

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

**РОПІЛОНГ
(ROPILONG)**

Склад:

дюча речовина: ropivacaine;
1 мл розчину містить ropivacaine гідрохлориду моногідрату 10,58 мг, що еквівалентно 10 мг ropivacaine гідрохлориду;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'екцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби для місцевої анестезії. Аміди.

Код ATХ N01B V09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії полягає в обворотному зниженні мембраний 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, адреналину [епінфірну]). Детально див. таблицю 1 у розділі «Способ застосування та дози».

Фармакодинамічні ефекти. Ropivacaine в умовах *in vitro* має менший негативний інотропічний ефект, ніж levobupivacaine та bupivacaine.

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

Ropivacaine викликає менше розширення комплексу QRS, ніж bupivacaine, а зміни виникають при більших дозах ropivacaine та levobupivacaine, ніж bupivacaine.

Прямі серцево-судинні ефекти місцевих анестетиків включають уповільнену провідність, негативний інотропізм та зрештою аритмію і зупинку серця.

У дослідженнях на собаках, в яких препарати вводили внутрішньовенно до виникнення серцево-судинного колапсу, реваскуляризація була легше і більш успішно після застосування ropivacaine, ніж після застосування levobupivacaine та bupivacaine, незважаючи на більш високу концентрацію вільного ropivacaine у плазмі крові. Це свідчить про більш широкий діапазон безпеки ropivacaine у разі випадкової внутрішньосудинної ін'єкції або при передозуванні.

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

Здорові добровольці дуже добре перенесли застосування ropivacaine внутрішньовенно на 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 bupivacaine. Симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) є подібними при застосуванні цих препаратів, проте при застосуванні bupivacaine вони виникають при нижчих дозах і концентраціях у плазмі крові, а також мають більшу тривалість.

Непрямі серцево-судинні ефекти (arterіальна гіпотензія, брадикардія) можуть розвинутися після епідуральної блокади, залежно від ступеня та супутності 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.

Ropivacaine має хіральний центр та доступний у вигляді чистого S-(–)-енантіомера. Ropivacaine є високорозчинною у ліпідах сполукою. Величина рРа ropivacaine 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 ropivacaine.

Абсорбція

Ropivacaine 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 ropivacaine та пояснює, чому термінальний період напіввиведення після епідурального застосування є більшим, ніж після внутрішньовенного введення препарату.

Розподіл

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

Ropivacaine з'являється у плазмі крові переважно з α₁-кислим глікопротеїном; нез'язана фракція становить приблизно 6 %.

Після внутрішньовенного введення об'єм розподілу ropivacaine у рівноважному стані становить 47 літрів. Після тривалої епідуральної інфузії спостерігалося збільшення загальної концентрації ropivacaine та PPX (піпеколоспілід) у плазмі крові, що залежало від післяоперативного збільшення рівня α₁-кислого глікопротеїну. Збільшення концентрації нез'язаного, фармакологічно активного ropivacaine у плазмі крові було значно меншим, ніж збільшення концентрації загального ropivacaine у плазмі крові. Середня концентрація нез'язаного PPX була приблизно у 7–9 разів вищою, ніж середня концентрація нез'язаного ropivacaine після тривалої епідуральної інфузії тривалістю до 72 годин включно.

Ropivacaine проникає через плаценту, і щодо нез'язаного ropivacaine між вагітною і плодом досягається рівноважний стан. Ступінь з'язування з білками плазми крові у плода менший, ніж у вагітної, що призводить до зниження загальної концентрації препаратору у плазмі крові плода.

Метаболізм

Ropivacaine метаболізується у печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 3-гідрокси-ropivacaine (каталізується за участю цитохрому CYP1A2) та шляхом Ндезалкітування до PPX (каталізується за участю цитохрому CYP3A4). PPX є активним метаболітом. Поріг токсичності для ЦНС плазмових концентрацій нез'язаного PPX у щуру є приблизно у 12 разів вищим, ніж такий поріг для нез'язаного ropivacaine. PPX є метаболітом, що має невелике значення після застосування одноразових доз препаратору, проте після тривалої епідуральної інфузії він є основним метаболітом.

