

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Наропін
(Naropin®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 2,0 мг, 7,5 мг або 10,0 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Місцевоанестезуючий засіб. Код АТХ N01BB09.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Анестезія при хірургічних втручаннях:

- епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розтин;
- блокада нервових сплетінь;
- блокада периферичних нервів та інфільтраційна анестезія.

Купірування гострого болю:

- тривала епідуральна інфузія або періодичні болюсні ін'єкції для усунення післяопераційного болю або знеболювання пологів;
- блокада периферичних нервів та інфільтраційна анестезія;
- внутрішньосуглобові ін'єкції;
- тривала блокада периферичних нервів шляхом інфузій або періодичних ін'єкцій, наприклад, для усунення післяопераційного болю.

Купірування гострого болю у дітей (під час та після хірургічного втручання):

- каудальна блокада для усунення болю у новонароджених, немовлят та дітей віком до 12 років включно;
- тривала епідуральна інфузія у новонароджених, немовлят та дітей віком до 12 років включно.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу.

Гіповолемія.

Загальні протипоказання для місцевого застосування.

Не застосовується для проведення внутрішньовенної регіонарної анестезії, парацервікальної анестезії в акушерстві.

Спосіб застосування та дози.

Наропін повинен вводитися лише лікарями з досвідом регіонарної анестезії або під їх наглядом. Слід застосовувати найменші дози для досягнення адекватної анестезії.

Дорослі та діти віком від 12 років:

Нижче наводяться рекомендовані дози; 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 потрібна концентрація 2 мг/мл. Проте для внутрішньосуглобових ін'єкцій рекомендується концентрація 7,5 мг/мл.

| | Концентрація препарату | Доза (мл) | Доза (мг) | Початок дії (хв.) | Тривалість дії (год.) |
|--|------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------------|
|--|------------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------------------|

| | | | | | |
|---|-----------------------|---|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Анестезія при хірургічних втручаннях | | | | | |
| <i>Люмбальна епідуральна ін'єкція</i> 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. |
| <i>Люмбальна епідуральна ін'єкція</i> для проведення кесаревого розтину | 7,5 мг/мл | 15-20 мл | 113-150 мг | 10-20 хв. | 3-5 год. |
| <i>Торакальна епідуральна ін'єкція</i> для післяопераційної знеболювальної блокади | 7,5 мг/мл | 5-15 мл залежно від рівня ін'єкції | 38-113 мг | 10-20 хв. | - |
| <i>Блокада периферичних нервів та інфільтраційна анестезія</i> | | | | | |
| Блокада плечового сплетіння | 7,5 мг/мл | 30-40 мл | 225-300 мг ¹⁾ | 10-25 хв. | 6-10 год. |
| Блокада невеликих та середніх нервів та інфільтраційна анестезія | 7,5 мг/мл | 1-30 мл | 7,5-225 мг | 1-15 хв. | 2-6 год. |
| Купірування гострого болю | | | | | |
| <i>Люмбальне епідуральне введення</i> | | | | | |
| Болнос | 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 при пологах | 2 мг/мл | 10-15 мл з інтервалами щонайменш 30 хвилин | 20-30 мг | - | - |
| <i>Люмбальне епідуральне введення на поперековому рівні</i> | | | | | |
| Тривала інфузія, наприклад, для післяопераційного знеболювання або знеболювання пологів | 2 мг/мл | 6-14 мл/год. | 12-28 мг/год. | - | - |
| <i>Торакальне епідуральне введення</i> | | | | | |
| Тривала інфузія, наприклад, для післяопераційного знеболювання | 2 мг/мл | 6-14 мл/год. | 12-28 мг/год. | - | - |
| <i>Блокада периферичних нервів та інфільтраційна анестезія</i> | 2 мг/мл | 1-100 мл | 2-200 мг | 1-5 хв. | 2-6 год. |

| | | | | | |
|---|-----------|--------------|----------------------|---|----------|
| <i>Внутрішньосуглобова ін'єкції (наприклад, при артроскопії колінного суглоба)</i> | 7,5 мг/мл | 20 мл | 150 мг ²⁾ | - | 2-6 год. |
| <i>Блокади периферичних нервів (стегнова або міжрабинчаста блокада) Тривала інфузія або періодичні ін'єкції (наприклад, для післяопераційного знеболювання)</i> | 2 мг/мл | 5-10 мл/год. | 10-20 мг/год. | - | - |

