

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropivacaine IWA, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 mg chlorowodorku ropiwakainy, co odpowiada 8,83 mg ropiwakainy.

1 fiolka o objętości 10 ml lub 20 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera ropiwakainę w ilości odpowiadającej 100 mg lub 200 mg chlorowodorku ropiwakainy.

Substancje pomocnicze:

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3,6-5,4 mg potasu wodorotlenku.

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4,5 mg sodu chlorku (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Osmolarność roztworu waha się pomiędzy 0,275–0,304 mOsmol/l a pH wynosi od 4,5 do 5,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chlorowodorek ropiwakainy jest wskazany do:

Znieczulenia w chirurgii:

- Znieczulenie zewnątrzoponowe do zabiegów chirurgicznych, w tym cięcie cesarskie.
- Blokada dużych nerwów obwodowych.
- Blokada miejscowa.

Zwalczania ostrego bólu:

- Ciągły wlew do przestrzeni zewnątrzoponowej lub powtarzane wstrzyknięcia np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego lub porodowego.
- Blokada miejscowa.
- Ciągła blokada nerwów obwodowych poprzez ciągły wlew lub powtarzane wstrzyknięcia, np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego.

Zwalczania ostrego bólu u pacjentów pediatrycznych:
(śródoperacyjnego i pooperacyjnego)

- Zewnątrzoponowa blokada doogonowa u noworodków, niemowląt i dzieci do 12 lat, włącznie.
- Ciągły wlew do przestrzeni zewnątrzoponowej u noworodków, niemowląt i dzieci do 12 lat, włącznie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Chlorowodorek ropiwakainy, roztwór do wstrzyknięć, powinien być stosowany wyłącznie przez lub pod nadzorem specjalistów doświadczonych w wykonywaniu znieczuleń przewodowych.

Ogólnie, znieczulenie chirurgiczne (np. podawanie zewnątrzoponowe) wymaga stosowania większych stężeń (7,5 mg/ml lub 10 mg/ml), a dawkę należy dostosować indywidualnie. W zabiegach chirurgicznych, w których konieczne jest wykonanie całkowitej blokady nerwów ruchowych, zaleca się podanie chlorowodoru ropiwakainy o stężeniu 10 mg/ml. W celu uzyskania zniesienia bólu (np. podanie do przestrzeni zewnątrzoponowej w celu zwalczania ostrego bólu), zaleca się podawanie mniejszych stężeń i dawek.

Jeśli zalecane jest podawanie chlorowodoru ropiwakainy we wlewie, można zastosować produkt Ropivacaine IWA w postaci roztworu do infuzji.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dotyczące dawkowania w najczęściej wykonywanych blokadach. Ilość podana w kolumnie „Dawka” odpowiada spodziewanemu średniemu zakresowi wymaganych dawek. Mogą wystąpić indywidualne różnice początku i czasu trwania działania. Należy stosować najmniejszą dawkę konieczną do uzyskania skutecznej blokady. Dawkowanie należy ustalić na podstawie doświadczenia specjalisty oraz znajomości stanu ogólnego pacjenta.

	Stężenie	Objętość	Dawka	Początek działania	Czas działania
	mg/ml	ml	mg	minuty	godziny
Znieczulenie w chirurgii					
Zewnątrzoponowe z dostępu lędźwiowego, Zabieg chirurgiczny	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10	15–20	150–200	10–20	4–6
Cięcie cesarskie	7,5	15–20	113–150 ⁽¹⁾	10–20	3–5
Zewnątrzoponowe z dostępu piersiowego Do uśmierzania bólu pooperacyjnego	7,5	5–15 (zależy od poziomu podania)	38–113	10–20	n/a ⁽²⁾
Blokada dużych nerwów obwodowych*					
Blokada splotu ramennego	7,5	30–40	225–300 ⁽³⁾	10–25	6–10
Blokada miejscowa (np. blokada małych nerwów lub znieczulenie nasiętkowe)	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6

¹⁾Dawkę początkową około 100 mg (13-14 ml) chlorowodoru ropiwakainy należy podawać przez 3-5 minut. W razie potrzeby można podać dwie dawki dodatkowe, dodatkowo 50 mg łącznie.

²⁾ n/a = nie dotyczy

³⁾ Mogą być podane zalecenia tylko dla znieczulenia splotu barkowego. W przypadku innych blokad dużych nerwów obwodowych mniejsze dawki mogą być wystarczające.

