та невідкладних реанімаційних заходів, повинні бути швидкодоступними.

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 запобіжних заходів, щоб уникнути внутрішньосудинного введення препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), і мати відповідну підготовку та бути ознайомленим з діагностикою і лікуванням небажаних ефектів / передозування, системної токсичності та інших ускладнень (див. розділи «Побічні реакції» і «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»).

Необхідна обережність, щоб запобігти ін'єкціям препарату у запалені ділянки.

При введенні лікарського засобу Ропілонг 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.

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, може бути необхідним ЕКГ-моніторинг через можливість адитивних ефектів з боку серця.

Відомо про рідкісні випадки зупинки серця під час застосування ропівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів, особливо після ненавмисного випадкового внутрішньосудинного введення препарату пацієнтам літнього віку та пацієнтам із супутніми захворюваннями серця. У деяких випадках реанімація була ускладненою. У разі зупинки серця

можуть знадобитись 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 великі судини, де існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або швидкої системної абсорбції, що може спричинити високі концентрації 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 розвинутиись 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 часткова або повна атріовентрикулярна блокада II чи III ступеня, прогресуючі захворювання печінки або тяжкі порушення функції нирок, вимагають особливої уваги, хоча таким пацієнтам часто показана регіонарна анестезія.

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 білків плазми крові, що часто спостерігаються у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, підвищують ризик розвитку системної токсичності.

Цей ризик слід також брати до уваги, якщо харчування пацієнта недостатнє та якщо пацієнта лікували від гіповолемічного шоку.

Гостра порфірія

Ропілонг, розчин для ін'єкцій або інфузій, 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 були повідомлення про розвиток хондролізу у пацієнтів, які отримали тривалу інфузію препарату при проведенні внутрішньосуглобової місцевої анестезії. Здебільшого повідомлялося про розвиток хондролізу із залученням плечового суглоба. Через наявність певної кількості провокуючих 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 Ропілонг.

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 метаболічних 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 існування підвищеного ризику розвитку системної токсичності, особливо під час тривалої епідуральної інфузії. Рекомендації щодо дозування препарату для новонароджених базуються на обмежених клінічних даних. Для новонароджених під час застосування ропівакаїну через уповільнене виведення препарату з організму необхідним є регулярний моніторинг у зв'язку з можливим розвитком 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 концентрації 7,5 мг/мл та 10 мг/мл дітям віком до 12 років не встановлені.
- Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у концентрації 2 мг/мл для проведення регіонарної блокади дітям віком < 12 років не встановлені.
- Безпека та ефективність застосування ропівакаїну у концентрації 2 мг/мл для проведення блокади периферичних нервів немовлятам (віком < 1 року) не встановлені.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 0,148 ммоль (або 3,4 мг) натрію на дозу 1 мл, тобто практично вільний від натрію.

Цей лікарський засіб містить 14,8 ммоль (або 340 мг) натрію на дозу 100 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності

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 лікарського засобу на вагітність, ембріональний/внутрішньоутробний розвиток, пологи або післяпологовий розвиток.

Про спінальне введення препарату під час кесаревого розтину не повідомлялося.

Застосування у період годування груддю

На цей 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 анестезувального 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.

Ропілонг повинен вводитися лише лікарями, які мають досвід проведення регіонарної анестезії, або під їхнім наглядом.

Для досягнення достатнього ступеня анестезії необхідно застосовувати мінімальні можливі дози лікарського засобу.

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 анестезія для проведення хірургічного втручання	7,5 мг/мл	15-25 мл	113-188 мг	10-20 хв	3-5 год
	10 мг/мл	15-20 мл	150-200 мг	10-20 хв	4-6 год
Люмбальна епідуральна анестезія 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 місця 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 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>Люмбальне епідуральне введення</i>					
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 епідуральна інфузія, наприклад для знеболювання під час пологів	2 мг/мл	6-14 мл/год	12-20 мг/год	—	—
<i>Торакальне епідуральне введення</i>					
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 (стегова 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. Міждрабинчасті і надключичні блокади плечового сплетіння можуть бути пов'язані з більшою частотою серйозних побічних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика (див. 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 спостерігаючи 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 Ропілонг 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 Ропілонг 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/год. В обмеженій 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 лікарського засобу Ропілонг 10 мг/мл чи 7,5 мг/мл або після хірургічного втручання шляхом епідурального болюсного введення лікарського засобу Ропілонг 7,5 мг/мл. Аналгезію підтримують епідуральною інфузією лікарського засобу Ропілонг 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 і 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 ропівакаїн 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. Ропівакаїн 2 мг/мл (6–14 мг/год) забезпечував адекватне знеболювання у більшості пацієнтів. Комбінація ропівакаїну 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 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.