Дози, наведені в таблиці, 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 та стану пацієнта. При міжрабинчастій блокаді та блокадах надключичного плечового нервового сплетіння може спостерігатися підвищена частота серйозних побічних реакцій, незалежно від застосованого місцевого анестетика.

²⁾ При введенні додаткової дози ропівакаїну за допомогою будь-якої іншої методики тому ж самому пацієнту не слід перевищувати загальної межі дози 225 мг.

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 ін'єкцій високих доз, 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 спричинити ознаки спінальної блокади. При виникненні симптомів інтоксикації ведення препарату слід негайно припинити.

При блокаді плечового нервового сплетіння шляхом введення 40мл Наропіну концентрацією 7,5 мг/мл пікові концентрації ропівакаїну у деяких пацієнтів можуть наближатися до рівня, при якому описувалися легкі симптоми токсичного впливу на ЦНС. Тому не рекомендується застосовувати дози, що перевищують 40мл Наропіну з концентрацією 7,5 мг/мл (300 мг ропівакаїну).

При проведенні тривалої інфузії або повторних болюсних ін'єкцій слід враховувати ризик виникнення токсичних концентрацій в плазмі або ушкодження місцевого нерва. Сумарні дози до 800 мг ропівакаїну включно, які 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.

Купірування післяопераційного болю: блокаду проводять перед хірургічним втручанням шляхом введення Наропіну 10 мг/мл або 7,5 мг/мл або після хірургічного втручання шляхом епідурального болюсного введення Наропіну 7,5 мг/мл. Аналгезію підтримують епідуральною інфузією Наропіну 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. Ця методика дозволяє значною мірою знизити потребу в додатковому застосуванні опіоїдних аналгетиків.

Також проводилися клінічні дослідження, в яких для післяопераційного знеболювання застосовували епідуральну інфузію лише Наропіну або Наропіну в комбінації з фентанілом (1-4 мкг/мл) протягом 72 годин. Наропін 2 мг/мл (6-14 мг/год.) забезпечував адекватне знеболювання у більшості пацієнтів. Комбінація Наропіну та фентанілу забезпечувала краще знеболювання, однак спричиняла виникнення опіоїдних побічних ефектів.

При кесаревому розтині епідуральне застосування ропівакаїну в концентрації вище 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 в плазмі або спричинення місцевого ушкодження. В клінічних дослідженнях блокада стегнового нерва перед хірургічним втручанням досягалася шляхом введення 300 мг Наропіну концентрацією 7,5 мг/мл, а міждрабинчаста блокада м'язами – шляхом введення 225 мг Наропіну концентрацією 7,5 мг/мл. Далі аналгезію підтримували введенням Наропіну 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:

| | Концентрація (мг/мл) | Об'єм (мл/кг) | Доза (мг/кг) |
|---|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Купірування гострого болю до та після хірургічного втручання | | | |
| Разова каудальна блокада у дітей віком до 12 років Для розповсюдження нижче рівня T12 Діти 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 | | | |
| <i>0-6 місяців</i> Болюс ^{a)} Інфузія тривалістю до 72 годин | 2 мг/мл 2 мг/мл | 0,5-1 мл/кг 0,1 мг/кг/год | 1-2 мг/кг 0,2 мг/кг/год |
| <i>6-12 місяців</i> Болюс ^{a)} Інфузія тривалістю до 72 годин | 2 мг/мл 2 мг/мл | 0,5-1 мл/кг 0,2 мг/кг/год | 1-2 мг/кг 0,4 мг/кг/год |
| <i>1-12 років</i> Болюс ^{b)} Інфузія тривалістю до 72 годин | 2 мг/мл 2 мг/мл | 1 мл/кг 0,2 мг/кг/год | 2 мг/кг 0,4 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 у дітей дози, наведені в таблиці, слід розглядати як рекомендації. Існують випадки індивідуальних варіацій. Дітям з надмірною масою тіла часто потребується поступове зниження дози, що розраховується за ідеальною масою тіла.