	Stężenie chlorowodorku ropiwakainy	Objętość	Dawka	Początek działania	Czas działania
	mg/ml	ml	mg	minuty	godziny
Zwalczanie ostrego bólu					
Zewnątrżoponowe z dostępu lędźwiowego					
Bolus	2	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Wstrzyknięcia powtarzane (np. znieczulenie podczas porodu)	2	10–15 (minimalny odstęp czasowy – 30 minut)	20–30		
Wlew ciągły podczas porodu	2	6–10 ml/godz.	12–20 mg/ml	n/a ⁽²⁾	n/a ⁽²⁾
Leczenie bólu pooperacyjnego	2	6–14 ml/godz.	12–28 mg/ml	n/a ⁽²⁾	n/a ⁽²⁾
Zewnątrżoponowe z dostępu piersiowego					
Wlew (leczenie bólu pooperacyjnego)	2	6–14 ml/godz.	12–28 mg/ml	n/a ⁽²⁾	n/a ⁽²⁾
Blokady nerwów (np. blokada małych nerwów, znieczulenie nasiekowe)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
Blokada nerwów obwodowych (np. blokada nerwu udowego lub z dojścia pomiędzy mięśniami pochyłymi) Ciągły wlew lub powtarzane wstrzyknięcia (np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego)	2	5–10 ml/godz.	10–20 mg/godz.	n/a	n/a

n/a oznacza: nie dotyczy

Do znieczulenia zewnątrżoponowego w chirurgii stosowano pojedyncze dawki do 250 mg chlorowodorku ropiwakainy i były one dobrze tolerowane.

Nie opisano stosowania stężenia powyżej 7,5 mg/ml ropiwakainy do operacji cięcia cesarskiego.

Podczas długotrwałych blokad, zarówno w postaci ciągłego wlewu czy powtarzanych pojedynczych dawek, należy pamiętać o ryzyku wystąpienia toksycznego stężenia w osoczu lub ryzyku miejscowego uszkodzenia nerwu. Łączna dawka do 675 mg chlorowodorku ropiwakainy podawana w okresie 24 godz. w celu znieczulenia w chirurgii i w leczeniu bólu pooperacyjnego, a także ciągły wlew zewnątrżoponowy podawany z szybkością do 28 mg/godz. przez 72 godziny w okresie pooperacyjnym były dobrze tolerowane przez dorosłych pacjentów. U ograniczonej liczby pacjentów stosowano większe dawki do 800 mg na dobę, w tych przypadkach działania niepożądane występowały stosunkowo rzadko.

Podawanie jednocześnie z opioidami:

W trakcie badań klinicznych, w celu leczenia bólu pooperacyjnego, stosowano wlew zewnątrżoponowy chlorowodorku ropiwakainy w dawce 2 mg/ml w skojarzeniu z fentanyllem

w dawce 1-4 µg/ml, przez 72 godziny. Połączenie chlorowodorku ropiwakainy z fentanylem zapewniało lepsze zwalczanie bólu, ale wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych opioidów. Skojarzenie chlorowodorku ropiwakainy z fentanylem oceniano tylko dla stężenia chlorowodorku ropiwakainy 2 mg/ml.

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzyknięcia w celu uniknięcia podania donaczyniowego. W przypadku konieczności podania dużych dawek zaleca się zastosowanie próbnej dawki 3-5 ml lidokainy (lignokainy) z adrenaliną [lidokaina 2% z adrenaliną 1:200 000]. Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemieszczającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie podpajęczynówkowe na podstawie objawów blokady rdzeniowej.

Chlorowodorek ropiwakainy należy wstrzykiwać powoli lub w dawkach podzielonych, z szybkością 25-50 mg/min, uważnie obserwując przy tym podstawowe czynności życiowe pacjenta i utrzymując z nim kontakt słowny. W przypadku wystąpienia działań toksycznych, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie.

Znieczulenie zewnątrzoponowe można prowadzić maksymalnie przez 3 dni.

Produkt Ropivacaine IWA, roztwór do wstrzykiwań 7,5 mg/ml i 10 mg/ml nie jest wskazany do stosowania u dzieci młodszych niż 12 lat, ponieważ nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorowodorku ropiwakainy w tej grupie pacjentów.

Dzieci w wieku od 0 do 12 lat, włącznie:

Przedstawione w tabeli dawki należy traktować jako wytyczne do stosowania u dzieci. Mogą występować indywidualne różnice.

Można zalecić dawkowanie u dzieci o masie ciała do 25 kg. W przypadku wstrzyknięć do przestrzeni zewnątrzoponowej całkowita objętość nie powinna przekraczać 25 ml. Brak jest dokładnych danych umożliwiających podanie dokładnych zaleceń dotyczących dawki u dzieci o masie ciała większej niż 25 kg. W przypadku dzieci o dużej masie ciała często konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki w oparciu o prawidłową masę ciała. W przypadku poszczególnych technik blokady lub konieczności dostosowania dawki dla indywidualnych pacjentów należy korzystać z danych znajdujących się w podręcznikach anestezjologii.