Введеними

Ropivacaine має середню та низьку швидкість виведення з печінки. Тому швидкість його виведення повинна залежати від плазмової концентрації нез'язаних фракцій. Післяопераційне підвищення альфа 1-кислого глікопротеїну призводить до зменшення нез'язаної фракції за рахунок збільшення з'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 нез'язаного ropivacaine залишається незмінним, про що свідчать стабільні концентрації нез'язаної фракції препаратору під час післяопераційних інфузій. Тому фармакодинамічні ефекти та токсичність пов'язані з нез'язаною фракцією в плазмі крові.

Після внутрішньовенного введення всього 86 % дози виводиться з сечою, з яких лише приблизно 1 % — у незміненому стані. Основним метаболітом є 3-гідрокси-ropivacaine (приблизно 37 %), який виводиться головним чином із сечою, у вигляді кон'югату. Ексcreція 4-гідрокси-ropivacaine, N-деалкілованого метаболіту (PPX) та 4-гідрокси-деалкілованого метаболіту становить приблизно 1–3 % дози. Кон'юговані та некон'юговані 3-гідрокси-ropivacaine присутні у плазмі крові в концентраціях, які можна легко виявити.

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

Порушення функції нирок має незначний вплив або не впливає зовсім на фармакокінетику ropivacaine. 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 порушенням ниркової функції можуть мати підвищений рівень експозиції PPX у результаті зменшення нениркової епілімінacji. Оскільки токсичний вплив PPX на центральну нервову систему (ЦНС) є ніжчим порівняно з ropivacaine, клінічні наслідки такого впливу при проведенні короткотривалого лікування вважаються незначними. Дослідження у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, які регулярно отримували дієтизм, не проводилось.

Застосування у педіатричній практиці

Farmacokinetics of ropivacaine 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 нез'язаного ropivacaine та PPX залежить від маси тіла і віку дитини. Вплив віку інтерпретується з урахуванням дозування печінкової функції; кліренс, нормалізований відповідно до маси тіла, досягає максимуму приблизно в 1–3 роки. Кліренс нез'язаного ropivacaine 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 нез'язаного ropivacaine, нормалізований за масою тіла, збільшується з віком і досягає максимуму у віці 2 років. Об'єм розподілу нез'язаного ropivacaine збільшується з 22 л/кг у новонароджених і з 26 л/кг в однолітніх немовлят до 42–66 л/кг у немовлят віком від 6 місяців.

Період напіввиведення ropivacaine довший: 5–6 годин у новонароджених і однолітніх немовлят в порівнянні з 3 годинами у дітей старшого віку.

Період напіввиведення PPX ще більший: близько 43 годин у новонароджених і 26 годин у однолітніх 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 препаратору для проведення тривалої епідуральної інфузії частково компенсують цю різницю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ropilong 7,5 mg/ml та 10 mg/ml показаний дорослим і дітям віком від 12 років для анестезії при хірургічних втручаннях:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ropivacaine 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 парацервіальної анестезії в акушерстві;
- не застосовувати для епідуральної анестезії у пацієнтів з гіповолемією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Ropilong слід з обережністю застосовувати разом з лікарськими засобами, що за структурою схожі з місцевими анестетиками, тобто антиаритмічними засобами IV класу, такими як лідокайн і мексилетин, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними. Одночасне

Нижче наводяться рекомендовані дози препарату; дозування слід коригувати відповідно до ступеня блокади та загального стану пацієнта. Анетезія 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'екцій 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
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					
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 інтервалими 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	—	—
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 міждрабінчаста блокада)	2 мг/мл	5–10 мл/год	10–20 мг/год	—	—
Тривала інфузія або періодичні ін'єкції (наприклад, для післяопераційного знеболювання)					

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. Міждрабінчасті 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 ропівакайну 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 загальні дози рекомендується ретельно проводити аспіраційну пробу. Загальний дозу слід вводити повільно, зі швидкістю 25–50 мл/хв або окремими дозами, постійно спостерігаючи за станом пацієнта. При епідуральному введенні рекомендується ввести тестову дозу 3–5 мл кислолайну адреналину. Випадкове внутрішньосудинне введення може спричинити, наприклад, короткотривале збільшення частоти серцевих скропчень, а випадкове інтратекальне введення може привести до появи ознак спінальної блокади. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

При проведенні епідуральної блокади при хірургічних втручаннях застосовують одноразові дози до 250 мг ропівакайну, які добре переносяться. При блокаді плечового нервового сплетіння шляхом введення 40 мл препарату Ропілонг з концентрацією 7,5 мг/мл максимальні концентрації ропівакайну у плазмі крові деяких пацієнтів можуть наблизитися 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 ропівакайну).