Специфічні рекомендації щодо дозування

Об'єм каудальної епідуральної ін'єкції можна коригувати, щоб досягти контролю за розповсюдженням сенсорної блокади. Існує досвід безпечного застосування доз до 3 мг/кг включно. Досвід застосування каудальних блокад у дітей з масою тіла більше 25 кг обмежений.

При застосуванні розрахованої дози завжди рекомендується фракціонувати загальну дозу.

Побічні реакції.

В клінічних дослідженнях повідомлялося про велику кількість симптомів. Багато з них являли собою фізіологічні ефекти блокади та клінічної ситуації. Фізіологічні ефекти самої блокади нервів можуть виникати при застосуванні всіх типів місцевих анестетиків та включають, наприклад, гіпотензію та брадикардію під час епідуральної та інтратекальної анестезії, а також явища, спричинені голковою пункцією (наприклад, спінальна гематома, головний біль після дуральної пункції, менінгіт та епідуральний абсцес).

Небажані ефекти (що виникають при всіх видах блокад):

Дуже поширені (> 1/10) *Загальні:* нудота.

| | |
|--------------------------|---|
| Поширені (> 1/100) | <i>Система кровообігу:</i> гіпотензія***. <i>Загальні:</i> підвищення температури, озноб, біль у спині. <i>Система кровообігу:</i> брадикардія*, тахікардія, гіпертензія. <i>ЦНС:</i> парестезія, запаморочення, головний біль*. <i>ШКТ:</i> блювання****. <i>Сечостатева система:</i> затримка сечі*. |
| Менш поширені (> 1/1000) | <i>Загальні:</i> гіпотермія*. <i>Система кровообігу:</i> синкопе*. <i>ЦНС:</i> тривожність, симптоми інтоксикації з боку ЦНС (судороги, великий епілептичний напад, напади, легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах, порушення зору, дизартрія, судорожні рухи м'язів, тремор)**, гіпоестезія*. <i>Дихальна система:</i> задишка*. |
| Рідкі (< 1/1000) | <i>Загальні:</i> алергічні реакції, в самих тяжких випадках – анафілактичний шок. <i>Система кровообігу:</i> зупинка серця, аритмії. |

* Ці реакції частіше виникають після спінальної анестезії.

** Ці симптоми зазвичай виникають через випадкову внутрішньосудинну ін'єкцію, передозування або швидку абсорбцію.

*** Гіпотензія є менш поширеною у дітей (> 1/100).

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

Побічні реакції на препарат згруповані за класами

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

Неврологічні ускладнення

Невропатія та дисфункції спинного мозку (наприклад, синдром передньої спинномозкової артерії, арахноїдит, синдром кінського хвоста) були пов'язані зі спінальною та епідуральною анестезією.

Тотальна спінальна блокада

Тотальна спінальна блокада може розвинутиися при випадковому інтратекальному введенні епідуральної дози або при застосуванні дуже великої спінальної дози. Ефекти системного передозування та випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій можуть бути серйозними.

Передозування.

Токсичність

Після випадкових внутрішньосудинних ін'єкцій при проведенні блоkad нервових сплетінь та інших периферичних блоkad спостерігалися випадки судом.

Після спінального застосування не очікується розвитку системної токсичності, оскільки в цьому випадку застосовується низька доза. Інтратекальне застосування дуже високої дози може призвести до тотальної спінальної блокади.