	Stężenie chlorowodorku ropiwakainy	Objętość	Dawka
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
LECZENIE OSTREGO BÓLU (śród- i pooperacyjne)			
Pojedyncza zewnątrzoponowa blokada ogonowa Blokada poniżej Th12 u dzieci o masie ciała do 25 kg	2,0	1	2
Ciągły wlew zewnątrzoponowy U dzieci o masie ciała do 25 kg			
<i>Od 0 do 6 miesięcy</i> Dawka jednorazowa (bolus) ^a	2,0	0,5–1	1–2
Wlew do 72 godz.	2,0	0,1 ml/kg/godz.	0,2 mg/kg/godz.

<i>Od 6 do 12 miesięcy</i>			
Dawka jednorazowa (bolus) ^a	2,0	0,5–1	1–2
Wlew do 72 godz.	2,0	0,2 ml/kg/godz.	0,4 mg/kg/godz.
<i>Od 1 do 12 lat</i>			
Dawka jednorazowa (bolus) ^b	2,0	1	2
Wlew do 72 godz.	2,0	0,2 ml/kg/godz.	0,4 mg/kg/godz.
^a Dawki w dolnym zakresie dawkowania są zalecane do blokad zewnątrzoponowych w odcinku piersiowym, zaś w zakresie górnym – do blokad zewnątrzoponowych w odcinku lędźwiowym i ogonowym. ^b Zalecane do blokad zewnątrzoponowych w odcinku lędźwiowym. W przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego w odcinku piersiowym dawkę jednorazową należy zmniejszyć.			

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas podawania w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Podczas wstrzykiwania należy uważnie obserwować podstawowe czynności życiowe pacjenta. W przypadku wystąpienia działań toksycznych, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie.

Zaleca się frakcjonowanie wyliczonej dawki leku znieczulającego miejscowo, niezależnie od drogi jego podawania.

Nie udokumentowano stosowania ropiwakainy chlorowodoru u wcześniaków.

Produkt należy obejrzeć przed podaniem. Roztwór można zastosować wyłącznie wtedy, gdy jest przejrzysty i praktycznie brak w nim jakichkolwiek cząstek a opakowanie jest nieuszkodzone.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowoderek ropiwakainy lub na inne leki znieczulające miejscowo z grupy amidów.

Należy także pamiętać o ogólnych przeciwwskazaniach do znieczulenia zewnątrzoponowego lub regionalnego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego.

Odcinkowe znieczulenie dożylne.

Znieczulenie okołoszyjkowe w położnictwie.

Hipowolemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Techniki znieczulenia przewodowego mogą być stosowane w ośrodkach zatrudniających przeszkolony personel i odpowiednio wyposażonych. Dostępne musi być wyposażenie i leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Podczas wykonywania blokad, w których konieczne jest stosowanie dużych dawek leku, przed zabiegiem należy upewnić się, że pacjent jest w dobrym stanie ogólnym i zapewnić dostęp do żyły pacjenta. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien podjąć wszelkie środki ostrożności w celu uniknięcia wstrzyknięcia donaczyniowego (patrz punkt 4.2) oraz powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, układowego działania toksycznego oraz innych powikłań (patrz punkt 4.8 oraz punkt 4.9), takich jak niezamierzone podanie podpajęczynówkowe, które może powodować wysoki blok rdzeniowy z bezdechem i niedociśnieniem. Zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego i blokady splotu ramiennego wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia drgawek. Jest to związane z częstszymi, w przypadku tych blokad, przypadkami niezamierzonego podania donaczyniowego lub szybkiego wchłonięcia dużej ilości leku do krążenia obwodowego.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć podania w miejscu objętym stanem zapalnym.

Blokady dużych nerwów obwodowych

Blokady dużych nerwów obwodowych mogą wymagać podawania dużych objętości środka znieczulającego miejscowo w okolice bogato ukrwione, często w pobliżu dużych naczyń, co zwiększa ryzyko wstrzyknięcia donaczyniowego i (lub) szybkiego wchłonięcia dużej ilości leku do krążenia obwodowego, co może prowadzić do wystąpienia dużych stężeń w osoczu.

Ostra porfiria

Ropivacaine IWA może prawdopodobnie powodować porfirię, dlatego może być stosowany u pacjentów z ostrą porfirią tylko wówczas, gdy brak innej, bezpieczniejszej możliwości znieczulenia. W przypadku podatnych pacjentów należy zachować szczególne środki ostrożności, postępować zgodnie z zasadami opisanymi w podręcznikach i zaleceniami specjalistów w tej dziedzinie.

