

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рапинов, 2 мг/мл, раствор для инъекций
Рапинов, 5 мг/мл, раствор для инъекций
Рапинов, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций
Рапинов, 10 мг/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ропивакаина гидрохлорид

Рапинов, 2 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 2 мг ропивакаина гидрохлорид (в виде ропивакаина гидрохлорида моногидрата).

Рапинов, 5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 5 мг ропивакаина гидрохлорид (в виде ропивакаина гидрохлорида моногидрата).

Рапинов, 7,5 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 7,5 мг ропивакаина гидрохлорид (в виде ропивакаина гидрохлорида моногидрата).

Рапинов, 10 мг/мл, раствор для инъекций

Каждый мл раствора для инъекций содержит 10 мг ропивакаина гидрохлорид (в виде ропивакаина гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.
Прозрачный бесцветный раствор.

Раствор препарата Рапинов представляет собой стерильный изотонический водный раствор, не содержит консервантов и предназначен только для однократного применения. pK_a ропивакаина 8,1; коэффициент распределения — 141 (п-октанол/фосфатный буфер pH 7,4 при 25 °C).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

В концентрации 2 мг/мл препарат Рапинов применяют по следующим показаниям:

Купирование острого болевого синдрома у взрослых и детей старше 12 лет:

- продленная эпидуральная инфузия или периодическое болюсное введение, например, для устранения послеоперационной боли или обезболивания родов;
- блокада отдельных нервов и инфильтрационная анестезия;
- продленная блокада периферических нервов путем инфузии или болюсных инъекций (при послеоперационной боли).

В концентрации 5 мг/мл препарат Рапинов применяют по следующим показаниям:

Анестезия при хирургических вмешательствах у взрослых и детей старше 12 лет:

- интратекальная блокада.

В концентрации 7,5 мг/мл и 10 мг/мл препарат Рапинов применяют у взрослых и детей старше 12 лет по следующим показаниям:

Анестезия при хирургических вмешательствах:

- эпидуральная блокада при хирургических вмешательствах, включая кесарево сечение;
- блокада крупных нервов и нервных сплетений;
- блокада отдельных нервов и инфильтрационная анестезия.

Внутрисуставная инъекция при артроскопии коленного сустава.

Дети

В концентрации 2 мг/мл препарат Рапинов применяют по следующим показаниям:

Купирование острого болевого синдрома у детей от 1 года до 12 лет (включительно):

- однократная и продленная блокада периферических нервов.

У новорожденных и детей до 12-летнего возраста (включительно):

- каудальная эпидуральная блокада;
- продленная эпидуральная инфузия.

В концентрации 5 мг/мл препарат Рапинов применяют по следующим показаниям:

Купирование острого болевого синдрома в педиатрии:

- блокада периферических нервов у детей с 1 года до 12 лет включительно.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Ропивакаин должен использоваться только специалистами, имеющими достаточный опыт проведения местной анестезии, или под их наблюдением, при наличии оборудования и лекарственных препаратов для проведения реанимационных

мероприятий. До начала выполнения больших блокад должны быть установлены внутривенные катетеры.

Режим дозирования

Взрослые и дети старше 12 лет

В целом для анестезии при хирургических вмешательствах требуются более высокие дозы и более концентрированные растворы препарата Рапинов, чем при использовании анестетика с целью обезболивания. При использовании анестетика с целью обезболивания обычно рекомендована доза 2 мг/мл. Для внутрисуставного введения рекомендована доза 7,5 мг/мл. Ропивакаин в дозе 10 мг/мл рекомендуется для эпидуральной анестезии, когда полная моторная блокада является необходимой для проведения операции.

Дозы, указанные в таблицах 1 и 2, считаются достаточными для достижения надежной блокады и являются ориентировочными при использовании препарата Рапинов у взрослых и детей старше 12 лет, так как существует индивидуальная вариабельность скорости развития блокады и его длительности.

Данные таблиц 1 и 2 являются ориентировочным руководством по дозированию препарата Рапинов для проведения наиболее часто используемых блокад. При подборе дозы препарата следует основываться на клиническом опыте с учетом физического состояния пациента.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию препарата Рапинов для взрослых и детей старше 12 лет в концентрациях 2 мг/мл, 7,5 мг/мл и 10 мг/мл:

	Концентрация препарата (мг/мл)	Объем раствора (мл)	Доза (мг)	Начало действия (мин)	Длительность действия (ч)
Анестезия при хирургических вмешательствах:					
<i>Эпидуральная анестезия на поясничном уровне:</i>					
Хирургические вмешательства	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10,0	15–20	150–200	10–20	4–6
Кесарево сечение	7,5	15–20	113–150	10–20	3–5
<i>Эпидуральная анестезия на грудном уровне:</i>					