Симптоми

Системні токсичні реакції головним чином стосуються центральної нервової системи та серцево-судинної системи. Такі реакції спричинені високою концентрацією в крові місцевих анестетиків, яка може бути зумовлена випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або виключно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих ділянок. Симптоми з боку ЦНС є схожими для всіх амідних місцевих анестетиків, тоді як серцеві симптоми більшою мірою залежать від 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 випадку передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

Токсичність з боку ЦНС розвивається поступово, зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Дизартрія, судорожні рухи м'язів та/або тремор є більш серйозними симптомами, які відбуваються перед початком генералізованих судом. Ці ознаки не слід помилково приймати за невротичну поведінку.

Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін в легенях. В тяжких випадках також може розвинутися зупинка дихання. Ацидоз посилює 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 були введені дуже великі кількості лікарського засобу.

Серцево-судинні ефекти зазвичай становлять більш серйозну ситуацію, якій, як правило, передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи, за винятком випадків, коли пацієнт отримує препарат для загальної анестезії або введений у глибоку седацію за допомогою таких препаратів, як бензодіазіпіни або барбітурати. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можуть розвинутися зниження артеріального тиску, брадикардія, артимія, а також зупинка серця. У дітей буває складно визначити ранні ознаки токсичності місцевих анестетиків при проведенні блокади під час загальної анестезії.

Лікування

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків слід негайно припинити. Лікування має бути спрямовано на швидке припинення судом та підтримання оксигенації та кровообігу. Завжди слід забезпечувати подання кисню та, за потреби, проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судом не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту слід ввести внутрішньовенно тіопентал натрію 1-3 мг/кг (цей засіб зазвичай швидко припиняє судом) або внутрішньовенно діазепам 0,1 мг/кг (діє значно повільніше). Ін'єкція міорелаксанту (наприклад, суксаметонію 1 мг/кг) швидко припиняє судом, проте потребує інтубації та проведення ШВЛ.

При зниженні артеріального тиску/брадикардії вводять внутрішньовенно вазопресорні засоби, такі як ефедрин 5-10 мг (через 2-3 хвилини можна повторити введення). У випадку асистолії слід провести масаж серця. Необхідно підтримувати оптимальні рівні оксигенації, вентиляції та кровообігу одночасно з корекцією ацидозу.

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.

Тотальна спінальна блокада

Симптоми

Рідкою, проте серйозною побічною реакцією при спінальній анестезії є поширена або тотальна спінальна блокада, що призводить до послаблення серцево-судинної функції та пригнічення дихання. Послаблення серцево-судинної функції спричиняється обширною симпатичною блокадою, яка може призвести до гіпотензії та брадикардії або навіть зупинки серця. Пригнічення дихання може бути спричинене блокадою іннервацій дихальних м'язів, включаючи діафрагму.

Лікування

При виникненні ознак обширної або тотальної спінальної блокади застосування препарату слід негайно припинити. Лікування має бути спрямоване на підтримання оксигенації та кровообігу. Завжди слід забезпечувати постачання кисню та, за потреби, проводити штучну вентиляцію легенів.

При зниженні артеріального тиску/брадикардії вводять внутрішньовенно вазопресорні засоби, такі як ефедрин 5-10 мг (через 2-3 хвилини можна повторити введення). У випадку асистолії слід провести масаж серця. Також важливо проводити корекцію ацидозу

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність: клінічний досвід застосування у вагітних жінок обмежений. Експериментальні дані, отримані на тваринах, не вказують на підвищений ризик шкоди для плода.

Лактація: невідомо, чи потрапляє ропівакаїн в грудне молоко.

Діти. Дивись показання, спосіб застосування та дози.

Особливості застосування.

Перед початком лікування необхідно провести пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних анестетиків завжди слід проводити за наявності наготові обладнання, необхідного для проведення невідкладних реанімаційних заходів.