Blokady w obrębie głowy i szyi

Niektóre techniki znieczulenia miejscowego, tj. wstrzyknięcia w obrębie głowy i szyi, mogą częściej wywoływać ciężkie działania niepożądane, bez względu na zastosowany lek. Należy zachować ostrożność, żeby nie wstrzykiwać leku w obszary zajęte zapaleniem.

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Pacjenci w złym stanie ogólnym z powodu podeszłego wieku lub innych stanów chorobowych, takich, jak częściowy lub całkowity blok przewodzenia w sercu, zaawansowana choroba wątroby lub ciężka niewydolność nerek wymagają specjalnej uwagi, aczkolwiek znieczulenie przewodowe jest często wskazane w tej grupie pacjentów.

Układ krążenia

Należy zachować szczególną ostrożność oraz rozważyć monitorowanie EKG u pacjentów leczonych lekami przeciwyrytmicznymi klasy III (np. amiodaron), ponieważ wpływ tych leków na serce może się sumować.

Istnieją rzadkie doniesienia o nagłym zatrzymaniu krążenia podczas stosowania chlorowodorku ropiwakainy do znieczulenia zewnątrzoponowego lub do blokady nerwów obwodowych, szczególnie w przypadku niezamierzonego podania donaczyniowego u pacjentów w podeszłym wieku lub z towarzyszącą chorobą serca. W niektórych przypadkach resuscytacja była trudna. W przypadku nagłego zatrzymania krążenia, w celu zwiększenia szansy przeżycia pacjenta, może być konieczna przedłużona resuscytacja.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Chlorowodorek ropiwakainy jest metabolizowany w wątrobie i dlatego należy go stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, a odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami mogą wymagać wydłużenia ze względu na spowolnione wydalanie leku. Zazwyczaj nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, w przypadku stosowania pojedynczej dawki lub krótkotrwałego leczenia. Kwasica oraz zmniejszone stężenie białka w osoczu, często obserwowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia układowego działania toksycznego podczas stosowania produktu.

Hipowolemia

Podczas znieczulenia zewnątrzoponowego u pacjentów z hipowolemią, niezależnie od przyczyny, może wystąpić nagłe i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego miejscowo.

Długotrwałe podawanie

Należy unikać długotrwałego podawania chlorowodorku ropiwakainy u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina i enoksacyna, patrz punkt 4.5.

Nadwrażliwość

Należy pamiętać o możliwości wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej z innymi lekami znieczulającymi miejscowo z grupy amidów.

Pacjenci pediatryczni

Noworodki mogą wymagać szczególnej uwagi ze względu na niedojrzałość szlaków metabolicznych. Duże wahania stężenia chlorowodoru ropiwakainy w osoczu obserwowane w trakcie badań klinicznych u noworodków sugerują możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka układowego działania toksycznego w tej grupie wiekowej, szczególnie podczas ciągłego wlewu zewnątrzoponowego. Zalecane dawkowanie u noworodków opiera się na ograniczonych danych klinicznych. W przypadku stosowania chlorowodoru ropiwakainy w tej grupie pacjentów konieczne jest regularne monitorowanie układowego działania toksycznego (np. cech toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy, EKG, SpO₂), jak i neurotoksyczności miejscowej (np. wydłużone ustępowanie działania leku). Ze względu na wolną eliminację leku u noworodków monitorowanie takie należy kontynuować także po zakończeniu infuzji.

Ropivacaine IWA 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań:

Produkt zawiera 2,13–3,2 mg jonów potasu na ml dawki. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów stosujących dietę niskopotasową.

Produkt zawiera maksymalnie 1,77 mg jonów sodu na ml. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów stosujących dietę niskosodową.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek ropiwakainy należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o strukturze chemicznej podobnej do anestetyków z grupy amidów, jak np. niektóre leki przeciwaritmiczne, takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ w tych przypadkach występuje nasilenie działania uszkadzającego narządy. Równoczesne podawanie chlorowodoru ropiwakainy i leków znieczulających ogólnie lub opioidowych środków przeciwbólowych może powodować wzajemne nasilenie działań niepożądanych. Nie przeprowadzono specyficznych badań interakcji chlorowodoru ropiwakainy z lekami przeciwaritmicznymi klasy III (jak np. amiodaron), niemniej należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego połączenia (patrz też punkt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 jest enzymem biorącym udział w tworzeniu 3-hydroksy-ropiwakainy, głównego metabolitu. W badaniach *in vivo* podczas jednoczesnego stosowania z fluwoksaminą, selektywnym, silnym inhibitorem enzymu CYP1A2, zaobserwowano zmniejszenie klirensu chlorowodoru ropiwakainy o 77%. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji podczas jednoczesnego długotrwałego stosowania chlorowodoru ropiwakainy i silnych inhibitorów enzymu CYP1A2, takich jak fluwoksamina i enoksacyna. Nie należy długo podawać chlorowodoru ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2, patrz punkt 4.4.