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 ропівакайну, 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 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 лікарського засобу Ропілонг 7,5 мг/мл. Аналгезію підтримують епідуральною інфузією лікарського засобу Ропілонг 2 мг/мл. Клінічні дослідження продемонстрували, що інфузії зі швидкістю 6–14 мл (12–28 мл) на годину зазвичай забезпечують 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 препаратору для того, щоб виділити катетер, як тільки боловий стан дозволить це. Ця методика дає змогу значно мірою зменшити потребу у додатковому застосуванні опіоїдних аналгетиків.

Також проводилися клінічні дослідження, в яких ропівакайн 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. Ропівакайн 2 мг/мл (6–14 мл/год) забезпечував адекватне знеболювання у більшості пацієнтів. Комбінація ропівакайну з фентанілом забезпечувала краще знеболювання, однак спричиняла небажані опіоїдні ефекти.

При кесаревому розтині епідуральне застосування ропівакайну у концентрації понад 7,5 мг/мл або спінальное застосування не задокументовано. При проведенні довготривалої блокади периферичних нервів шляхом тривалої інфузії або повторних ін'єкцій слід враховувати ризик дослідження токсичної концентрації препаратору у плазмі крові або спричинення місцевого неврологічного ураження. У клінічних дослідженнях блокада стегнового нерва перед хірургічним втручанням досягалася шляхом введення 300 мг ропівакайну з концентрацією 7,5 мг/мл, а міждрабінчаста блокада — шляхом введення 225 мг ропівакайну з концентрацією 7,5 мг/мл. Далі аналогезію підтримували введенням ропівакайну у дозі 2 мг/мл. Швидкість інфузії або періодичні ін'єкції по 10–20 мл на годину протягом 48 годин забезпечували достатньо аналгезію та добре переносялися.

Ропівакайн 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 концентрації препаратору (2 мг/мл).

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

Застосування ропівакайну нездокументовано. Існує наведений 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 препаратору та стану пацієнта. Міждрабінчасті і надключичні блокади плечового сплетіння можуть бути пов'язані з більшою частотою серйозних побічних реакцій незалежно від типу застосованого місцевого анестетика (див. розділ «Анетезія при хірургічних втручаннях»).

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

⁽³⁾ Після виходу препаратору 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 препаратору.

натрій у дозі 1–3 мг/кг для забезпечення належної вентиляції легенів або ввести внутрішньовенно діазепам 0,1 мг/кг (діє значно повільніше). Тривали судоми загрожують диханню пацієнта та оксигенациї. Ін'єкція міорелаксанту (наприклад суксаметонію у дозі 1 мг/кг) створює сприятливі умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенациї, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та штучної вентиляції легенів.

При зупинці кровообігу слід негайно розпочати проведення серцево-легеневої реанімації. Підтримання належного рівня оксигенациї, вентиляції легенів 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 внутрішньовенным введенням рідини, вазопресорного (наприклад, внутрішньовенне введення ефедрину у дозі 5–10 мг, яке можна повторити через 2–3 хвилини), хронотропного та/або інотропного засобу. При лікуванні дітей слід застосовувати дози, що відповідають їхньому віку та масі тіла.

При зупинці серця дослідження 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.

Профіл 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 розвинутися незалежно від типу застосованого місцевого анестетика, а також часто явлюють собою фізіологічні ефекти, що з'явилися у результаті блокади нервів та симпатичної блокадою нервів та спричиняють дихання та артеріальну гіпотензію, спостерігаються дуже часто під час анестезії та хірургічних втручань, і ці небажані реакції, такі як нудота, блювання та артеріальна гіпотензія, відбуваються дуже часто під час анестезії та хірургічних втручань.

Частоту побічних реакцій класифікують таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Таблиця 2

Система органів	Частота	Побічна реакція
<tbl_info cols