Послеоперационная обезболивающая блокада и хирургические вмешательства	7,5	5–15	38–113	10–20	–
<i>Блокада крупных нервных сплетений:</i>					
Например, блокада плечевого сплетения	7,5	10–40	75–300*	10–25	6–10
Проводниковая и инфильтрационная анестезия	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6
<i>Купирование острого болевого синдрома:</i>					
<i>Эпидуральное введение на поясничном уровне:</i>					
Болюс	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Периодическое введение (например, при обезболивании родов)	2,0	10–15 (минималь- ный интервал – 30 минут)	20–30	–	–
<i>Продленная инфузия для:</i>					
обезболивания родов	2,0	6–10 мл/ч	12–20 мг/ч	–	–
после операционного обезболивания	2,0	6 мл/ч	12–28 мг/ч	–	–
<i>Блокада периферических нервов:</i>					
Например, блокада бедренного нерва или межклеточная блокада (продленные инфузии или повторные инъекции)	2,0	5–10 мл/ч	10–20 мг/ч	–	–
<i>Эпидуральное введение на грудном уровне:</i>					

Продленная инфузия (например, для послеоперационного обезболивания)	2,0	6–14 мл/ч	12–28 мг/ч	–	–
Проводниковая блокада и инфильтрационная анестезия	2,0	1–100	2–200	1–5	2–6
<i>Внутрисуставное введение:</i>					
Артроскопия коленного сустава**	7,5	20	150***	–	2–6

*Доза для блокады крупных нервных сплетений должна подбираться в соответствии с местом введения и состоянием пациента. Блокада плечевого сплетения межлестничным и надключичным доступом может быть сопряжена с высокой частотой серьезных побочных реакций вне зависимости от используемого местного анестетика.

**Сообщалось о случаях хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. Ропивакаин не следует применять для продленной внутрисуставной инфузии.

*** Если ропивакаин дополнительно использовался для других видов анестезии, максимальная доза не должна превышать 225 мг.

Таблица 2. Рекомендации по дозированию препарата Рапинов для взрослых и детей старше 12 лет в концентрации 5 мг/мл:

	Концентрация препарата (мг/мл)	Объем раствора (мл)	Доза (мг)	Начало действия (мин)	Длительность действия (ч)
Анестезия при хирургических вмешательствах:					
<i>Интраоперационная блокада:</i>					
Хирургические вмешательства	5,0	3–4	15–20	1–5	2–6

Для ознакомления с факторами, влияющими на метод выполнения отдельных блокад, и с требованиями, предъявляемыми к конкретным группам пациентов, следует использовать стандартные руководства.

Для предотвращения попадания анестетика в сосуд следует обязательно проводить аспирационную пробу до введения и в процессе введения препарата. Если предполагается использовать препарат в высокой дозе, рекомендуется ввести пробную дозу – 3-5 мл лидокаина с эпинефрином. Случайное внутрисосудистое введение

распознается по временному увеличению частоты сердечных сокращений, а случайное интратекальное введение – по признакам спинального блока. При появлении токсических симптомов следует немедленно прекратить введение препарата.

До введения и во время введения препарата Рапинов (которое следует проводить медленно или путем увеличения вводимых последовательно доз препарата со скоростью 25–50 мг/мин) необходимо тщательно контролировать жизненно важные функции пациента и поддерживать с ним вербальный контакт.

Однократное введение ропивакаина в дозе до 250 мг при эпидуральной блокаде для проведения хирургического вмешательства обычно хорошо переносится пациентами.

При блокаде плечевого сплетения с помощью 40 мл препарата Рапинов 7,5 мг/мл, максимальные плазменные концентрации ропивакаина у некоторых пациентов могут достигать значения, характеризующегося легкими симптомами токсичности со стороны центральной нервной системы. Поэтому применение дозы выше 40 мл препарата Рапинов 7,5 мг/мл (300 мг ропивакаина) не рекомендовано.

При длительном проведении блокады путем продленной инфузии или повторного болюсного введения следует учитывать возможность создания токсических концентраций анестетика в крови и местного повреждения нерва. Введение ропивакаина в течение 24 ч в дозе до 800 мг суммарно при хирургических вмешательствах и для послеоперационного обезболивания, а также продленная эпидуральная инфузия после операции, со скоростью до 28 мг/ч в течение 72 ч, хорошо переносится взрослыми пациентами.

Для купирования послеоперационной боли рекомендуется следующая схема применения препарата: если эпидуральный катетер не был установлен при оперативном вмешательстве, после его установки выполняется эпидуральная блокада болюсной инъекцией препарата Рапинов (7,5 мг/мл). Анальгезия поддерживается инфузией препарата Рапинов (2 мг/мл). В большинстве случаев для купирования послеоперационной боли от умеренной до выраженной, инфузия со скоростью 6–14 мл/ч (12–28 мг/ч) обеспечивает адекватную анальгезию с минимальной не прогрессирующей двигательной блокадой (при использовании данной методики наблюдалось значительное снижение потребности в опиоидных анальгетиках).