Пацієнти, яким проводяться великі блокади, мають бути в оптимальному стані. Перед початком великих блокад пацієнту слід встановити внутрішньовенні катетери. Відповідальний лікар повинен вдаватися до необхідних заходів, щоб уникнути внутрішньосудинних ін'єкцій, а також мати відповідну підготовку та бути ознайомленим з діагнозом пацієнта та методами лікування побічних ефектів, системної токсичності та інших ускладнень.

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 системної абсорбції, що може призвести до високих концентрацій в плазмі.

Певні процедури з місцевими анестетиками, такі як ін'єкції в ділянки голови та шиї, можуть бути пов'язані з підвищеною частотою серйозних побічних реакцій.

Слід бути обережними за наявності у пацієнтів АВ-блокади II або III ступенів. Особи похилого віку та пацієнти з прогресуючим захворюванням печінки, тяжким порушенням функції нирок або у поганому загальному стані потребують особливої уваги.

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 повідомлення про випадки зупинки серця під час застосування Наропіну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів, особливо після випадкового внутрішньосудинного введення у пацієнтів похилого віку та у пацієнтів з супутнім захворюванням серця. В деяких випадках реанімація була ускладненою. У випадку зупинки серця можуть бути необхідні тривалі реанімаційні заходи для збільшення вірогідності позитивного результату.

Ропівакаїн метаболізується в печінці. Клінічні та фармакокінетичні дослідження на пацієнтах з тяжким захворюванням печінки не проводилися.

Зазвичай немає потреби у зміні дози для пацієнтів з порушенням функції нирок, якщо препарат застосовується для одноразового введення дози або короткотривалого лікування.

Ацидоз та знижені концентрації протеїнів плазми, що часто спостерігаються у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, можуть підвищувати ризик системної токсичності. Цей ризик слід також брати до уваги у пацієнтів з недостатнім харчуванням та у пацієнтів, яких лікували від гіповолемічного шоку.

Епідуральна та спінальна анестезія може призвести до гіпотензії та брадикардії. Ризик таких ефектів можна знизити шляхом внутрішньовенного введення рідини або ін'єкції вазопресорного препарату.

Гіпотензію слід усувати швидко, наприклад, за допомогою внутрішньовенного введення 5-10 мг ефедрину, яке повторюють за потреби.

При введенні Наропіну шляхом внутрішньосуглобової ін'єкції рекомендується бути обережними у випадку підозри на нещодавню обширну внутрішньосуглобову травму або за наявності обширних відкритих поверхонь в суглобі, утворених під час хірургічних процедур, оскільки це може прискорити абсорбцію та призвести до більших концентрацій препарату в плазмі.

Слід уникати тривалого застосування ропівакаїну у пацієнтів, яких лікували сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін та еноксацин.

У випадку передозування або випадкової внутрішньосудинної ін'єкції можуть виникнути симптоми інтоксикації з боку ЦНС (судоми, порушення свідомості) та/або серцево-судинної системи (аритмії, зниження артеріального тиску, міокардіальна депресія).

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

Окрім безпосереднього анестезуючого ефекту, ропівакаїн, ймовірно, може мати легкий, тимчасовий вплив на рухову активність та координацію рухів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід з обережністю застосувати ропівакаїн разом з лікарськими засобами, що за структурою схожі з місцевими анестетиками, тобто антиаритмічними засобами IV класу, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними. Специфічні дослідження взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами III класу (наприклад, аміодароном) не проводилися, проте у такому випадку рекомендується бути обережними.

У здорових добровольців кліренс ропівакаїну знижувався на величину до 77% включно при його застосуванні

одночасно з флувоксаміном, сильнодіючим конкурентним інгібітором P4501A2.

