

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Характеристика на продукта - Приложение 1

К-м Рег. №

Разрешение №

2011-075

B6/MA/MP-4832/17

29-10-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ропивакаин HCl Б. Браун 7,5 mg/ml инжекционен разтвор
Ropivacaine HCl B.Braun 7,5 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 7,5 mg ропивакаин хидрохлорид
(като ропивакаин хидрохлорид монохидрат).
Ropivacaine hydrochloride

1 ампула от 10 ml инжекционен разтвор съдържа 75 mg ропивакаин хидрохлорид
(като ропивакаин хидрохлорид монохидрат).
Ropivacaine hydrochloride

1 ампула от 20 ml инжекционен разтвор съдържа 150 mg ропивакаин хидрохлорид
(като ропивакаин хидрохлорид монохидрат).
Ropivacaine hydrochloride

Помощни вещества с известно действие:

Ропивакаин HCl Б. Браун 7,5 mg/ml инжекционен разтвор съдържа 2,9 mg/ml натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен, безцветен разтвор с pH 4 – 6 и осмоларитет 270 – 320 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лекарственият продукт е показан при възрастни и деца на възраст над 12 години за:

Хирургическа анестезия:

- Епидурални блокади за хирургия, включително цезарово сечение
- Големи нервни блокади
- Регионални блокади

4.2. Дозировка и начин на приложение

Ропивакаин хидрохлорид трябва да се употребява само от или под наблюдението на клиницисти с опит в регионалната анестезия.

По правило, хирургическата анестезия (например епидурално приложение) изисква употребата на по-високи концентрации и дози. Концентрация от 10 mg/ml ропивакаин хидрохлорид се препоръчва за епидурална анестезия, при която пълна моторна блокада е необходима за



хирургия. За аналгезия (например епидурално приложение за лечение на остра болка) се препоръчват най-ниските концентрации и дози.

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст над 12 години

Следната таблица е ръководство за дозировка за най-често използваните блокади при среден възрастен пациент. За факторите, влияещи върху специфични техники на блокада и за индивидуалните изисквания за пациентите трябва да се направи справка в стандартните учебници. Най-малката необходима доза за осъществяване на ефективна блокада трябва да се използва. Опитът на анестезиолога и познаването на физическия статус на пациента са важни при определянето на дозата.

	Концентрация на ропивакаин хидрохлорид	Обем	Доза на ропивакаин хидрохлорид	Начало	Продължителност
	mg/ml	ml	mg	минути	часове
ХИРУРГИЧЕСКА АНЕСТЕЗИЯ					
Лумбално епидурално приложение					
Хирургия	7.5 10.0	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Цезарово сечение	7.5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Торакално епидурално приложение					
За установяване блокада за следоперативно обезболяване	7.5	5-15 (в зависимост от нивото на инжекция)	38-113	10-20	n/a ²⁾
Голяма нервна блокада*					
Блокада на брахиален плексус	7.5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Регионална блокада (като малки нервни блокади и инфилтрация)	7.5	1-30	7.5-225	1-15	2-6
(1) Начална доза около 100 mg (13 ml - 14 ml) ропивакаин хидрохлорид трябва да се прилага за 3-5 минути. Две допълнителни дози, всичко допълнително 50 mg, могат да бъдат приложени при нужда. (2) n/a = неприложимо (3) Препоръчвана доза може да бъде дадена само за блокада на брахиален плексус. За други големи нервни блокади ниски дози може да са необходими. * Дозата за голяма нервна блокада трябва да бъде коригирана в съответствие с мястото на приложение и статуса на пациента. Блокади на интерскаленов и супраклавикуларен брахиален плексус могат да бъдат свързани с по-висока честота на сериозни нежелани реакции независимо от използвания локален анестетик, вижте точка 4.4.					

При епидурална блокада за хирургия еднократни дози до 250 mg ропивакаин хидрохлорид са били използвани и добре понасяни.

Употребата на концентрации над 7.5 mg/ml ропивакаин хидрохлорид не е била документирана за цезарово сечение.