W badaniach *in vivo* zaobserwowano również zmniejszenie klirensu chlorowodoru ropiwakainy o 15% podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu, wybiórczego i silnego inhibitora enzymu CYP3A4. Jednakże, wydaje się, że zahamowanie tego izoenzymu nie ma znaczenia klinicznego.

W badaniach *in vivo* chlorowodorek ropiwakainy wykazuje konkurencyjne hamowanie izoenzymu CYP2D6, ale wydaje się, że w stężeniach osiąganych w surowicy nie ma to znaczenia klinicznego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania chlorowodoru ropiwakainy w czasie ciąży, z wyjątkiem zastosowania w znieczuleniu zewnątrzoponowym w położnictwie. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Laktacja

Brak jest dostępnych danych dotyczących wydzielania chlorowodorku ropiwakainy do mleka u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

W zależności od dawki, leki znieczulające miejscowo mogą wywierać łagodny wpływ na czynności psychiczne i koordynację ruchową, nawet jeśli brak jawnych objawów toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy i mogą powodować zaburzenia czynności psychomotorycznych.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

Profil działań niepożądanych chlorowodorku ropiwakainy jest podobny do stwierdzanego w przypadku stosowania innych długo działających leków znieczulających miejscowo z grupy amidów. Działania niepożądane należy odróżnić od fizjologicznych objawów blokady nerwów, np. nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii w następstwie znieczulenia rdzeniowego/zewnątrzoponowego.

Odsetek pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych, różni się w zależności od drogi podania chlorowodorku ropiwakainy. Układowe i ogólne działania niepożądane chlorowodorku ropiwakainy występują zazwyczaj na skutek podania zbyt dużych dawek, szybkiego wchłaniania lub przypadkowego podania donaczyniowego. Najczęściej odnotowane działania niepożądane, jak nudności i spadek ciśnienia tętniczego, występują często podczas znieczulenia i zabiegu chirurgicznego i zazwyczaj nie ma możliwości odróżnienia, czy są one spowodowane stanem klinicznym pacjenta, czy są reakcją na lek lub skutkiem blokady.

Tabela działań niepożądanych

Bardzo często ($\geq 1/10$)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Rzadko</i> Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i> Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> Parestezje, zawroty głowy, ból głowy <i>Niezbyt często</i> Drgawki ^a , napad padaczkowy <i>grand mal</i> ^a , zawroty głowy ^a , parestezje wokół ust ^a , drętwienie języka ^a , dyzartria ^a , drżenia mięśniowe ^a , drżenie ^a , niedoczulica

Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często</i> Zaburzenia widzenia ^a
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i> Przeczulica słuchowa ^a , szum uszny ^a
Zaburzenia serca	<i>Często</i> Bradykardia, tachykardia <i>Rzadko</i> Nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Bardzo często</i> Niedociśnienie <i>Często</i> Niedociśnienie (dzieci), Nadciśnienie <i>Niezbyt często</i> Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często</i> Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często</i> Nudności, wymioty (dzieci) <i>Często</i> Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Rzadko</i> Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> Ból pleców, sztywność
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Często</i> Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i> Zwiększenie temperatury <i>Niezbyt często</i> Hipotermia

^a Objawy te pojawiają się zwykle na skutek przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania (patrz punkt 4.9).

Działania niepożądane związane z klasą leku

Powikłania neurologiczne

Neuropatia oraz dysfunkcja rdzenia kręgowego (np. zespół tętnicy rdzeniowej przedniej, zapalenie pajęczynówki, zespół ogona końskiego), które w rzadkich przypadkach mogą nie przemijać, są związane ze znieczuleniem przewodowym bez względu na zastosowany lek znieczulający.

Całkowita blokada rdzeniowa

Całkowita blokada rdzeniowa może wystąpić na skutek niezamierzonego podania do przestrzeni podpajęczynówkowej dawki przeznaczonej do podania zewnątrzoponowego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Ostre objawy układowego działania toksycznego

Ogólnoustrojowe objawy działania toksycznego dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego oraz układu krążenia. Objawy te są spowodowane przez duże stężenie leku znieczulającego miejscowo, które może wystąpić na skutek (przypadkowego) podania donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania z okolic o bogatym unaczynieniu, patrz punkt 4.4. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego są podobne dla wszystkich leków znieczulających miejscowo z grupy amidów, podczas gdy objawy ze strony serca zależą w większym stopniu od rodzaju użytego leku, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym.