Для послеоперационного обезболивания препарат Рапинов (2 мг/мл) можно вводить непрерывно в виде эпидуральной инфузии в течение 72 ч без фентанила или в комбинации с ним (1–4 мкг/мл). При применении препарата Рапинов 2 мг/мл (6–14 мл/час) обеспечивалось адекватное обезболивание у большинства пациентов.

Комбинация ропивакаина и фентанила приводила к улучшению обезболивания, вызывая при этом побочные эффекты, присущие наркотическим анальгетикам.

Использование препарата Рапинов в концентрации выше 7,5 мг/мл при кесаревом сечении не изучено.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Как правило, при введении однократной дозы ропивакаина, либо краткосрочной терапии пациентов с нарушением функции почек, изменение дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Ропивакаин метаболизируется в печени и, вследствие этого, должен с осторожностью применяться у пациентов с серьезными заболеваниями печени. Повторяющиеся дозы, возможно, необходимо снижать вследствие задержки выведения.

Пациенты, страдающие гиповолемией

У пациентов, страдающих гиповолемией, по любой причине может развиваться острая и тяжелая гипотензия во время эпидуральной анестезии, независимо от использования местного анестетика.

Дети

Таблица 3. Рекомендации по дозированию препарата Рапинов для детей от 0 до 12 лет в концентрации 2 мг/мл:

	Концентрация препарата (мг/мл)	Объем раствора (мл/кг)	Доза (мг/кг)
Купирование острого болевого синдрома (интраоперационное и послеоперационное):			
<i>Каудальное эпидуральное введение:</i>			
Блокада в области ниже Th ₁₂ у детей с массой тела до 25 кг	2,0	1	2
<i>Продленная эпидуральная инфузия у детей с массой тела до 25 кг</i>			
<i>Возраст от 0 до 6 месяцев:</i>			
Болюс*	2,0	0,5–1	1–2
Инфузия до 72 часов	2,0	0,1 мл/кг/ч	0,2 мг/кг/ч
<i>Возраст от 6 до 12 месяцев:</i>			
Болюс*	2,0	0,5–1	1–2
Инфузия до 72 часов	2,0	0,2 мл/кг/ч	0,4 мг/кг/ч
<i>Возраст от 1 до 12 лет включительно:</i>			

Болюс **	2,0	1	2
Инфузия до 72 часов	2,0	0,2 мл/кг/ч	0,4 мг/кг/ч

* Меньшие дозы из предлагаемого интервала рекомендуются для эпидурального введения на грудном уровне, в то время как большие дозы рекомендованы для эпидурального введения на поясничном или каудальном уровнях.

** Рекомендуется для эпидурального введения на поясничном уровне. Обоснованным является снижение дозы болюса для эпидуральной анальгезии на грудном уровне.

Таблица 4. Рекомендации по дозированию препарата Рапинов для детей от 0 до 12 лет в концентрации 5 мг/мл:

	Концентрация препарата (мг/мл)	Объем раствора (мл/кг)	Доза (мг/кг)
Купирование острого болевого синдрома (интраоперационное и послеоперационное):			
<i>Блокада периферических нервов у детей от 1 до 12-летнего возраста включительно:</i>			
Например, для блокады подвздошно- пахового нерва	5,0	0,6	3

Дозы, указанные в таблицах 3 и 4, являются руководством к использованию препарата в педиатрической практике. В то же время существует индивидуальная вариабельность скорости развития блока и его длительности.

У детей с избыточной массой тела часто требуется постепенное снижение дозы препарата; при этом необходимо руководствоваться «идеальной» массой тела пациента. За справочной информацией о факторах, которые влияют на методы выполнения отдельных блокад и о требованиях, предъявляемых к конкретным группам пациентов, следует обращаться к специализированным руководствам. Объем раствора для каудального эпидурального введения и объем болюса для эпидурального введения не должны превышать 25 мл для любого пациента.

Для предотвращения непреднамеренного внутрисосудистого введения анестетика следует тщательно проводить аспирационную пробу до введения и в процессе введения препарата. Во время введения препарата необходимо тщательно контролировать жизненно важные функции пациента. При появлении токсических симптомов следует немедленно прекратить введение препарата.

Однократное введение ропивакаина в дозе 2 мг/мл (из расчета 2 мг/кг, объем раствора 1 мл/кг) для послеоперационной каудальной анальгезии обеспечивает адекватное обезболивание ниже уровня Th₁₂ у большинства пациентов. Дети старше 4 лет хорошо

переносят дозы до 3 мг/кг. Объем вводимого раствора для эпидурального введения на каудальном уровне может быть изменен с целью достижения различной распространенности сенсорного блока, что описано в специализированных руководствах. Независимо от типа анестезии, рекомендуется болюсное введение рассчитанной дозы препарата.