на инфузия ба на 40 ml ропивакаин хидрохлорид 7.5 mg/ml за блокада на плексус брахиален, максималната плазмена концентрация на ропивакаин при някои пациенти е достигнала ниво



на лека токсичност на ЦНС. Следователно дози над 40 ml ропивакаин хидрохлорид 7.5 mg/ml (300 mg ропивакаин) не се препоръчват.

При използване на продължителни блокади чрез непрекъсната инфузия или многократно болус приложение, рисковете за достигане на токсична плазмена концентрация или причиняване на локална нервна увреждане трябва да се имат предвид. Кумулативни дози до 675 mg ропивакаин хидрохлорид за хирургия и следоперативна аналгезия, приложени за 24 часа, са били понасяни добре при възрастни, както и следоперативни непрекъснати епидурални инфузии със скорост до 28 mg/час ропивакаин хидрохлорид за 72 часа. При ограничен брой пациенти, по-високи дози до 800 mg/ден са били прилагани с относително малко нежелани реакции. Максималната продължителност на епидурална блокада е 3 дни.

Комбинация с опиати:

В клинични проучвания епидурална инфузия с 2 mg/ml ропивакаин хидрохлорид, смесен с фентанил 1-4 µg/ml е била прилагана за следоперативно обезболяване в продължение на до 72 часа. Комбинацията от ропивакаин и фентанил е осигурила подобро обезболяване, но е причинила нежеланите ефекти на опиата. Комбинацията от ропивакаин и фентанил е била проучена само за ропивакаин хидрохлорид 2 mg/ml.

Педиатрична популация

Употребата на Ропивакаин 7,5 mg/ml може да е свързана със системни и централни токсични събития при деца. По-ниските концентрации на активното вещество (2 mg/ml, 5 mg/ml) са подходящи за приложение при тази популация.

Начин на приложение

За перинеурална и епидурална употреба.

Препоръчва се внимателна аспирация преди и по време на инжектиране за предотвратяване на вътресъдово инжектиране. Когато ще се инжектира голяма доза, тестова доза лидокаин с адреналин (епинефрин) се препоръчва. Неволно вътресъдово инжектиране може да се разпознае по временното ускоряване на сърдечната честота и неволно интратекално инжектиране по признаците на спинална блокада.

Ропивакаин хидрохлорид трябва да се инжектира бавно или в постепенно увеличаващи се дози със скорост 25-50 mg/min, като същевременно жизнените функции на пациента се наблюдават внимателно и се поддържа вербален контакт. При поява на токсични симптоми, инжектирането трябва да бъде прекратено незабавно.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ропивакаин или други локални анестетици от амиден тип или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Общите противопоказания, свързани с регионална анестезия, включително невроаксиална анестезия, трябва да се имат предвид.
- Интравенозна регионална анестезия (блокада на Bier)
- Акушерска парацервикална анестезия
- Хиповолемия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Процедури с регионална анестезия трябва винаги да се провеждат в адекватно екипирана с оборудване и персонал среда. Оборудването и лекарствените продукти, необходими за наблюдение и спешна реанимация трябва да са готови за незабавна употреба.



Получаващи големи нервни блокади пациенти трябва да бъдат в оптимално състояние и с поставена интравенозна система преди процедурата с блокада.

Отговорният клиницист трябва да вземе необходимите предпазни мерки за избягване на вътресъдово инжектиране (вижте точка 4.2) и да бъде подходящо обучен и запознат с диагнозата и лечението на нежелани реакции, системна токсичност и други усложнения (вижте точки 4.8 и 4.9) като неволно субарахноидално инжектиране, което може да причини висока спинална блокада с апнея и хипотония. Гърчове са били наблюдавани най-често след блокада на брахиален плексус и епидурална блокада. Това е вероятният резултат от случайно вътресъдово инжектиране или бърза абсорбция от инжекционното място.

Необходимо е внимание за предотвратяване инжекции във възпалени области.