Przypadkowe podanie donaczyniowe leków znieczulających miejscowo może powodować wystąpienie natychmiastowych objawów działania toksycznego. W przypadku przedawkowania maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić dopiero po jednej do dwóch godzin od podania, zależnie od miejsca wstrzyknięcia, w związku z tym objawy działania toksycznego mogą wystąpić z opóźnieniem.

U dzieci wczesne objawy działania toksycznego po podaniu leków znieczulających miejscowo mogą być trudne do wykrycia, ponieważ dzieci mogą nie być w stanie wyrazić ich słownie (patrz punkt 4.4).

Ośrodkowy układ nerwowy

Objawy podmiotowe i przedmiotowe działania toksycznego ze strony ośrodkowego układu nerwowego nasilają się stopniowo. Początkowo obserwuje się objawy takie, jak zaburzenia widzenia i słuchu, drętwienie wokół ust, zawroty głowy, zamroczenie, mrowienia i parestezje. Poważniejsze objawy to zaburzenia mowy oraz sztywność i skurcze mięśni, które mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawy te należy zawsze różnicować z zachowaniami neurotycznymi. 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 hiperkapnii ze względu na zwiększoną aktywność mięśniową oraz zaburzenia oddychania. W ciężkich przypadkach może dojść nawet do zatrzymania oddechu. Kwasica metaboliczna i oddechowa nasila działanie toksyczne i zwiększa ilość objawów uszkodzenia powodowanych przez leki znieczulające miejscowo.

Objawy ustępują po redystrybucji leku z ośrodkowego układu nerwowego oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko, jeśli nie zostały podane bardzo duże dawki leku.

Działanie toksyczne na układ krążenia

Objawy działania toksycznego dotyczące układu krążenia mają cięższy przebieg. Duże układowe stężenia leków znieczulających miejscowo mogą prowadzić do nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego, bradykardii, zaburzeń rytmu a nawet zatrzymania czynności serca. U badanych ochotników, dożylny wlew chlorowodorku ropiwakainy powodował wystąpienie objawów zaburzenia przewodnictwa i kurczliwości mięśnia serca. Wystąpienie objawów działania toksycznego dotyczących układu krążenia jest zwykle poprzedzone wystąpieniem objawów działania toksycznego dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, jeśli pacjent nie otrzymuje leków znieczulających ogólnie lub dużych dawek leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub barbiturany.

Leczenie ostrego zespołu toksycznego:

Niezwłocznie dostępne musi być wyposażenie i leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku znieczulającego miejscowo.

W przypadku drgawek konieczne jest specyficzne leczenie. Celem tego leczenia jest zapewnienie prawidłowego utlenowania krwi, przerwanie napadu drgawek, utrzymanie prawidłowej czynności układu krążenia. Należy podać tlen i zastosować metody oddechu wspomaganego (w razie konieczności - ambu). Jeżeli drgawki nie ustąpią samoistnie w czasie 15–20 sekund, należy podać dożylnie lek przeciwdrgawkowy. Tiopental sodu w dawce 1–3 mg/kg mc. podany dożylnie powoduje szybkie ustąpienie drgawek. Można również zastosować dożylnie diazepam w dawce 0,1 mg/kg, chociaż jego działanie występuje później. Szybko i skutecznie działa także suksametonium, ale po jego zastosowaniu pacjenta należy intubować dotchawiczo i zastosować oddychanie kontrolowane.

W przypadku objawów zapaści krążeniowej (nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardia), należy podać efedrynę w dawce 5–10 mg dożylnie, a w razie konieczności dawkę powtórzyć po 2–3 minutach. U dzieci stosuje się efedrynę w dawkach zależnych od wieku i masy ciała.

W przypadku zatrzymania krążenia, należy natychmiast wdrożyć pełne postępowanie resuscytacyjne uwzględniające optymalne utlenowanie krwi i wentylację oraz podtrzymanie czynności serca, a także przeciwdziałanie kwasicy.

W przypadku nagłego zatrzymania krążenia, w celu zwiększenia szansy przeżycia pacjenta, może być konieczna przedłużona resuscytacja.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające miejscowo, amidy, kod ATC: N01B B09

Chlorowodorek ropiwakainy jest długo działającym lekiem znieczulającym miejscowo z grupy amidów, posiadającym zarówno działanie znieczulające, jak i przeciwbólowe. Duże dawki leku powodują znieczulenie chirurgiczne, natomiast małe blokadę czuciową (analgezję) z ograniczoną blokadą ruchową.

Mechanizm działania polega na odwracalnym zmniejszeniu przepuszczalności błony komórkowej aksonu dla jonów sodowych. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia szybkości depolaryzacji oraz podwyższenia progu pobudliwości, co powoduje miejscową blokadę przewodnictwa impulsów nerwowych.