CYP1A2 бере участь в утворенні 3-гідрокси-ропівакаїну, основного метаболіту. Таким чином, одночасне застосування сильнодіючих інгібіторів CYP1A2, таких як флувоксамін та еноксацин, з Наропіном може спричинити метаболічну взаємодію, що призводить до підвищення концентрації ропівакаїну в плазмі. Отже, слід уникати тривалого застосування ропівакаїну у пацієнтів, яких лікують сильнодіючими інгібіторами CYP1A2, такими як флувоксамін та еноксацин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Наропін містить ропівакаїн, чистий енантіомер, який є місцевим анестетиком амідного типу. Ропівакаїн оборотним чином блокує провідність імпульсів по нервових волокнах, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можуть спостерігатися 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) та непрогресуючої моторної блокади. Тривалість та інтенсивність блокади ропівакаїном не покращується при додаванні адреналіну.

Ропівакаїн *in vitro* мав менший негативний ізотропний ефект, ніж лівобупівакаїн та бупівакаїн.

Визначення впливу на серцеву діяльність, проведене *in vivo* в 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 біпувакаїн, а зміни виникають при більших дозах ропівакаїну та лівобупівакаїну, ніж бупівакаїну.

Прямі серцево-судинні ефекти місцевих анестетиків включають сповільнену провідність, негативний інотропізм та зрештою аритмію і зупинку серця. Після введення ропівакаїну собакам, які отримували внутрішньовенні дози аж до настання серцево-судинної недостатності, легше піддавалися реанімації, ніж після введення лівобупівакаїну та бупівакаїну, незважаючи на вищу вільну концентрацію в плазмі. Це вказує на ширші межі безпеки ропівакаїну після випадкової внутрішньосудинної ін'єкції або передозування.

У вагітних овець не спостерігалось більшої чутливості до системних токсичних ефектів ропівакаїну, ніж у невагітних овець.

Після застосування ропівакаїну здорові добровольці, які отримували внутрішньовенні інфузії, продемонстрували значно менший потенціал токсичності з боку ЦНС 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 в плазмі, а також мають більшу тривалість. Ропівакаїн спричиняє менше розширення комплексу QRS, ніж бупівакаїн.

Непрямі серцево-судинні ефекти (гіпотензія, брадикардія) можуть розвинути після епідуральної блокади, залежно від ступеня супутньої симпатичної блокади.

При потраплянні в кровообіг великої кількості препарату швидко розвиваються симптоми з боку ЦНС та серцево-судинної системи.

Фармакокінетика.

Величина pK_a ропівакаїну становить 8,1, а коефіцієнт розподілу дорівнює 141 (25 С n-октанол/ з фосфатним буфером при pH 7,4).

Абсорбція

Концентрація ропівакаїну в плазмі залежить від введеної дози, шляху введення та перфузії на ділянці введення. Ропівакаїн демонструє лінійну фармакокінетику, а пікові концентрації в плазмі є пропорційними дозі.

Ропівакаїн демонструє повну та двофазну абсорбцію з епідурального простору, період напіввиведення 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.

Розподіл

Ропівакаїн зв'язується в плазмі крові переважно з кислими α_1 -глікопротеїнами, незв'язана фракція становить приблизно 6%. Об'єм розподілу в рівноважному стані становить 47 літрів. Спостерігалось збільшення загальної концентрації в плазмі ропівакаїну та РРХ при епідуральній інфузії, яке залежало від післяопераційного збільшення кислих α_1 -глікопротеїнів. Збільшення концентрації незв'язаного, фармакологічно активного ропівакаїну в плазмі

було значно меншим, ніж збільшення концентрації загального ропівакаїну в плазмі. Середня концентрація незв'язаного РРХ була приблизно в 7-9 разів вищою, ніж середня концентрація незв'язаного ропівакаїну після епідуральної інфузії тривалістю до 72 годин включно.

Метаболізм

Ропівакаїн метаболізується в печінці переважно шляхом ароматичного гідроксилювання до 3-гідрокси-ропівакаїну за допомогою цитохрому P4501A2 та шляхом N-дезалкілювання до РРХ за допомогою CYP3A4. РРХ є активним метаболітом. Поріг токсичних для ЦНС плазмових концентрацій незв'язаного РРХ у щурів є приблизно в дванадцять разів вищим, ніж такий поріг незв'язаного ропівакаїну. РРХ є метаболітом, що має невелике значення після застосування одноразових доз, проте після тривалої епідуральної інфузії він є основним метаболітом.