Ропівакаїн у дозах 7,5 та 10 мг/мл може чинити системний токсичний вплив та токсичний вплив на центральну нервову систему у дітей. 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 T12 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.

Лікарський засіб застосовується у педіатричній практиці.

Вказівки щодо застосування й утилізації

Ропілонг, розчин для ін'єкцій, не містить консервантів та призначений лише для одноразового застосування. Залишки розчину слід утилізувати. Невідкриту упаковку не слід піддавати повторному автоклавуванню.

Перед застосуванням лікарський засіб слід візуально перевірити. Можна використовувати тільки прозорий розчин у непошкодженій упаковці.

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. Інtrateкальне 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 та серцево-судинної системи. 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. Симптоми, що впливають на ЦНС (судоми та пригнічення ЦНС) необхідно негайно лікувати за допомогою відповідної підтримки дихання, підтримання доброї вентиляції, оксигенації, кровообігу та введення протисудомного засобу. Завжди слід забезпечувати подання кисню, а у разі потреби проводити штучну вентиляцію легенів.

Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15–20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно тіопентал натрій 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 міорелаксantu (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 слід негайно розпочати проведення серцево-легеневої реанімації. Підтримання належного рівня оксигенації, вентиляції легень і кровообігу, а також лікування ацидозу мають велике значення.

При пригніченні серцевої функції (низький артеріальний тиск / брадикардія) слід розглянути питання про призначення відповідного лікування з внутрішньовенним введенням рідини, вазопресорного (наприклад, внутрішньовенне введення ефедрину у дозі 5–10 мг, яке можна повторити через 2–3 хвилини), хронотропного та/або інотропного лікарського засобу. При лікуванні дітей слід застосовувати дози, що відповідають їхньому віку та масі тіла.

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 лікарського засобу Ропілонг 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 найчастіших небажаних реакцій, таких як нудота, блювання та 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.

Частоту побічних реакцій класифікують таким чином: 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).

Таблиця 2

Система органів	Частота	Побічна реакція
-----------------	---------	-----------------

Імунна система	Рідко	Алергічні реакції (анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк та кропив'янка)
Психічні розлади	Нечасто	Тривожність
Нервова система	Часто	Парестезії, запаморочення, головний біль
	Нечасто	Симптоми токсичного впливу на ЦНС (судоми, тоніко-клонічні судомні напади, великий епілептичний напад, інсульт, диспное, переднепритомний стан, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах, порушення зору, дизартрія, судомні рухи м'язів, тремор)*, гіпестезія
	Невідомо	Дискінезія
Кардіологічні порушення	Часто	Брадикардія, тахікардія
	Рідко	Зупинка серця, аритмії
Судинні розлади	Дуже часто	Артеріальна гіпотензія ^a
	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Непритомність
Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння	Нечасто	Задишка
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Нудота
	Часто	Блювання ^b
Опорно-рухова система та сполучна тканина	Часто	Біль у спині
Сечовидільна система	Часто	Затримка сечі
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Часто	Підвищення температури, озноб
	Нечасто	Гіпотермія

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

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

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

Побічні реакції, 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 з регіонарною 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 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 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 при застосуванні 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 порушення зору чи слуху, оніміння навколо рота, запаморочення, затьмарення свідомості, поколювання та парестезія. Дизартрія, ригідність м'язів і судомні рухи м'язів являються більш серйозними симптомами і можуть передувати генералізованим судомам. 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 і гіперкапнія через підвищену м'язову активність, недостатню вентиляцію та можливе погіршення дихальної функції. У тяжких випадках може навіть розвинутиися зупинка дихання. Розвиток дихального і метаболічного ацидозу, гіперкаліємії, гіпокальціємії та дефіциту кисню посилює і подовжує токсичну дію місцевих анестетиків.

Одужання залежить від розподілу місцевого анестетика за межі центральної нервової системи і подальшого його метаболізму та екскреції. Одужання 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 більш серйозним. У результаті дії високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинутиися 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, якщо пацієнту не проводять загальну анестезію або якщо він не знаходиться під дією сильних седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни або барбітурати.

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

Діти

Частота, тип і ступінь тяжкості побічних реакцій у дітей, як очікується, будуть такими ж, як і у дорослих, за винятком артеріальної гіпотензії, що виникає рідше у дітей ($< 1/10$), та 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 адекватно описати ці ознаки (див. також розділ «Особливості застосування»).

Лікування гострої системної токсичності

Див. розділ «Передозування».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід застосовувати негайно. Якщо розчин не використовується відразу, терміни та умови зберігання після відкриття упаковки є відповідальністю користувача і не повинні перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °C.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

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

Упаковка.

По 10 мл у ампулах скляних, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.