Применение препарата в концентрации выше 5 мг/мл, а также интратекальное применение любых концентраций препарата Рапинов у детей не исследовалось.

Применение препарата Рапинов у недоношенных детей не изучалось.

Способ применения

Препарат Ропивакаин применяется для эпидуральной, спинальной инфльтрационной и проводниковой анестезии.

Инструкцию по применению раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ропивакаина гидрохлориду, или к другим местным анестетикам амидного типа, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Необходимо учитывать общие противопоказания для каждого конкретного типа анестезии, независимо от используемого анестетика.

Препарат Рапинов противопоказан для внутривенной регионарной анестезии, «большой» блокады, у пациентов с гиповолемией и парацервикальной анестезии в акушерстве.

В концентрации 5 мг/мл препарат Рапинов имеет следующие противопоказания:

Ввиду отсутствия достаточного количества клинических наблюдений не рекомендуется применение ропивакаина у детей младше 1-го года, а также интратекальное введение препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Ослабленные пожилые пациенты или пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как блокады внутрисердечной проводимости II и III степеней (синоатриальная, атриовентрикулярная, внутрижелудочковая), прогрессирующие заболевания печени, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, при терапии гиповолемического шока, острая порфирия, детский возраст, беременность и в период лактации. Для данных групп пациентов регионарная анестезия часто является предпочтительной. При проведении «больших» блокад с целью снижения риска развития тяжелых неблагоприятных явлений

рекомендуется предварительно оптимизировать состояние пациента, а также скорректировать дозу анестетика.

Пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия, необходимо принимать во внимание содержание натрия в препарате.

Следует соблюдать осторожность при инъекции местных анестетиков в области головы и шеи, в связи с возможной повышенной частотой развития серьезных побочных эффектов.

Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Рапинов 2 мг/мл, 7,5 мг/мл и 10 мг/мл у следующих категорий пациентов:

При внутрисуставном введении препарата следует соблюдать осторожность при подозрении на наличие недавней обширной травмы сустава или хирургической операции со вскрытием обширных поверхностей сустава, в связи с возможностью усиления абсорбции препарата и более высокой концентрации препарата в плазме.

Особое внимание следует уделять при применении препарата у детей до 6 месяцев в связи с незрелостью органов и функций.

Анестезия должна проводиться опытными специалистами. Обязательно наличие оборудования и лекарственных препаратов для проведения реанимационных мероприятий. До начала выполнения больших блокад должен быть установлен внутривенно катетер.

Регионарная и местная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующим образом оборудованном помещении при доступности готового к немедленному использованию оборудования и препаратов, необходимых для проведения мониторинга сердечной деятельности и реанимационных мероприятий. Персонал, выполняющий анестезию, должен быть квалифицированным и обучен технике выполнения анестезии, должен быть знаком с диагностикой и лечением системных токсических реакций, нежелательных явлений и реакций, и других осложнений.

Осложнением непреднамеренного субарахноидального введения может являться спинальный блок с остановкой дыхания и снижение АД. Судороги развиваются чаще при блокаде плечевого сплетения и эпидуральной блокаде, вероятно, вследствие случайного внутрисосудистого введения или быстрой абсорбции в месте инъекции.

Выполнение блокад периферийных нервов может требовать введение большого объема местного анестетика в зоны с большим количеством сосудов, часто вблизи крупных сосудов, что повышает риск внутрисосудистого введения и/или быстрого системного всасывания, что может привести к высокой концентрации препарата в плазме.

Некоторые процедуры, связанные с применением местных анестетиков, такие как инъекции в области головы и шеи, могут сопровождаться повышенной частотой развития серьезных побочных эффектов, вне зависимости от типа применяемого местного анестетика. Необходимо соблюдать осторожность для предотвращения инъекции в область воспаления.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам с блокадой внутрисердечной проводимости II и III степеней, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, пожилым и ослабленным пациентам.

Имеются сообщения о редких случаях остановки сердца при применении препарата Ропивакаин для эпидуральной анестезии или блокад периферических нервов, особенно после случайного внутрисосудистого введения препарата, у пожилых пациентов и у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ряде случаев реанимационные мероприятия были затруднительны. Остановка сердца, как правило, требует более длительных реанимационных мероприятий.

Поскольку ропивакаин метаболизируется в печени, следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с тяжелыми заболеваниями печени; в некоторых случаях из-за замедленной элиминации может возникнуть необходимость уменьшения повторно вводимых доз анестетика.

