

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropivacaine BioQ, 2 mg/ml, roztwór do infuzji w zestawie do podawania

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg ropiwakainy chlorowodorku (*Ropivacaini hydrochloridum*) w postaci ropiwakainy chlorowodorku jednowodnego.

1 zestaw do podawania (pompa infuzyjna Ropivacaine ReadyfusOR) 250 ml roztworu do infuzji zawiera 500 mg ropiwakainy chlorowodorku w postaci ropiwakainy chlorowodorku jednowodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml zawiera 0,15 mmol (3,4 mg) sodu. Jedna jednostka zawiera 37 mmol (850 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji w zestawie do podawania

Klarowny, bezbarwny roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ jest wskazany do stosowania u dorosłych w uśmierzaniu ostrego bólu pooperacyjnego.

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ jest stosowany:

- do utrzymania ciągłej blokady nerwów obwodowych poprzez wlew ciągły;
- do ciągłego znieczulenia nasiękowego rany.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ powinien być stosowany tylko przez lekarzy doświadczonych w wykonywaniu znieczulenia przewodowego.

Dawkowanie

Dorośli

Zestaw do podawania — pompa infuzyjna Ropivacaine ReadyfusOR — zapewnia szybkość przepływu na poziomie ok. 5 ml/h, równoważną 10 mg/h, przez maksymalny czas 48 godzin.

Stała szybkość wlewu wynosząca 5 ml (10 mg) na godzinę zapewnia wystarczającą analgezję przy jedynie niewielkiej i niepostępującej blokadzie motorycznej w większości przypadków bólu pooperacyjnego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy rozważyć przepisanie innych, doustnych leków przeciwbólowych (do analgezji kontrolowanej przez pacjenta) lub dodatkowe wstrzyknięcia bolusowe leku miejscowo znieczulającego. W takim przypadku należy również uwzględnić charakterystyki innych stosowanych produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Ropivacaine BioQ u dzieci i młodzieży jest niewskazane.

Sposób podawania

Podanie okołonerwowe i nasiętkowe (nasączenie iniekcyjne).

W celu utrzymania ciągłej blokady nerwów obwodowych za pomocą ciągłego wlewu okołonerwowego zalecane jest stosowanie następującej techniki:

- Najpierw wykonuje się blokadę z zastosowaniem roztworu ropiwakainy o stężeniu 7,5 mg/ml, o ile nie zrobiono tego przed zabiegiem.
- Analgezja jest następnie podtrzymywana z zastosowaniem produktu leczniczego Ropivacaine BioQ 2 mg/ml.

W celu prowadzenia ciągłego znieczulenia nasiętkowego rany należy w czasie zabiegu chirurgicznego umieścić w ranie cewnik fenestrowany (patrz punkty 6.5 i 6.6).

Należy ściśle monitorować działanie przeciwbólowe, aby móc zakończyć analgezję od razu, gdy poziom bólu na to pozawala.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dożylne znieczulenie przewodowe.
- Znieczulenie okołoszyjkowe w położnictwie.
- Stosowanie donaczyniowe.
- Stosowanie podpajęczynówkowe.
- Stosowanie śródmózgowe.
- Stosowanie śródstawowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zabiegi znieczulenia przewodowego należy zawsze przeprowadzać w pomieszczeniu odpowiednio wyposażonym z udziałem przeszkolonego personelu. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do wyposażenia i leków koniecznych do monitorowania i resuscytacji w sytuacjach nagłych. Odpowiedzialny za to lekarz powinien być odpowiednio przeszkolony i zaznajomiony z rozpoznawaniem i leczeniem działań niepożądanych, objawów toksyczności ogólnoustrojowej oraz innych powikłań (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Poniższe dane mają zastosowanie do wszystkich dróg podania roztworu ropiwakainy o stężeniu 2 mg/ml i przedstawiono je w celu uwzględnienia pełnego spektrum danych temat bezpieczeństwa.

Układ sercowo-naczyniowy

Pacjenci leczeni lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaronem) powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą i należy u nich rozważyć monitorowanie EKG, gdyż powikłania kardiologiczne mogą mieć u nich charakter addytywny.