Сърдечносъдов риск

Пациенти, лекувани с антиаритмични агенти клас III (като амиодарон) трябва да бъдат наблюдавани отблизо и да се обмисля използването на ЕКГ мониторинг при тях, тъй като сърдечните ефекти могат да кумулират. Имало е редки съобщения за сърдечен арест по време на употреба на ропивакаин хидрохлорид за епидурална анестезия или периферна нервна блокада, особено след случайно вътресъдово приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с придружаващо сърдечно заболяване. В някои случаи реанимацията е била трудна. При получаване на сърдечен арест може да са необходими продължителни реанимационни усилия за подобряване възможността за успешен изход.

Блокади на глава и шия

Определени локални анестезиращи процедури като инжекции в областите на главата и шията могат да бъдат свързани с по-висока честота на сериозни нежелани реакции независимо от използвания локален анестетик.

Големи периферни нервни блокади

Големите периферни нервни блокади могат да означават приложението на голям обем локален анестетик в силно васкуляризирани области, често близо до големи съдове, където съществува повишен риск от вътресъдово инжектиране и/или бърза системна абсорбция, което може да доведе до високи плазмени концентрации.

Хиповолемия

Пациенти с хиповолемия поради всякаква причина могат да развият внезапна и тежка хипотония по време на интратекална анестезия, независимо от използвания локален анестетик.

Пациенти с влошено общо здравословно състояние

Пациенти в увредено общо състояние поради напреднала възраст или други компрометиращи фактори като частичен или пълен проведен блок на сърцето, напреднало чернодробно заболяване или тежка бъбречна дисфункция се нуждаят от специално внимание, въпреки че регионална анестезия често е показана при такива пациенти.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане

Ропивакаин се метаболизира в черния дроб и затова трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност; многократните дози може да се наложи да бъдат редуцирани поради забавено отстраняване от организма.

Обикновено не се налага да се променя дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, когато се използва еднократна доза или се прилага краткотрайно лечение. Ацидоза и намалена плазмена концентрация на протеин, често наблюдавани при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, могат да увеличат риска от системна токсичност.

Остра порфирия

Ропивакаин вероятно е порфирогенен и трябва да се предписва на пациенти с остра порфирия само при липсата на по-безопасна алтернатива. Подходящи предпазни мерки трябва да се



вземат в случай на уязвими пациенти в съответствие с указанията в стандартни учебници и/ или консултация с експерти в областта на това заболяване.

Хондролиза

Има постмаркетингови съобщения за хондролиза при пациенти, получаващи постоперативна интраартикуларна непрекъсната инфузия на локални анестетици. Повечето съобщени случаи на хондролиза засягат раменната става. Интраартикуларната непрекъсната инфузия не е одобрено показание за Ропивакаин HCl Б. Браун. Интраартикуларната непрекъсната инфузия с Ропивакаин HCl Б. Браун трябва да се избягва, тъй като ефикасността и безопасността не са установени.

Продължително приложение

Продължително приложение на ропивакаин трябва да се избягва при пациенти, едновременно лекувани със силни CYP1A2 инхибитори, като флувоксамин и еноксацин (вж. точка 4.5).

Специални предупреждения/предпазни мерки по отношение на помощните вещества

Ропивакаин HCl Б. Браун 7,5 mg/ml инжекционен разтвор:

Този лекарствен продукт съдържа 2,9 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,15% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ропивакаин HCl Б. Браун 7,5 и 10 mg/ml при деца на възраст до и включително 12 години не е била установена.

Новородените може да изискват специално внимание поради незрялост на метаболитните пътища. По-големите вариации на плазмените концентрации на ропивакаин, наблюдавани в клинични изпитвания при новородени, предполагат съществуването на повишен риск от системна токсичност в тази възрастова група.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ропивакаин хидрохлорид трябва да се използва предпазливо при пациенти, получаващи други локални анестетици или агенти, структурно подобни на локални анестетици от амиден тип, например определени антиаритмични средства като лидокаин и мексилетин, тъй като системните токсични ефекти кумулират. Едновременна употреба на ропивакаин хидрохлорид с общи анестетици или опиати може да потенцира взаимните (нежелани) реакции. Специфични проучвания на взаимодействие с ропивакаин и антиаритмични агенти клас III (като амиодарон) не са били провеждани, но се препоръчва предпазливо поведение (вижте също точка 4.4).