Обычно у больных с почечной недостаточностью при введении препарата однократно или при использовании препарата в течение непродолжительного периода времени не требуется корректировать дозу. Однако ацидоз и снижение концентрации белков в плазме крови, часто развивающиеся у больных с хронической почечной недостаточностью, могут повышать риск системного токсического действия препарата (см. раздел 4.2). Риск системной токсичности также повышен при применении препарата у пациентов с пониженной массой тела и пациентов с гиповолемическим шоком.

Эпидуральная анестезия может приводить к снижению АД и брадикардии. Введение сосудосуживающих препаратов или увеличение объема циркулирующей крови может уменьшить риск развития подобных побочных эффектов. Следует одновременно корректировать снижение АД путем внутривенного введения 5–10 мг эфедрина, при необходимости введение повторить.

При внутрисуставном введении препарата следует соблюдать осторожность при подозрении на наличие недавней обширной травмы сустава или хирургической операции со вскрытием обширных поверхностей сустава, в связи с возможностью усиления абсорбции препарата и более высокой концентрации препарата в плазме.

Пациенты, получающие терапию антиаритмическими препаратами III класса (например, амиодароном) должны находиться под тщательным наблюдением, рекомендуется ЭКГ-мониторинг в связи с риском усиления сердечно-сосудистых эффектов.

Следует избегать длительного применения препарата Рапинов у пациентов, принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP1A2 (такие как, флувоксамин и эноксацин).

Следует учитывать возможность перекрестной гиперчувствительности при долговременном применении препарата Рапинов, с другими местными анестетиками амидного типа.

Пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия, необходимо принимать во внимание содержание натрия в препарате.

Применение препарата у новорожденных требует учета возможной незрелости органов и физиологических функций новорожденных. Клиренс несвязанной фракции ропивакаина и пипелоксидина (ППК) зависит от массы тела и возраста ребенка в первые годы жизни. Влияние возраста выражается в развитии и зрелости функции печени, клиренс достигает максимального значения в возрасте около 1–3 лет. Период полувыведения ропивакаина составляет 5–6 часов у новорожденных и детей в возрасте 1 месяца по сравнению с 3 часами у детей более старшего возраста. В связи с недостаточным развитием функций печени системная экспозиция ропивакаина выше у новорожденных, умеренно выше – у детей от 1 до 6 месяцев по сравнению с детьми более старшего возраста. Значительные отличия в концентрациях ропивакаина в плазме крови новорожденных, выявленные в клинических исследованиях, позволяют предполагать повышенный риск возникновения системной токсичности в этой группе пациентов, особенно при продленной эпидуральной инфузии.

Рекомендованные дозы для новорожденных основаны на ограниченных клинических данных.

При использовании ропивакаина у новорожденных необходимо мониторирование системной токсичности (контроль признаков токсичности со стороны центральной нервной системы, ЭКГ, контроль оксигенации крови) и местной нейротоксичности, которые следует продолжать после завершения инфузии из-за медленного выведения препарата у новорожденных.

Применение препарата в концентрации выше 5 мг/мл, а также интратекальное применение препарата Рапинов у детей не исследовалось.

Ропивакаин потенциально может обладать порфириногенными свойствами и может применяться у пациентов с диагнозом острая порфирия только в случаях, если нет более безопасной альтернативы. В случае повышенной чувствительности пациентов должны быть приняты необходимые меры предосторожности.

Сообщалось о случаях хондролиза при послеоперационной продленной внутрисуставной инфузии местных анестетиков. В большинстве описанных случаев, проводилась инфузия в плечевой сустав. Причинно-следственная связь с приемом анестетиков не установлена. Ропивакаин не следует применять для продленной внутрисуставной инфузии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Одновременное применение препарата Рапинов с местными анестетиками, препаратами структурно схожими с местными анестетиками амидного типа или лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), может усиливать токсические эффекты препаратов.

Пациенты, принимающие антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон), должны находиться под постоянным медицинским наблюдением и ЭКГ-мониторированием, так как могут возникнуть побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы.

В щелочных растворах ропивакаин может выпадать в осадок, поскольку он слабо растворим при pH выше 6,0.

In vivo при одновременном применении флувоксамина, мощного избирательного ингибитора изофермента CYP1A2, плазменный клиренс ропивакаина гидрохлорида снижался на 77 %. Таким образом, сильные ингибиторы изофермента CYP1A2, такие как флувоксамин и эноксацин, при совместном применении с препаратом Рапинов, могут взаимодействовать с ропивакаином гидрохлоридом. Длительного назначения ропивакаина гидрохлорида следует избегать у больных, получающих лечение сильными ингибиторами изофермента CYP1A2.

In vivo при одновременном применении кетоконазола, мощного избирательного ингибитора изофермента CYP3A4, плазменный клиренс ропивакаина гидрохлорида снижался на 15 %. Однако ингибирование данного изофермента вряд ли будет клинически значимо.