Zgłaszano rzadkie przypadki zatrzymania akcji serca podczas stosowania ropiwakainy w podczas blokady nerwów obwodowych, zwłaszcza po niezamierzonym podaniu donaczyniowym u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca. W niektórych przypadkach resuscytacja była utrudniona. W przypadku nagłego zatrzymania akcji serca może wystąpić konieczność przedłużonej resuscytacji w celu zwiększenia prawdopodobieństwa podtrzymania czynności życiowych pacjenta.

Blokady w obrębie głowy i szyi

Niektóre techniki znieczulenia miejscowego, np. wstrzyknięcia w obrębie głowy i szyi, mogą zwiększyć częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, niezależnie od zastosowanego leku miejscowo znieczulającego.

Blokady dużych nerwów obwodowych

Blokady dużych nerwów obwodowych mogą wymagać podania dużej objętości leku miejscowo znieczulającego do mocno unaczynionych okolic, często w pobliżu dużych naczyń, co wiąże się z większym ryzykiem podania donaczyniowego i (lub) szybkiego ogólnoustrojowego wchłonięcia leku, a to z kolei może prowadzić do wysokiego stężenia leku w osoczu.

Nadwrażliwość

Należy pamiętać o możliwości wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej u pacjentów z nadwrażliwością na inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów.

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Pacjenci w złym stanie ogólnym z powodu podeszłego wieku lub z innymi niekorzystnymi czynnikami, np. częściowym lub całkowitym blokiem przewodzenia w obrębie serca, zaawansowaną chorobą wątroby bądź ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagają specjalnej uwagi, szczególnie, że w tej grupie pacjentów często wskazane jest znieczulenie przewodowe.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Ropiwakaina jest metabolizowana w wątrobie i dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, a liczba kolejnych dawek może wymagać redukcji ze względu na spowolnione wydalanie leku. Zazwyczaj nie istnieje potrzeba modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w przypadku stosowania pojedynczej dawki lub krótkotrwałego leczenia. Kwasica oraz zmniejszone stężenie białek w osoczu, często obserwowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów toksyczności ogólnoustrojowej.

Ostra porfiria

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ może prawdopodobnie powodować porfirię i może być przepisywany pacjentom z ostrą porfirią tylko wówczas, gdy brak innej, bezpieczniejszej opcji. Należy zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku narażonych pacjentów, postępując zgodnie z zasadami opisanymi w standardowych podręcznikach i (lub) konsultując się ze specjalistami w tej dziedzinie.

Chondroliza

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie ciągły śródstawowy wlew leków miejscowo znieczulających, w tym ropiwakainy. Większość zgłoszonych przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ciągłe śródstawowe wlewy nie są zatwierdzonym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ropivacaine BioQ. Należy unikać ciągłych śródstawowych wlewów produktu leczniczego Ropivacaine BioQ, gdyż skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ustalone.

Przedłużone podawanie

Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP1A2, takimi jak fluwoksamina czy enoksacyna (patrz punkt 4.5).

Gdy stosuje się wydłużoną blokadę za pomocą wlewu ciągłego, należy uwzględnić ryzyko osiągnięcia toksycznego stężenia w osoczu lub wywołania miejscowego uszkodzenia nerwów. Dawki kumulacyjne do 675 mg ropiwakainy podawane w pooperacyjnej analgezji w ciągu 24 godzin były dobrze tolerowane u dorosłych, podobnie jak pooperacyjne wlewy ciągłe do przestrzeni zewnątrzoponowej o szybkości do 28 mg/h wykonywane przez 72 godziny. Ograniczonej liczbie pacjentów podawano wyższe dawki, do 800 mg/dobę, i obserwowano względnie niewiele działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych dotyczących pooperacyjnego leczenia bólu przez okres do 72 godzin stosowano wlew zewnątrzoponowy samego roztworu ropiwakainy o stężeniu 2 mg/ml lub zmieszanego z roztworem fentanylu o stężeniu 1–4 µg/ml. Skojarzenie ropiwakainy i fentanylu skutkowało lepszym uśmierzaniem bólu, lecz wywoływało działania niepożądane charakterystyczne dla opioidów. Skojarzenie ropiwakainy i fentanylu badano tylko w przypadku roztworu ropiwakainy o stężeniu 2 mg/ml.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 3,4 mg sodu na ml co odpowiada 0,17 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o podobnej strukturze chemicznej do anestetyków z grupy amidów, np. niektóre leki przeciwaritmiczne, takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ w tych przypadkach występuje addytywne ogólne działanie toksyczne. Równoczesne podawanie produktu leczniczego Ropivacaine BioQ i leków ogólnie znieczulających lub opioidowych może powodować wzajemne nasilenie (niepożądanych) działań. Nie istnieją swoiste badania interakcji zachodzących pomiędzy ropiwakainą a lekami przeciwaritmicznymi klasy III (np. amiodaronem), w związku z czym należy zachować ostrożność (patrz również punkt 4.4.).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 jest enzymem biorącym udział w powstawaniu 3-hydroksyropiwakainy, głównego metabolitu ropiwakainy. W badaniach *in vivo* podczas jednoczesnego stosowania ropiwakainy i fluwoksaminy (selektywnego, silnego inhibitora enzymu CYP1A2) zaobserwowano zmniejszenie klirensu osoczowego ropiwakainy nawet o 77%. Z tego powodu podczas jednoczesnego przedłużonego stosowania z produktem leczniczym Ropivacaine BioQ silnych inhibitorów enzymu CYP1A2, takich jak fluwoksamina i enoksacyna, istnieje możliwość interakcji z produktem leczniczym Ropivacaine BioQ. Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2 (patrz również punkt 4.4.).