Цитохром P450 (CYP) 1A2 участва в образуването на 3-хидрокси ропивакаин, основният метаболит. *In vivo* плазменият клирънс на ропивакаин е бил намален с до 77% при едновременно приложение на флувоксамин, който е селективен и мощен CYP1A2 инхибитор. Продължително приложение на ропивакаин хидрохлорид трябва да се избягва при пациенти, лекувани едновременно със силни инхибитори на CYP1A2, като например флувоксамин и еноксацин, тъй като те могат да взаимодействат с ропивакаин хидрохлорид (вж. точка 4.4).

In vivo плазменият клирънс на ропивакаин е бил намален с 15% при едновременно приложение с кетоназол, селективен и мощен инхибитор на CYP3A4. Но инхибирането на този изозим не е вероятно да има клинично значение.

In vitro ропивакаин е конкурентен инхибитор на CYP2D6, но изглежда не инхибира този изозим в клинично постижими плазмени концентрации.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Освен епидурално приложение за акушерска употреба, липсват адекватни данни за употребата на ропивакаин при човешка бременност. Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на ропивакаин в кърмата.

Фертилитет

Липсват клинични данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. В зависимост от дозата, локалните анестетици могат да оказват слабо влияние върху менталната функция и координацията дори в отсъствието на изявена токсичност на ЦНС и могат временно да влошат придвижването и реактивността.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежелани реакции за ропивакаин хидрохлорид е подобен на тези за други локални анестетици с продължително действие от амиден тип.

Нежеланите реакции трябва да се различават от физиологичните ефекти на самата нервна блокада като хипотония и брадикардия по време на спинална/ епидурална блокада.

Процентът пациенти, за които може да се очаква да преживеят нежелани реакции варира според начина на приложение на ропивакаин хидрохлорид. Системни и локализиращи нежелани реакции на ропивакаин хидрохлорид обикновено се наблюдават поради предозиране, бърза абсорбция или неволно вътресъдово инжектиране.

Най-често съобщаваните нежелани реакции гадене и хипотония са много чести по време на анестезия и обща хирургия и не е възможно да се разграничат онези, причинени от клиничната ситуация, от тези, причинени от лекарствения продукт или вида на блокадата.

Таблица с нежелани реакции

Много чести	($\geq 1/10$)
Чести	($1/100$ до $<1/10$)
Нечести	($1/1,000$ до $<1/100$)
Редки	($1/10,000$ до $<1/1,000$)
Много редки	($<1/10,000$)
Неизвестни	(не могат да бъдат изчислени от наличните данни)

В рамките на всяка система от органи, нежеланите реакции са били класифицирани по честота, като най-честите реакции са на първо място.

Система от органи

Нарушения на имунната система	Редки алергични реакции (уртикария, ангионевротичен едем)
Психиатрични	анафилактична реакция до анафилактичен шок)



<i>нарушения</i>	<i>Нечести</i> безпокойство
<i>Нарушения на нервната система</i>	<i>Чести</i> парестезия, световъртеж, главоболие <i>Нечести</i> симптоми на токсичност на ЦНС (гърчове, grand mal гърчове, припадъци, световъртеж, циркуморална парестезия, изтръпване на езика, хиперакузис, тинитус, зрителни нарушения, мускулни потрепвания, дизартрия, тремор, хипоестезия)* <i>С неизвестна честота</i> Дискинезия
<i>Сърдечни нарушения</i>	<i>Чести</i> брадикардия, тахикардия <i>Редки</i> Сърдечен арест, аритмии
<i>Съдови нарушения</i>	<i>Много чести</i> хипотония <i>Чести</i> хипотония (деца), хипертония <i>Нечести</i> синкоп
<i>Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	<i>Нечести</i> задух
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	<i>Много чести</i> гадене, повръщане (деца) <i>Чести</i> повръщане
<i>Мускулно скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</i>	<i>Чести</i> болка в гърба
<i>Бъбречни и пикочни нарушения</i>	<i>Чести</i> задръжка на урина
<i>Общи нарушения и състояния в мястото на приложение</i>	<i>Чести</i> повишаване на температурата, втрисане <i>Нечести</i> хипотермия

*Тези симптоми обикновено се наблюдават поради неволно вътресъдово инжектиране, предозиране или бърза абсорбция (вижте точка 4.9)

Отделни класове нежелани реакции

Неврологични усложнения



Невропатия и дисфункции на гръбначния мозък (например, синдром на предната спинална артерия, арахноидит, синдром на cauda equina), които могат да доведат в редки случаи до перманентни последици, са били свързвани с регионална анестезия, независимо от използвания локален анестетик.