Виведення

Метаболіти виводяться з сечою. Лише приблизно 1% одноразової дози ропівакаїну виводиться у незмінному стані як ропівакаїн. Загальний плазмовий кліренс ропівакаїну становить приблизно 440 мл/хв., кліренс незв'язаного ропівакаїну дорівнює 8 л/хв., а нирковий кліренс – 1 мл/хв. Термінальний період напіввиведення становить 1,8 години, а коефіцієнт проміжної печінкової екстракції становить приблизно 0,4.

Педіатричні пацієнти

У дітей віком від 1 до 12 років, як було продемонстровано, фармакокінетика ропівакаїну не залежить від віку. У цій віковій групі загальний плазмовий кліренс ропівакаїну становить 7,5 мл/хв. кг, плазмовий кліренс незв'язаного ропівакаїну дорівнює 0,15 л/хв. кг. Об'єм розподілу у рівноважному стані становить 2,4 л/кг, незв'язана фракція ропівакаїну – 5%, а термінальний період напіввиведення – 3 години. Ропівакаїн демонструє двофазну абсорбцію з каудального простору. Кліренс, пов'язаний у цій віковій групі з масою тіла, є подібним до кліренсу у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Прозорий, безбарвний розчин.

Несумісність.

Термін придатності. Термін придатності – 3 роки. Відкритий контейнер (100 мл) можна застосовувати протягом 24 годин.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 С. Не заморожувати. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Вказівки щодо застосування, поводження та утилізації

Наропін, розчин для ін'єкцій, не містить консервантів та призначений лише для одноразового застосування.

Залишки розчину слід викинути. Відкритий пакет для інфузій можна застосовувати протягом 24 годин. Невідкриту упаковку не слід піддавати повторному автоклавіруванню. Якщо необхідні стерильні ампули, слід обирати блістерні упаковки.

Наропін, розчин для ін'єкцій в контейнерах для інфузій (Polybag®), є хімічно та фізично сумісним з наступними препаратами:

| Концентрація Наропіну: 1-2 мг/мл | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Додатковий препарат | Концентрація |
| Фентанілу цитрат | 1,0 – 10,0 мікрограмів/мл |
| Суфентанілу цитрат | 0,4 – 4,0 мікрограмів/мл |
| Морфіну сульфат | 20,0 – 100,0 мікрограмів/мл |
| Клонідину HCl | 5,0 – 50,0 мікрограмів/мл |

Суміші є хімічно та фізично стабільними протягом 30 днів при температурі не вище 30 С. При приготуванні в палаті суміші її слід використати негайно через ризик мікробного забруднення. При приготуванні на LAF-столі у чистій зоні суміші можна зберігати протягом максимум 24 годин при температурі 2-8 С. При приготуванні згідно з методами, валідованими за GMP, термін зберігання слід коригувати відповідно до результатів тестування фізико-хімічної стабільності та мікробіологічної чистоти.

Упаковка. По 10 мл або по 20 мл в ампулі. По 1 ампулі в контурній чарунковій упаковці. По 5 контурних чарункових упаковок вміщують в картонній пачці з інструкцією для застосування; або по 100 мл у контейнері.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 10 з 10. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України

По 1 контейнеру в контурній чарунковій упаковці. По 5 контурних чарункових упаковок вміщують в картонную пачку з інструкцією для застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden або АстраЗенека Пті Лтд, Австралія /AstraZeneca Pty Ltd, Australia.

Місцезнаходження. S-151 85 Содертал'є, Швеція / S-151 85 Sodertalje, Sweden або Альма Роуд, Норт Райд, Новий Південний Уельс 2123/Alma Road North Ryde NSW 2113 Australia.