W badaniach *in vivo* zaobserwowano także zmniejszenie klirensu osoczowego ropiwakainy o 15% w czasie równoczesnego stosowania ketokonazolu, silnego selektywnego inhibitora enzymu CYP3A4. Nie jest jednak prawdopodobne, by hamowanie tego izoenzymu miało znaczenie kliniczne.

Ropiwakaina w badaniach *in vitro* wykazuje kompetycyjne hamowanie izoenzymu CYP2D6, lecz nie wydaje się go hamować w stężeniach osiągniętych w osoczu w warunkach klinicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ropiwakainy u kobiet w ciąży. Badania doświadczalne na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3.).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Ropivacaine BioQ w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania ropiwakainy do mleka ludzkiego.

Podczas leczenia lekiem Ropivacaine BioQ należy czasowo przerwać karmienie piersią. W tym czasie mleko należy odciągać i usuwać.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych danych. W zależności od dawki leki miejscowo znieczulające mogą wywierać łagodny wpływ na czynności psychiczne i koordynację ruchową nawet przy braku jawnych objawów toksycznego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy i mogą czasowo zaburzać czynności ruchowe i czujność.

4.8 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Ropivacaine BioQ jest podobny do profilu działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych długo działających leków miejscowo znieczulających z grupy amidów. Działania niepożądane należy odróżnić od fizjologicznych objawów samej blokady nerwów.

Do opisu występowania działań niepożądanych wykorzystano następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje, zawroty głowy, ból głowy
	Niezbyt często	Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, drgawki typu grand mal, napady drgawkowe, uczucie pustki w głowie, parestezje w okolicy ust, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dyzartria, skurcze mięśni, drżenie)*, niedoczulica
	Nieznana	Dyskineza
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia, tachykardia
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca, arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Często	Podwyższona temperatura, dreszcze
	Niezbyt często	Hipotermia

podania		
---------	--	--

* Objawy te występują zazwyczaj na skutek przypadkowego podania donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania leku, patrz punkt 4.9.

Działania niepożądane związane z tą grupą leków

Powikłania neurologiczne

Ze znieczuleniem przewodowym, bez względu na zastosowany lek miejscowo znieczulający, wiązano przypadki neuropatii oraz dysfunkcji rdzenia kręgowego (np. zespołu tętnicy rdzeniowej przedniej, zapalenia pajęczynówki, zespołu ogona końskiego), które w rzadkich przypadkach mogą nie przemijać.

Ostre objawy toksyczności ogólnoustrojowej

Objawy toksyczności ogólnoustrojowej dotyczą przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz układu sercowo-naczyniowego. Objawy takie spowodowane są wysokim stężeniem leku miejscowo znieczulającego we krwi, które może nastąpić na skutek (przypadkowego) podania donaczyniowego, przedawkowania lub wyjątkowo szybkiego wchłaniania z bogato unaczynionych części ciała (patrz również punkt 4.4). Objawy toksyczności ze strony OUN są podobne w przypadku wszystkich leków miejscowo znieczulających z grupy amidów, podczas gdy objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego zależą bardziej od podanej substancji czynnej, zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.

Toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego

Objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności ze strony OUN pojawiają się stopniowo i szybko nasilają. Początkowo obserwuje się takie objawy, jak zaburzenia widzenia i słuchu, drętwienie wokół ust, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, mrowienie i parestezje. Zaburzenia mowy oraz sztywność i skurcze mięśni są bardziej nasilone i mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawów tych nie należy błędnie oceniać jako zachowań neurotycznych. Do kolejnych objawów należą utrata przytomności i drgawki typu grand mal, które mogą trwać od kilku sekund do kilku minut. Podczas drgawek szybko dochodzi do hipoksji i hiperkapni ze względu na zwiększoną aktywność mięśniową, połączonych z zaburzeniami oddychania. W ciężkich przypadkach może dojść nawet do bezdechu. Kwasica oddechowa i metaboliczna nasila i wydłuża działanie toksyczne leków miejscowo znieczulających.

Objawy ustępują po redystrybucji leku miejscowo znieczulającego z OUN oraz w wyniku jego późniejszego metabolizmu i wydalania. Jeśli nie została podana wysoka dawka leku powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko.

Toksyczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego

Objawy toksyczności dotyczące układu sercowo-naczyniowego mają cięższy przebieg. Wysokie ogólnoustrojowe stężenia leków miejscowo znieczulających mogą prowadzić do niedociśnienia, bradykardii, arytmii, a nawet zatrzymania akcji serca. U ochotników dożylny wlew ropiwakainy powodował wystąpienie objawów depresji przewodnictwa i kurczliwości mięśnia serca.

Wystąpienie objawów toksyczności dotyczących układu sercowo-naczyniowego jest zwykle poprzedzone wystąpieniem objawów toksyczności dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, jeśli pacjent nie otrzymuje leków znieczulających ogólnie lub dużych dawek uspokajających substancji czynnych, np. benzodiazepin lub barbituranów.

Leczenie objawów ostrej toksyczności ogólnoustrojowej

Patrz punkt 4.9.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadkowe podanie donaczyniowe leków miejscowo znieczulających może powodować natychmiastowe (w przeciągu kilku sekund do kilku minut) objawy toksyczności ogólnoustrojowej. W przypadku przedawkowania stężenie w osoczu może osiągnąć wartość maksymalną po jednej do dwóch godzin, w zależności od miejsca podania, w związku z czym objawy toksyczności mogą pojawić się później (patrz punkt 4.8).

Leczenie

W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności ogólnoustrojowej należy natychmiast przerwać podawanie leku miejscowo znieczulającego i rozpocząć odpowiednie leczenie objawów ze strony OUN (drgawek, depresji OUN) przez odpowiednie zapewnienie drożności dróg oddechowych i wspomaganie oddychania oraz podanie leków przeciwdrgawkowych.

W przypadku wystąpienia zatrzymania krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Podstawowe znaczenie mają optymalne utlenowanie krwi i wentylacja, a także wspomaganie krążenia i leczenie kwasicy.

W przypadku objawów zapaści sercowo-naczyniowej (niedociśnienie, bradykardii) należy rozważyć właściwe leczenie, obejmujące podanie płynów dożylnych, leków obkurczających naczynia i (lub) środków inotropowych.

W przypadku zatrzymania akcji serca podtrzymanie czynności życiowych pacjenta może się wiązać z przedłużonym postępowaniem resuscytacyjnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki znieczulające miejscowo, amidy, kod ATC: N01BB09

Ropiwakaina jest lekiem miejscowo znieczulającym z grupy długodziałających amidów obejmującym zarówno znieczulenie, jak i analgezyę. Przy dużych dawkach ropiwakaina ma działanie znieczulające w chirurgii, natomiast przy mniejszych dawkach wywołuje blokadę czuciową z ograniczoną i niepogłębiającą się blokadą motoryczną.

Mechanizm działania polega na odwracalnej redukcji przepuszczalności błony komórkowej włókna nerwowego względem jonów sodowych. W rezultacie prędkość depolaryzacji ulega zmniejszeniu, a próg pobudliwości zwiększeniu, co wywołuje miejscową blokadę impulsów nerwowych.

Najbardziej charakterystyczną właściwością ropiwakainy jest jej długi czas działania. Inicjacja znieczulenia i okres skutecznego działania leku miejscowo znieczulającego zależą od miejsca podania leku oraz od dawki, nie są one natomiast zależne od obecności leku zwięzającego naczynia krwionośne (np. adrenaliny [epinefryny]).