Пълна спинална блокада

Пълна спинална блокада може да се получи, ако епидурална доза се приложи неволно интратекално.

Педиатрична популация:

Честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца се очаква да бъдат същите като при възрастни, с изключение на хипотония, която е по-рядка при деца (< 1 при 10) и повръщане, което е по-често при деца (> 1 при 10).

При деца ранните прояви на локална анестетична токсичност може да бъдат трудни за установяване, тъй като те може да не могат да ги съобщят вербално (вж. също точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата:

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Остра системна токсичност

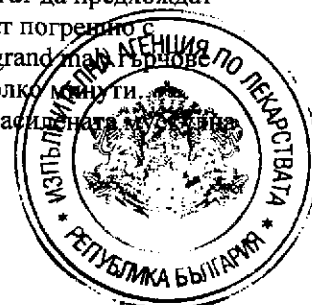
Системните токсични реакции засягат предимно централната нервна система (ЦНС) и сърдечносъдовата система. Такива реакции се причиняват от високи кръвни концентрации на локален анестетик, което може да изглежда като причинено от (случайно) вътресъдово инжектиране, предозиране или изключително бърза абсорбция от силно васкуляризираните области (вижте точка 4.4). Реакциите на ЦНС са подобни за всички амидни локални анестетици, докато сърдечните реакции зависят повече от специфичното лекарство както в количествено, така и в качествено отношение.

Случайни вътресъдови инжектирания на локални анестетици могат да причинят незабавни (в рамките на секунди до няколко минути) системни токсични реакции. В случай на предозиране, върхови плазмени концентрации могат да не бъдат достигнати за един или два часа в зависимост от мястото на инжектиране и по такъв начин признаците на токсичност могат да бъдат забавени.

Долавянето на ранни признаци на токсичност на локален анестетик може да бъде трудно, ако блокадата е извършена по време на обща анестезия.

Централна нервна система

Токсичността на централната нервна система е постепенна реакция със симптоми и признаци с ескалираща тежест. Отначало се наблюдават симптоми като нарушения на зрението или слуха, изтръпване около устата, световъртеж, главозамайване, изтръпване на крайниците и парестезия. Дизартрия, мускулна ригидност и тремор са по-сериозни и могат да предхождат началото на генерализирани гърчове. Тези признаци не трябва да се бъркат погрешно с подлежащо неврологично заболяване. Безсъзнание и тонично-клонични (grand mal) гърчове може да последват, които могат да продължат от няколко секунди до няколко минути. Хипоксия и хиперкапния се случват бързо по време на гърчовете поради засилената мускулна



активност, заедно с нарушение на дишането. В тежки случаи може да се появи дори апнея. Респираторната и метаболитна ацидоза се засилва и удължава токсичните ефекти на локалните анестетици.

Възстановяване следва преразпределението на лекарството локален анестетик от централната нервна система с последващ метаболизъм и екскреция. Възстановяването може да бъде бързо, освен ако големи количества от лекарството са били инжектиране.

Сърдечносъдова токсичност

Сърдечносъдовата токсичност говори за по-тежка ситуация. Хипотония, брадикардия, аритмия и дори сърдечен арест могат да се наблюдават в резултат от високи системни концентрации на локални анестетици. При доброволци, интравенозната инфузия на ропивакаин е довела до признаци на потискане проводимостта и съкращението на сърдечния мускул.

Ефектите на сърдечносъдова токсичност по правило се предхождат от признаци на токсичност в централната нервна система, освен ако пациентът получава общ анестетик или е силно седирен с лекарствени продукти като бензодиазепини или барбитурати.

Лечение

Оборудването и лекарствените продукти, необходими за наблюдение и спешна реанимация трябва да готови за употреба.