In vitro ропивакаина гидрохлорид является конкурентным ингибитором изофермента CYP2D6, в то же время ингибирование данного изофермента не достигается при применяемых в практике концентрациях препарата в плазме.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не проводились исследования по оценке возможного действия ропивакаина на развитие плода у женщин. Препарат Рапинов можно применять при беременности только, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (в акушерстве использование препарата для анестезии или анальгезии хорошо обосновано).

Лактация

Не изучалось выделение ропивакаина или его метаболитов с грудным молоком. Исходя из экспериментальных данных, доза препарата, получаемого новорожденным, предположительно составляет 4 % от дозы, введенной матери (т.е. общая доза ропивакаина, воздействующая на ребенка при грудном вскармливании, значительно меньше дозы, которая может быть получена новорожденным при введении анестетика матери при родах). При необходимости применения препарата в период грудного кормления, следует рассмотреть соотношение потенциальной пользы для матери и возможного риска для младенца.

Фертильность

Не выявлено влияния ропивакаина на фертильность и репродуктивную функцию, а также тератогенного действия.

Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию проводились на животных. В исследованиях на крысах ропивакаин не оказывал влияния на фертильность и репродукцию в двух поколениях. При введении максимальных доз ропивакаина беременным крысам наблюдалось увеличение смертности потомства в первые три дня после родов, что возможно, объясняется токсическим эффектом ропивакаина на мать, приводящим к нарушению материнского инстинкта. Исследования тератогенности на кроликах и крысах не выявили побочных эффектов ропивакаина на органогенез или развитие плода на ранних стадиях. Также в ходе перинатальных и постнатальных исследований на крысах, получавших максимально переносимую дозу препарата, не отмечалось побочных эффектов на поздние стадии развития плода, родовую деятельность, лактацию, жизнеспособность или на рост потомства.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо воздержаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, так как временно нарушаются двигательные функции, координация движений и скорость реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции на ропивакаин аналогичны реакциям на другие местные анестетики амидного типа. Их следует отличать от физиологических эффектов, возникающих из-за блокады симпатических нервов на фоне эпидуральной анестезии, таких как, снижение артериального давления, брадикардия, или эффектов, связанных с техникой введения препарата, таких как, спинная гематома, местное повреждение нерва, менингит, постпункционная головная боль, эпидуральный абсцесс.

Нежелательные реакции, присущие местным анестетикам.

Со стороны центральной и периферической нервной системы

Возможны нейропатия и нарушение функции спинного мозга (синдром передней спинномозговой артерии, арахноидит, синдром конского хвоста), обычно связаны с техникой проведения регионарной анестезии, а не с действием препарата.

В результате случайного интратекального введения эпидуральной дозы может произойти полный спинальный блок.

Возможны серьезные осложнения при системной передозировке и непреднамеренном внутрисосудистом введении препарата (см. раздел 4.9).

Острая системная токсичность

Ропивакаин может вызывать острые системные токсические реакции при использовании высоких доз или при быстром повышении его концентрации в крови при случайном внутрисосудистом введении препарата либо его передозировке (см. разделы 5 и 4.9).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты

Сообщалось о различных побочных эффектах препарата, подавляющее большинство которых было связано не с воздействием используемого анестетика, а с техникой проведения регионарной анестезии.

Наиболее часто (> 1%) отмечались следующие побочные эффекты, которые были расценены, как имеющие клиническое значение вне зависимости от того была ли установлена причинно-следственная связь с использованием – анестетика; (снижение артериального давления (АД)*, тошнота, брадикардия, рвота, парестезия; повышение

температуры тела, головная боль, задержка мочеиспускания, головокружение, озноб, повышение артериального давления, тахикардия, гипестезия, беспокойство.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом:
 очень часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $< 1/10$); нечасто ($>1/1000$, $< 1/100$); редко ($>1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Редко	Анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Парестезия, головокружение, головная боль
	Нечасто	Беспокойство, симптомы токсичности со стороны ЦНС (судороги, большие судорожные припадки, парестезии в околоушной зоне, дизартрия, онемение языка, нарушения зрения, звон в ушах, гиперacusия, тремор, мышечные подергивания)***, гипестезия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Брадикардия, тахикардия
	Редко	Аритмия, остановка сердца
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Снижение АД*
	Часто	Повышение АД
	Нечасто	Обморок
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	Одышка, затрудненное дыхание
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота
	Часто	Рвота**
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Задержка мочеиспускания
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Боль в спине, озноб, повышение температуры тела
	Нечасто	Гипотермия
	Редко	Аллергические реакции (анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница)

* Снижение АД встречается у детей часто.

** Рвота встречается у детей очень часто.

*** Данные симптомы обычно связаны со случайным внутрисосудистым введением, передозировкой или быстрой абсорбцией.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщить о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата Ропивакаин через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая системная токсичность

При случайном внутрисосудистом введении при проведении блокад нервных сплетений или других периферических блокад наблюдались случаи возникновения судорог.