Zdrowi ochotnicy, którym podano wlew dożylny ropiwakainy, tolerowali ją dobrze przy małych dawkach, a przy maksymalnej tolerowanej dawce występowały spodziewane objawy toksyczności ze strony OUN. Doświadczenie ze stosowania tego leku w warunkach klinicznych wykazało, że może być bezpiecznie stosowany przy prawidłowym podawaniu zalecanych dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ropiwakaina posiada centrum chiralności i jest dostępna jako czysty S(-)-enancjomer. Bardzo dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Wszystkie metabolity wykazują działanie miejscowo znieczulające, ale w porównaniu z ropiwakainą siła ich działania jest znacznie niższa, a czas działania krótszy.

Stężenie ropiwakainy w osoczu zależy od zastosowanej dawki, drogi podania oraz unaczynienia miejsca wstrzyknięcia. Ropiwakaina charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, a jej stężenie maksymalne (C_{max}) jest proporcjonalne do dawki.

Ropiwakaina wykazuje całkowite dwufazowe wchłanianie z przestrzeni zewnątrzoponowej z okresem półtrwania przebiegającym w dwóch fazach w czasie od 14 min do 4 h u pacjentów dorosłych. Powolne wchłanianie jest czynnikiem zmniejszającym tempo eliminacji ropiwakainy, co wyjaśnia, czemu okres półtrwania w fazie eliminacji wydaje się być dłuższy po podaniu zewnątrzoponowym niż donaczyniowym. Ropiwakaina wykazuje całkowite dwufazowe wchłanianie z przestrzeni zewnątrzoponowej w odcinku ogonowym także u dzieci.

Ropiwakaina charakteryzuje się średnim całkowitym klirensiem osoczym równym 440 ml/min, klirensiem nerkowym na poziomie 1 ml/min, objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą 47 litrów oraz okresem półtrwania w fazie końcowej równym 1,8 h po podaniu dożylnym. Wskaźnik pośredniego usuwania ropiwakainy z wątroby wynosi około 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteiną w osoczu; niezwiązana frakcja w osoczu stanowi około 6%.

Zaobserwowano wzrost całkowitego stężenia w osoczu w trakcie ciągłego wlewu do przestrzeni zewnątrzoponowej lub z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi, co jest związane z pooperacyjnym zwiększeniem stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Wahania stężenia postaci niezwiązanej, tj. aktywnej farmakologicznie, były dużo mniejsze niż całkowitego stężenia w osoczu.

Ropiwakaina charakteryzuje się umiarkowanym lub niskim poziomem wychwytu wątrobowego, jej poziom eliminacji wątrobowej powinien więc zależeć od stężenia postaci niezwiązanej z białkami osocza. Pozabiegowy wzrost stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny zmniejsza frakcję niezwiązaną ropiwakainy ze względu na zwiększone wiązanie z białkami, co obniża całkowity klirens leku i w rezultacie prowadzi do wzrostu całkowitego stężenia ropiwakainy w osoczu, jak zaobserwowano w badaniach u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych. Klirens niezwiązanej ropiwakainy pozostaje niezmieniony, o czym świadczą stabilne stężenia frakcji niezwiązanej w czasie wlewu pooperacyjnego. To właśnie stężenie niezwiązanej ropiwakainy w osoczu jest związane z ogólnoustrojowymi efektami farmakodynamicznymi i toksycznością leku.

Ropiwakaina łatwo przenika do łożyska i szybko osiąga równowagę stężenia niezwiązanej frakcji osocza. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, co skutkuje niższym całkowitym stężeniem w osoczu u płodu w porównaniu ze stężeniem u matki.