Ако се появят признаци на остра системна токсичност, инжектирането на локален анестетик трябва да бъде спряно незабавно и симптомите от страна на ЦНС (гърчове, депресия на ЦНС) трябва да се лекуват своевременно с подходяща поддръжка на въздушните пътища/дихателна поддръжка и приложение на антиконвулсивни лекарствени продукти.

В случай на циркулаторен арест, трябва да започне незабавна сърдечно-белодробна реанимация. Оптималната оксигенация и вентилация и циркулаторната поддръжка, както и лечението на ацидозата, са от жизнена важност.

Ако възникне сърдечносъдова депресия (хипотония, брадикардия), трябва да се обмисли подходящо лечение с интравенозни течности, вазопресорни и/или инотропни средства.

Ако възникне сърдечен арест, за успешен изход може да са необходими продължителни реанимационни усилия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

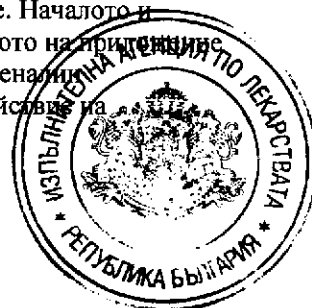
Фармакотерапевтична група: Анестетици; локални анестетици; Амиди

АТС код: N01BB09

Ропивакаин е локален анестетик от амиден тип с продължително действие и едновременно анестезиращи и аналгезиращи ефекти. Във високи дози ропивакаин хидрохлорид осъществява хирургическа анестезия, докато в ниски дози причинява сетивна блокада с ограничена и не прогресираща моторна блокада.

Механизмът е обратимо намаление на мембранната пропускливост на нервното влакно за натриеви йони. Вследствие на това скоростта на деполяризация намалява и прагът на възбудимост се увеличава, което довежда до локална блокада на нервните импулси.

Най-характерното свойство на ропивакаин е неговото дълготрайно действие. Началото и продължителността на ефикасността на локалния анестетик зависят от мястото на приложение и дозата, но не се повлияват от присъствието на съдосвиващ агент (като адреналин (епинефрин)). За подробности относно началото и продължителността на действие на ропивакаин хидрохлорид, вижте точка 4.2.



Здрави доброволци, изложени на интравенозни инфузии, са понесли добре ропивакаин в ниски дози и с очаквани симптоми от страна на ЦНС при максималната понесена доза. Клиничният опит с ропивакаин показва добър диапазон на безопасност при адекватна употреба в препоръчвани дози.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ропивакаин притежава хирален център и се доставя като чист S-(-)-енантиомер. Той е силно мастноразтворим. Всички метаболити имат локален анестезиращ ефект, но със значително по-ниска потентност и по-кратка продължителност от ропивакаин.

Абсорбция

Плазмената концентрация на ропивакаин зависи от дозата, начина на приложение и васкуляризацията на инжекционното място. Когато се прилага интравенозно, Ропивакаин следва линейна фармакокинетика и C_{max} е пропорционална на дозата до 80 mg.

Ропивакаин демонстрира пълна и двуфазна абсорбция от епидуралното пространство с полуживоти на двете фази от порядъка на 14 min и 4 h при възрастни. Бавната абсорбция е ограничаващият скоростта фактор при елиминирането на ропивакаин, което обяснява защо полуживотът на очевидната елиминация е по-дълъг след епидурално отколкото след интравенозно приложение.

Увеличение на общите плазмени концентрации по време на непрекъсната епидурална инфузия е било наблюдавано, свързано със следоперативно увеличение на α_1 -кисел гликопротеин.

Вариациите в несвързаната, т.е. фармакологично активна концентрация, са били много по-малки в сравнение с общата плазмена концентрация.

Тъй като ропивакаин притежава среден до нисък коефициент на чернодробна екстракция, неговата скорост на елиминация трябва да зависи от плазмената концентрация на несвързаната фракция. Следоперативно увеличение на алфа-кисел гликопротеин (AAG) ще намали несвързаната фракция поради увеличено свързване с протеини, което ще намали общия клирънс и ще доведе до увеличение на общите плазмени концентрации, както е било наблюдавано в проучвания при деца и възрастни. Клирънсът на несвързаната фракция на ропивакаин остава непроменен, както е илюстрирано от стабилните концентрации на несвързаната фракция по време на следоперативна инфузия. Именно концентрацията на несвързаната фракция е свързана със системни фармакодинамични ефекти и токсичност.