В случае неправильного введения эпидуральной дозы анестетика интратекально возможно возникновение полного спинального блока.

Случайное внутрисосудистое введение анестетика может вызвать немедленную токсическую реакцию.

При передозировке во время проведения регионарной анестезии симптомы системной токсической реакции появляются в отсроченном порядке через 15–60 мин после инъекции из-за медленного повышения концентрации местного анестетика в плазме крови. Системная токсичность, в первую очередь, проявляется симптомами со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Данные реакции вызываются высокими концентрациями местного анестетика в крови, которые могут возникнуть вследствие (случайного) внутрисосудистого введения, передозировки или исключительно высокой адсорбции из сильно васкуляризированных областей. Реакции со стороны ЦНС схожи для всех местных анестетиков амидного типа, в то

время как реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в большей степени зависят от введенного препарата и его дозы.

Центральная нервная система

Проявления системной токсичности со стороны центральной нервной системы развиваются постепенно: сначала появляются расстройства зрения, онемение вокруг рта, онемение языка, гиперакузия, звон в ушах, головокружение. Дизартрия, тремор и мышечные подергивания являются более серьезными проявлениями системной токсичности и могут предшествовать появлению генерализованных судорог (эти признаки не должны приниматься за невротическое поведение пациента). При прогрессировании интоксикации может наблюдаться потеря сознания, приступы судорог продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут, сопровождающиеся нарушением дыхания, быстрым развитием гипоксии и гиперкапнии из-за повышенной мышечной активности и неадекватной вентиляции. В тяжелых случаях может даже наступить остановка дыхания. Возникающие ацидоз, гиперкалиемия, гипокальциемия усиливают токсические эффекты анестетика.

Впоследствии, из-за перераспределения анестетика из ЦНС и его последующего метаболизма и экскреции, происходит достаточно быстрое восстановление функций, если только не была введена большая доза препарата.

Сердечно-сосудистая система

Расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы являются признаками более серьезных осложнений. Снижение АД, брадикардия, аритмия и, в ряде случаев, даже остановка сердца могут возникать вследствие высокой системной концентрации местных анестетиков. В редких случаях остановка сердца не сопровождается предшествующей симптоматикой со стороны ЦНС. В исследованиях на добровольцах внутривенная инфузия ропивакаина приводила к угнетению проводимости и сократительной способности сердечной мышцы. Симптомам со стороны сердечно-сосудистой системы обычно предшествуют проявления токсичности со стороны ЦНС, которые не заметить, если больной находится под действием седативных средств (бензодиазепины или барбитураты) или под общей анестезией.

У детей ранние признаки системной токсичности местных анестетиков иногда сложнее выявить вследствие затруднений, испытываемых детьми при описании симптомов, или в случае применения регионарной анестезии в сочетании с общей анестезией.

Лечение острой токсичности

При появлении первых признаков острой системной токсичности следует немедленно прекратить введение препарата.

При появлении судорог и симптомов угнетения ЦНС больному требуется адекватное лечение, целью которого является поддержание оксигенации, купирование судорог, поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы. Следует обеспечить оксигенацию кислородом, а при необходимости – переход на искусственную вентиляцию легких. Если спустя 15–20 секунд судороги не прекращаются, следует использовать противосудорожные средства: тиопентал натрия 1–3 мг/кг в/в (обеспечивает быстрое купирование судорог) или диазепам 0,1 мг/кг в/в (действие развивается медленнее по сравнению с действием тиопентала натрия). Суксаметоний 1 мг/кг быстро купирует судороги, но при его использовании требуется интубация и искусственная вентиляция легких.

При угнетении деятельности сердечно-сосудистой системы (снижение АД, брадикардия) необходимо внутривенное введение 5–10 мг эфедрина, при необходимости через 2–3 мин введение повторить. При развитии циркуляторной недостаточности или остановке сердца следует немедленно начать стандартные реанимационные мероприятия. Жизненно важно поддерживать оптимальную оксигенацию, вентиляцию и циркуляцию крови, а также корректировать ацидоз. При остановке сердца могут потребоваться более длительные реанимационные мероприятия.

При терапии системной токсичности у детей необходимо корректировать дозы соответственно возрасту и массе тела пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство

Код АТХ: N01BB09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ропивакаин – местный анестетик амидного типа длительного действия, являющийся чистым энантиомером. Обладает как анестезирующим, так и обезболивающим действием. Высокие дозы ропивакаина применяются для местной анестезии при хирургических вмешательствах, низкие дозы препарата обеспечивают анальгезию (сенсорный блок) с минимальным и не прогрессирующим моторным блоком. На длительность и интенсивность блокады, вызванной ропивакаином, добавление эпинефрина не влияет. Обратимо блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам.