Najbardziej charakterystyczną cechą chlorowodoru ropiwakainy jest długi czas działania. Wystąpienie oraz czas skutecznego działania leku znieczulającego miejscowo zależą od miejsca podania, przy czym jednoczesne podanie leku kurczącego naczynia (np. adrenaliny) nie wpływa na te parametry. Szczegóły dotyczące początku i czasu działania, patrz tabela w punkcie dawkowanie i sposób podawania.

Po podaniu dożylnego wlewu chlorowodoru ropiwakainy w małych dawkach zdrowym ochotnikom obserwowano dobrą tolerancję, a w maksymalnej tolerowanej dawce występowały u nich zgodne z przewidywaniami objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne ze stosowaniem tego leku wskazuje na dobry margines bezpieczeństwa, gdy stosuje się go w odpowiedni sposób i w zalecanych dawkach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowodorek ropiwakainy ma centrum chiralności i jest dostępny w postaci czystego S-(-)-enancjomeru. Charakteryzuje się wysoką rozpuszczalnością w lipidach. Wszystkie metabolity wykazują aktywność znieczulającą miejscowo, ale o mniejszej sile i krótszym czasie działania niż chlorowodorek ropiwakainy.

Stężenie chlorowodoru ropiwakainy w osoczu zależy od dawki, drogi podania i unaczynienia w miejscu podania. Farmakokinetyka chlorowodoru ropiwakainy jest liniowa, a maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) jest proporcjonalne do dawki.

U dorosłych chlorowodorek ropiwakainy wykazuje całkowitą i dwufazową absorpcję z przestrzeni zewnątrzoponowej, a okresy półtrwania w obu fazach wynoszą około 14 min i 4 godz. Powolne wchłanianie jest czynnikiem zmniejszającym szybkość wydalania chlorowodoru ropiwakainy, co wyjaśnia dlaczego rzeczywisty okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy po podaniu zewnątrzoponowym niż po podaniu dożylnym. Ropiwakainy chlorowodorek wykazuje także dwufazową absorpcję z przestrzeni zewnątrzoponowej w odcinku krzyżowym oraz u dzieci.

Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens osoczowy chlorowodoru ropiwakainy wynosi około 440 ml/min, klirens nerkowy 1 ml/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 47 l a końcowy okres półtrwania 1,8 godz.. Średni współczynnik ekstrakcji wątrobowej (tj. zdolność wątroby do

wychwytywania i biotransformacji leku) chlorowodoru ropiwakainy wynosi 0,4. Chlorowodorek ropiwakainy wiąże się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteina (ang. *α_1 -acid glycoprotein – AAG*), frakcja nie związana stanowi około 6%.

Podczas stałego wlewu zewnątrzoponowego lub infuzji z dojścia pomiędzy mięśniami pochyłymi obserwuje się zwiększenie całkowitego stężenia w surowicy, co wiąże się z pooperacyjnym zwiększeniem stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Wahania stężenia niezwiązanej, tzn. farmakologicznie czynnej frakcji leku są o wiele mniejsze niż wahania całkowitego stężenia leku we krwi.

Ponieważ chlorowodorek ropiwakainy posiada średni do małego współczynnik ekstrakcji wątrobowej, szybkość jego eliminacji powinna zależeć od stężenia części niezwiązanej w osoczu. Pooperacyjne zwiększenie stężenia AAG zmniejsza stężenie frakcji niezwiązanej na skutek zwiększonego wiązania z białkiem, co prowadzi do zmniejszenia całkowitego klirensu i do zwiększenia całkowitego stężenia w osoczu, co wykazano w badaniach u dzieci i u osób dorosłych. Klirens niezwiązane chlorowodoru ropiwakainy nie zmienia się, czego dowodem jest stabilne stężenie frakcji niezwiązanej w trakcie wlewu pooperacyjnego. Stężenie frakcji niezwiązanej w osoczu ma związek z układowymi działaniami farmakodynamicznymi i toksycznością.

Chlorowodorek ropiwakainy łatwo przenika przez łożysko i szybko osiąga stan równowagi frakcji niezwiązanej. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, co powoduje również mniejsze całkowite stężenie we krwi płodu niż we krwi matki.

Chlorowodorek ropiwakainy jest w dużym stopniu metabolizowany, głównie na drodze hydroksylacji pierścieni aromatycznych. Po podaniu dożylnym, 86% podanej dawki ulega wydaleniu przez nerki, z czego jedynie 1% przypada na nie zmienioną postać leku. Głównym metabolitem jest 3-hydroksy-ropiwakaina, której około 37% jest wydalone przez nerki, głównie w postaci sprzężonej. Około 1 do 3% metabolitów wydalanych w moczu przypada na 4-hydroksy-ropiwakainę, oraz metabolity N-dealkilowane (PPX) i 4-hydroksydealkilowane. Stężenia sprzężonej i niesprzężonej 3-hydroksy-ropiwakainy we krwi są na granicy wykrywalności.