Разпределение

Ропивакаин притежава среден общ плазмен клирънс от порядъка на 440 ml/min, бъбречен клирънс 1 ml/min, обем на разпределение в стабилно състояние 47 литра и терминален полуживот 1,8 h след интравенозно приложение. Ропивакаин има междинен чернодробен коефициент на екстракция около 0,4. Той е свързан главно с алфа-кисел гликопротеин (AAG) в плазмата с несвързана фракция около 6%.

иРопивакаин лесно преминава в плацентата и равновесие по отношение на концентрацията на Ропивакаин лесно преминава в плацентата и равновесие по отношение на концентрацията на несвързаната фракция ще бъде постигнато бързо. Степента на свързване с плазмените протеини в плода е по-малка от тази при майката, което води до по-ниски общи плазмени концентрации в плода в сравнение с майката.

Биотрансформация и елиминиране

Ропивакаин се метаболизира нашироко, предимно чрез ароматно хидроксилиране. Всичко 86% от дозата се екскретира в урината след интравенозно приложение, от което само около 37% е свързан с непроменен ропивакаин. Основният метаболит е 3-хидрокси-ропивакаин, който се екскретира в урината, предимно конюгиран. Екскрецията с урината на 4-хидрокси-ропивакаин, N-деалкилиран метаболит и 4-хидрокси-деалкилиран метаболит възлиза на 2,1%.



Конюгиран и неконюгиран 3-хидрокси-ропивакаин показват едва доловими концентрации в плазмата.

Подобен модел на метаболити е бил установен при деца на възраст над 1 година.

Нарушената бъбречна функция има малко или няма влияние върху фармакокинетиката на ропивакаин. Бъбречният клирънс на PPX корелира значително с креатининовия клирънс. Липсата на корелация между общата експозиция, изразена като AUC, и креатининовия клирънс показва, че общият клирънс на PPX включва не-бъбречно елиминиране в допълнение към бъбречната екскреция. Някои пациенти с нарушена бъбречна функция може да показват повишена експозиция на PPX вследствие на нисък не-бъбречен клирънс. Вследствие на намалената токсичност за ЦНС на PPX в сравнение с ропивакаин, клиничните последиствия се считат за незначителни при краткосрочно лечение. Пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий, които са на диализа, не са проучвани.

Няма данни за *in vivo* рацемизация на ропивакаин.

Възрастни

Плазменият клирънс на ропивакаин е намален и елиминационният полуживот е удължен при тази популация. Следователно, когато се инжектира непрекъснато, дозата трябва да бъде индивидуализирана (евентуално намалена), за да се избегне натрупване на ропивакаин.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ропивакаин е характеризирана в обобщен популационен ФК анализ на данни от 192 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 12 години. Клирънсът на несвързания ропивакаин и PPX и обемът на разпределение на несвързания ропивакаин зависят както от телесното тегло, така и от възрастта до настъпването на зрялост на чернодробната функция, след което те зависят предимно от телесното тегло. Съзряването на клирънса на несвързания ропивакаин изглежда завършва към 3-годишна възраст, на PPX - към 1-годишна възраст, а на обема на разпределение на несвързания ропивакаин - към 2-годишна възраст. Обемът на разпределение на несвързания PPX зависи само от телесното тегло. Тъй като PPX има по-дълъг полуживот и по-нисък клирънс, той може да кумулира по време на епидурална инфузия. Клирънсът на несвързания ропивакаин (Cl_u) при възраст над 6 месеца достига стойности в рамките на диапазона при възрастни. Стойностите на общия клирънс на ропивакаин хидрохлорид (CL), показани в таблицата по-долу, не се повлияват от следоперативното повишаване на AAG.