Ropiwakaina jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie przez hydroksylowanie związków aromatycznych. Po podaniu dożylnym 86% dawki wydalane jest w moczu, z czego tylko około 1% to substancja czynna w niezmienionej postaci. Głównym metabolitem jest 3-hydroksyropiwakaina, z której 37% jest wydalane w moczu, głównie w postaci sprzężonej. Poziom wydalania z moczem 4-hydroksyropiwakainy, N-dezalkilowanego metabolitu (PPX) oraz metabolitu 4-hydroksydezalkilowanego wynosi 1–3%. Sprzężona i niesprzężona 3-hydroksyropiwakaina wykazuje jedynie śladowe stężenie w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek mają niewielki lub zerowy wpływ na farmakokinetykę ropiwakainy. Klirens nerkowy PPX jest istotnie skorelowany z klirensiem kreatyniny. Brak korelacji między całkowitą ekspozycją, wyrażoną jako AUC, a klirensiem kreatyniny wskazuje, że całkowity klirens PPX obejmuje eliminację pozanerkową w dodatku do wydalania przez nerki. U niektórych pacjentów

z zaburzeniami czynności nerek może występować podwyższona ekspozycja na PPX wynikająca z niskiego klirensu pozanerkowego. Ze względu na obniżone toksyczne działanie PPX na ośrodkowy układ nerkowy w porównaniu z ropiwakainą następstwa kliniczne są uważane za pomijalne przy krótkotrwałym leczeniu. Nie prowadzono badań u pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Brak dowodów z badań *in vivo* na racemizację ropiwakainy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności dawki pojedynczej i wielokrotnej, toksycznego wpływu na reprodukcję, potencjału mutagennego oraz toksyczności miejscowej, poza spodziewanymi zagrożeniami wynikającymi z farmakodynamiki dużych dawek ropiwakainy (np. objawami toksyczności ze strony OUN, w tym drgawkami oraz kardiotoxycznością), nie wykryto innych zagrożeń dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek lub kwas solny do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W roztworach alkalicznych może nastąpić proces strącania się, ponieważ ropiwakaina słabo rozpuszcza się przy $\text{pH} > 6$.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

250 ml roztworu do infuzji.

Pompa infuzyjna Ropivacaine ReadyfusOR to pomarańczowy cylinder z czarnymi nasadkami po obu stronach. Zaprojektowano go tak, by pomieścić przezroczystą butelkę harmonijkową wykonaną z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), zawierającą 250 ml roztworu ropiwakainy chlorowodoru do infuzji. Zamocowany jest do niego na stałe przewód z łącznikiem typu Luer Lock, niezawierający lateksu.

Każde opakowanie zawiera jedną pompę infuzyjną Ropivacaine ReadyfusOR i futerał. Dostępne są także zestawy zawierające dodatkowo jałowy, niezawierający lateksu fenestrowany cewnik do umieszczenia w ranie (o długości 6,5 lub 15 cm).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ropivacaine BioQ nie zawiera substancji konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Roztwór należy sprawdzić wzrokowo przed użyciem. Należy używać go tylko, jeśli jest klarowny i praktycznie wolny od cząstek, a pojemnik nie został uszkodzony.