Как и другие местные анестетики может оказывать влияние на другие возбудимые клеточные мембраны (например, в головном мозге и миокарде). Если избыточное количество местного анестетика достигает системного кровотока за короткий промежуток времени, возможно проявление признаков системной токсичности. Признаки токсичности со стороны центральной нервной системы предшествуют признакам токсичности со стороны сердечно-сосудистой системы, так как наблюдаются при более низких концентрациях ропивакаина в плазме (см. раздел 4.9).

Прямое действие местных анестетиков на сердце включает замедление проводимости, отрицательный инотропный эффект и, при выраженной передозировке, аритмии и остановку сердца. Внутривенное введение высоких доз ропивакаина приводит к таким же эффектам на сердце.

Внутривенные инфузии ропивакаина здоровым добровольцам показали его хорошую переносимость.

Непрямые сердечно-сосудистые эффекты (снижение АД, брадикардия), которые могут возникать после эпидурального введения ропивакаина, обусловлены возникающей симпатической блокадой.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Концентрация ропивакаина в плазме крови зависит от дозы, пути введения и степени васкуляризации области инъекции. Фармакокинетика ропивакаина линейная, максимальная концентрация ($C_{\max}$) пропорциональна введенной дозе.

После эпидурального введения ропивакаин полностью абсорбируется. Абсорбция носит двухфазный характер, период полувыведения ($T_{1/2}$) для двух фаз составляет соответственно 14 мин и 4 ч. Замедление элиминации ропивакаина определяется медленной абсорбцией, что объясняет более длительный $T_{1/2}$ после эпидурального введения по сравнению с внутривенным введением.

Распределение

Общий плазменный клиренс ропивакаина – 440 мл/мин, плазменный клиренс несвязанного вещества 8 л/мин, почечный клиренс 1 мл/мин, объем распределения в равновесном состоянии 47 л, показатель печеночной экстракции около 0,4, $T_{1/2}$ – 1,8 ч. Ропивакаин интенсивно связывается с белками плазмы крови (главным образом с α 1-кислыми гликопротеинами), несвязанная фракция ропивакаина составляет около 6%.

Длительная эпидуральная инфузия ропивакаина приводит к повышению общего содержания препарата в плазме крови, что обусловлено увеличением содержания кислых гликопротеинов в крови после хирургических операций, при этом

концентрация несвязанной, фармакологически активной формы ропивакаина в плазме крови меняется в гораздо меньшей степени, чем общая концентрация ропивакаина.

Ропивакаин хорошо проникает через плацентарный барьер с быстрым достижением равновесия по несвязанной фракции. Степень связывания с белками плазмы крови у плода меньше, чем у матери, что приводит к более низким концентрациям ропивакаина в плазме плода по сравнению с общей концентрацией ропивакаина в плазме крови матери.

Биотрансформация

Ропивакаин активно метаболизируется в организме, главным образом путем ароматического гидроксирования. 3-гидроксиропивакаин (конъюгированный + неконъюгированный) обнаруживается в плазме крови. 3-гидрокси и 4-гидроксиропивакаин обладают более слабым местноанестезирующим действием по сравнению с ропивакаином.

Элиминация

После внутривенного введения 86 % ропивакаина выводится с мочой, и только около 1 % от выделяемого с мочой препарата выводится в неизменном виде. Около 37 % 3-гидроксиропивакаина, основного метаболита ропивакаина, выводится с мочой преимущественно в конъюгированной форме.

1–3 % ропивакаина выводится с мочой в виде следующих метаболитов: 4-гидроксиропивакаина, N-дезалкилированных метаболитов и 4-гидроксидезалкилированного ропивакаина.

Нет данных о рацемизации ропивакаина *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия гидроксида раствор 2М и/или хлористоводородной кислоты раствор 2М

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл в запайные ампулы из полиэтилена низкой плотности. На ампулы наносят текст принтером в соответствии с маркировкой первичной упаковки.

Вторичная упаковка

По 5, 10 или 25 ампул, соединенных в кассеты, с инструкцией по применению помещают пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по применению раствора

Раствор не содержит консервантов и предназначен только для однократного применения. Подлежит немедленному использованию, после вскрытия ампулы, неиспользованный остаток препарата уничтожают.

Перед использованием лекарственный препарат необходимо внимательно посмотреть.

Раствор для инъекций пригоден только в том случае, если он является прозрачным, видимые механические частицы отсутствуют, емкость не повреждена.

Любое количество раствора, оставшегося в ампуле после использования, должно быть уничтожено.

Ввиду отсутствия достаточного количества клинических наблюдений не рекомендуется применять ропивакаин в дозировке 5 мг/мл у детей в возрасте до 1-го года.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Интернет-сайт: www.pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рапинов доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>