Оценки на фармакокинетични параметри, получени при обобщения ФК анализ на педиатрична популация

Възрастова група	ТТ ^a kg	Cl_u ^b (l/h/kg)	V_u ^b (l/kg)	CL ^c (l/h/kg)	$t_{1/2}$ ^d (ч)	$t_{1/2ppx}$ ^e (ч)
Новородени	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1м	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6м	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1г	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4г	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10г	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Медиана на телесно тегло за съответната възраст, взета от базата данни на СЗО.

^b Клирънс на несвързан ропивакаин

^c Обем на разпределение на несвързан ропивакаин

^d Общ клирънс на ропивакаин

^e Терминален полуживот на ропивакаин

^f Терминален полуживот на PPX

Симулираната средна максимална плазмена концентрация на несвързана фракция ($C_{1\max}$) след еднократен каудален блок има тенденция да е по-висока при новородени, а времето до $C_{1\max}$ ($t_{1\max}$) намалява с увеличаване на възрастта. Симулираните средни плазмени концентрации на



несвързани фракции в края на 72-часова непрекъсната епидурална инфузия при препоръчителните скорости на прилагане на дозата също показват по-високи нива при новородени в сравнение с тези при кърмачета и деца (вж. също точка 4.4).

Симулирана средна $C_{u_{max}}$ на несвързана фракция и наблюдаван диапазон след еднократен каудален блок

Възрастова група	Доза (mg/kg)	$C_{u_{max}}^a$ (mg/l)	t_{max}^b (ч)	$C_{u_{max}}^c$ (mg/l)
0-1м	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6м	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12м	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10г	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Максимална плазмена концентрация на несвързана фракция

^b Време до максимална плазмена концентрация на несвързана фракция

^c Наблюдавана и дозо-нормализирана максимална плазмена концентрация на несвързана фракция

На 6-месечна възраст, пределната възраст за промяна в препоръчителната скорост на прилагане на дозата при непрекъсната епидурална инфузия, клирънсът на несвързания ропивакаин достига 34%, а на несвързания PPX - 71% от стойността при състояние на зрялост. Системната експозиция е по-висока при новородени и донякъде по-висока при кърмачета от 1 до 6 месеца в сравнение с по-големи деца, което е свързано с незрялост на чернодробната им функция. Това обаче се компенсира частично от препоръчителната с 50% по-ниска скорост на прилагане на дозата при непрекъсната инфузия при кърмачета под 6-месечна възраст.

Симулации на сумата от плазмените концентрации на несвързаните фракции на ропивакаин и PPX, въз основа на ФК параметри и техните вариации при популационния анализ, показват, че при еднократен каудален блок препоръчителната доза трябва да се повиши с коефициент 2,7 при най-младата група и с коефициент 7,4 при възрастовата група от 1 до 10 години, за да може горната предвидена граница на 90% доверителен интервал да достигне прага за системна токсичност. Съответните коефициенти при непрекъсната епидурална инфузия са съответно 1,8 и 3,8.

Старческа възраст

Плазменият клирънс на ропивакаин е намален, а елиминационният полуживот е удължен в тази популация. По тази причина, при продължително инжектиране дозата трябва да се индивидуализира (евентуално да се намали), за да се избегне натрупване на ропивакаин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, различни от онези, които могат да се очакват на базата на фармакодинамичното действие на високи дози ропивакаин (например признаци от страна на ЦНС, включително гърчове, и кардиотоксичност).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Солна киселина 0.36% (за коригиране на pH)



Натриев хидроксид 0.4% (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липсата на сравнителни проучвания, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

- Срок на годност след първоначално отваряне на опаковката

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне изключва риска от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Не замразявайте.

6.5 Данни за опаковката

10 ml и 20 ml полиетиленови (LDPE) ампули в опаковки от 20

LDPE ампулите са специално проектирани да пасват на Луерови кранчета и подходящи за такива кранчета спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпаден материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

За еднократна употреба.

Лекарственият продукт трябва да се прегледа визуално преди употреба.

Да се използва само ако разтворът е прозрачен и безцветен и опаковката и нейната запушалка не са повредени.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1,
34212 Melsungen, Германия

Пощенски адрес:
34209 Melsungen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110075



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28.01.2011

Дата на последно подновяване: 31.01.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2018