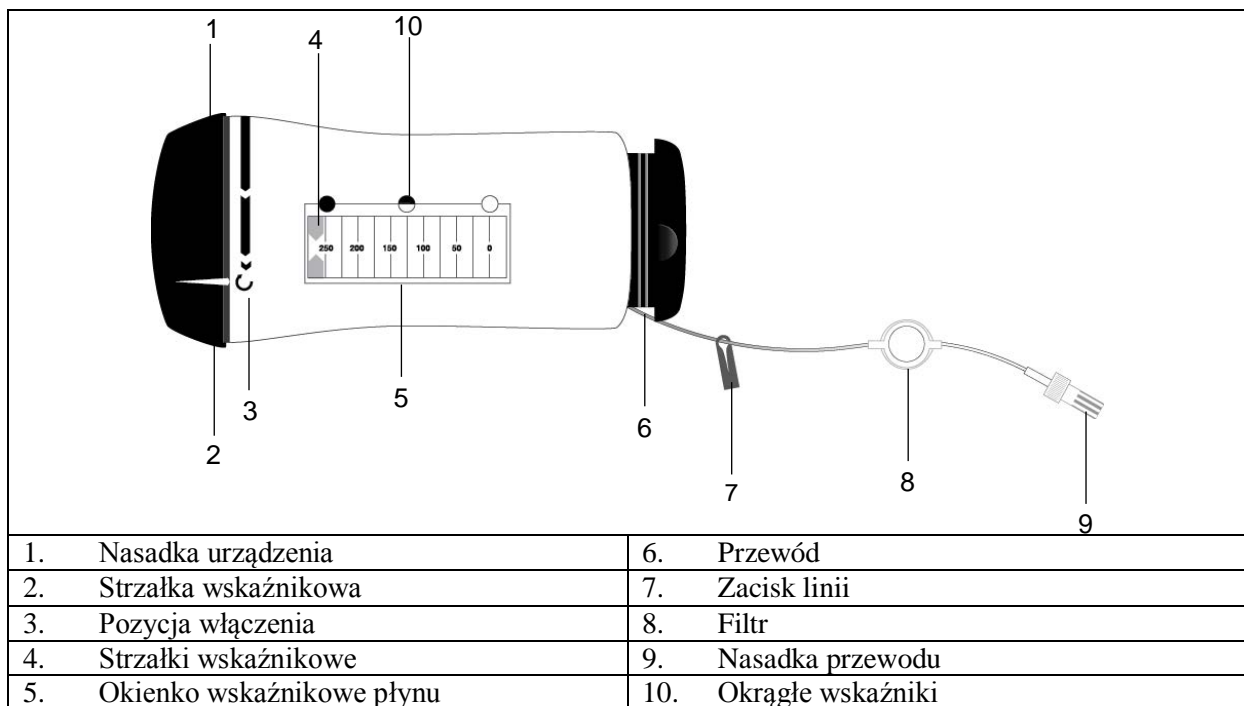
Pompa infuzyjna Ropivacaine ReadyfusOR

Pompa infuzyjna Ropivacaine ReadyfusOR (nazywana dalej „dozownikiem”) to nieelektryczny dozownik leku opracowany z myślą o stosowaniu przyłożkowym.

Dozownik zawiera butelkę harmonijkową zawierającą 250 ml roztworu ropiwakainy chlorowodoru jednowodnego do infuzji. Zamocowany jest do niego na stałe przewód z łącznikiem typu Luer Lock. Przewód z łącznikiem typu Luer Lock i jałowy fenestrowany cewnik (jeśli jest dołączony do zestawu) nie zawierają lateksu.

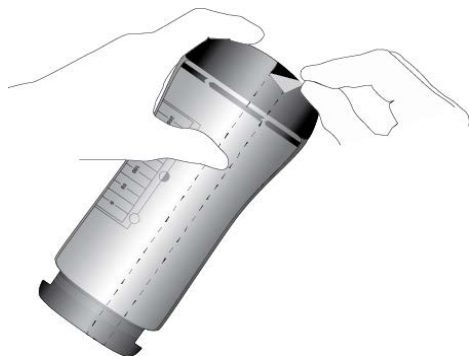
W czasie zabiegu chirurgicznego fenestrowany cewnik należy umieścić w ranie. Cewnik, dołączony do niektórych zestawów (patrz punkt 6.5), powoduje równomierne rozprzodzenie produktu leczniczego Ropivacaine BioQ na długości rany w promieniu 360°.

Dozownik zawiera wskaźnik płynu, który umożliwia ustalenie ilości pozostałego płynu w czasie podawania leku.



Instrukcja użycia

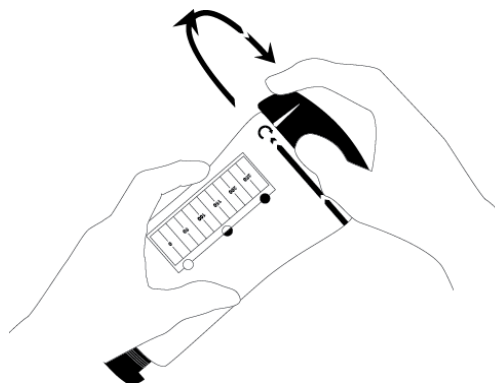
1. Zdjąć z dozownika plombę zabezpieczającą. Jeśli plomba została usunięta lub naruszona, nie należy używać tego dozownika.



2. Rozpocząć podawanie płynu, obracając nasadkę urządzenia (1) zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara do momentu, aż strzałka wskaźnikowa (2) będzie ustawiona równo z pozycją włączenia (3).

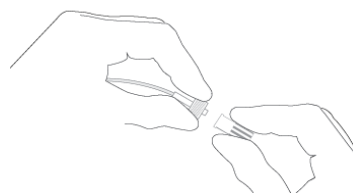
Rozpoczęcie podawania płynu wskazuje pojawienie się zielonych strzałek wskaźnikowych (4) w okienku wskaźnikowym płynu (5).

Uwaga: Możliwe jest wystąpienie niewielkiego skoku wywołanego przez mechanizm aktywujący.

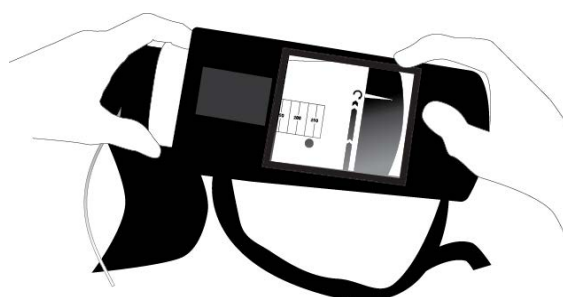


3. Zdjąć nasadkę przewodu (9) i upewnić się, że urządzenie zostało uruchomione, obserwując przepływ płynu przez przewód.

Przepływ płynu widać powyżej filtra (8) w ciągu kilku sekund. Może minąć kilka minut, nim płyn będzie widoczny na końcu przewodu.



4. Podłączyć przewód (6) dozownika do portu pacjenta.
5. Umieścić dozownik w dostarczonym futerale. Futerał można założyć pacjentowi przez ramię lub wokół talii na kształt paska.



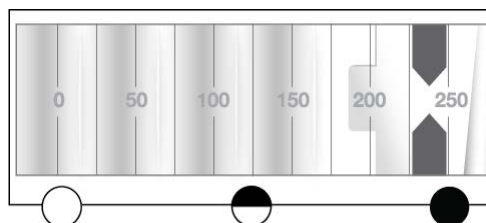


6. Podawanie płynu można obserwować w okienku wskaźnikowym płynu (5) dozownika. Dozownik dostarcza około 5 ml płynu na godzinę.

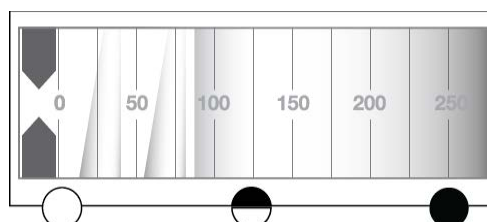
Zielone strzałki wskaźnikowe (4) w okienku wskaźnikowym płynu wskazują objętość płynu pozostałego w dozowniku (w ml).

Poziom płynu można monitorować dzięki okrągłym wskaźnikom (10), przy czym wypełnione koło oznacza pełen dozownik, a pusty w środku okrąg — pusty dozownik.

Należy okresowo monitorować wskaźnik płynu pod kątem nadmiernej szybkości przepływu. Informacje na temat objawów przedawkowania, patrz punkt 4.9.



7. Podanie jest zakończone, gdy opakowanie jednostkowe jest puste, na co wskazuje umiejscowienie zielonych strzałek wskaźnikowych (4) w okienku wskaźnikowym płynu.



8. Po zakończonym podaniu zdjąć dozownik z pacjenta.
9. Po użyciu wyrzucić pusty dozownik, w tym ewentualne resztki niewykorzystanego roztworu.

Ostrzeżenia

- Dozownik jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku. Dozownika nie wolno ponownie używać ani na nowo podłączać.
- Dozownik nie może być sterylizowany w autoklawie. Droga podawania płynu w systemie dozującym została poddana sterylizacji.
- Należy unikać zaginania przewodu, gdyż w przypadku jego zagięcia nie można zagwarantować utrzymania blokady obwodowej nerwu, a ponowne wywołanie blokady wymagałoby powtórnego podania ropiwakainy o stężeniu 7,5 mg/ml (patrz również punkt 4.2).
- Przewodu nie należy ciasno owijać.
- Dozownika nie wolno używać, jeśli dowolna jego część uległa uszkodzeniu lub pęknięciu, lub jeśli port na przewodzie wydaje się złamany, pęknięty bądź uszkodzony w dowolny inny sposób.
- W przypadku nieumyślnego odłączenia dozownika od przewodu w czasie podawania leku należy go ponownie podłączać, gdyż mogłoby to spowodować zakażenie.

- Pacjent nie powinien się kąpać ani brać prysznica z dozownikiem lub w czasie, gdy przewód znajduje się wciąż pod jego skórą, gdyż mogłoby to doprowadzić do zakażenia.
- Pacjent nie powinien naruszać opatrunków rany ani przewodu pod skórą, gdyż mogłoby to doprowadzić do zakażenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioQ Pharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24685

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/04/2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/04/2019