Podobny skład metabolitów obserwowano u dzieci powyżej jednego roku życia. Nie ma dowodów na występowanie *in vivo* procesu racemizacji chlorowodoru ropiwakainy.

Dzieci

Właściwości farmakokinetyczne chlorowodoru ropiwakainy zostały scharakteryzowane na podstawie analizy danych ze zbiorczej populacji 192 dzieci w wieku od 0 do 12 lat. Klirens chlorowodoru ropiwakainy niezwiązane i metabolitu N-dealkilowego (PPX) oraz objętość dystrybucji niezwiązane chlorowodoru ropiwakainy są zależne od masy ciała oraz wieku, aż do osiągnięcia dojrzałości funkcji wątroby, a od tego momentu głównie od masy ciała. Wydaje się, że dojrzewanie funkcji klirensu niezwiązane chlorowodoru ropiwakainy zostaje zakończone do wieku 3 lat, klirensu PPX – do pierwszego roku życia, objętość dystrybucji niezwiązane ropiwakainy chlorowodoru - do wieku 2 lat. Objętość dystrybucji PPX zależy tylko od masy ciała. Ponieważ PPX ma dłuższy okres półtrwania i mniejszy klirens, może dojść do akumulacji tej formy podczas infuzji zewnątrzoponowej.

Klirens niewiązanego chlorowodoru ropiwakainy (Cl_u) u dzieci powyżej 6 miesiąca życia osiągał te same wartości, jak u dorosłych. Dane podane w tabeli dotyczą całkowitego klirensu chlorowodoru ropiwakainy (Cl) bez pooperacyjnego zwiększenia stężenia AAG.

Szacunkowa charakterystyka farmakokinetyczna na podstawie analizy zbiorczej grupy pediatrycznej

Grupa wiekowa	BW ^a	Clu ^b	Vu ^c	CL ^d	t _{1/2} ^e	t _{1/2ppx} ^f
	kg	(l/godz./kg)	(l/kg)	(l/godz./kg)	(godz.)	(godz.)
noworodki	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 miesiąc	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 miesięcy	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 rok	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 lata	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 lat	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Mediana masy ciała dla danych grup wiekowych zgodnie z podanymi przez WHO

^b Klirens niezwiązanego chlorowodorku ropiwakainy

^c Objętość dystrybucji niezwiązanego chlorowodorku ropiwakainy

^d Całkowity klirens chlorowodorku ropiwakainy

^e Końcowy okres półtrwania chlorowodorku ropiwakainy

^f Końcowy okres półtrwania PPX

Symulowane średnie maksymalne stężenie postaci niezwiązanej w osoczu (Cu_{max}) po pojedynczym zastosowaniu blokady ogonowej wykazywało tendencję do większych wartości u noworodków, a czas do osiągnięcia Cu_{max} (t_{max}) skracał się wraz z wiekiem. Symulowane średnie stężenia frakcji niezwiązanej w osoczu pod koniec 72-godzinnej ciągłej infuzji zewnątrzoponowej z zalecaną szybkością były również większe u noworodków w porównaniu do niemowląt i starszych dzieci (patrz punkt 4.4).

Symulowane średnie i zakres obserwowanej postaci niezwiązanej Cu_{max} po pojedynczym zastosowaniu blokady ogonowej

Grupa wiekowa	Dawka	Cu _{max} ^a	t _{max} ^b	Cu _{max} ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(godz.)	(mg/l)
0-1 miesięcy	2,00	0,0582	2,00	0,05–0,08 (n=5)
1-6 miesięcy	2,00	0,0375	1,50	0,02–0,09 (n=18)
6-12 miesięcy	2,00	0,0283	1,00	0,01–0,05 (n=9)
1-10 lat	2,00	0,0221	0,50	0,01–0,05 (n=60)

^a Maksymalne stężenie postaci niezwiązanej w osoczu

^b Czas do maksymalnego stężenia postaci niezwiązanej w osoczu

^c Obserwowane i normalizowane dawką maksymalne stężenie postaci niezwiązanej w osoczu

W wieku 6 miesięcy, w punkcie granicznym zmiany dawki zalecanej do ciągłej infuzji zewnątrzoponowej, klirens niezwiązanego chlorowodorku ropiwakainy osiągnął 34%, a niezwiązanego PPX 71% wartości dojrzałej. Ekspozycja układowa jest wyższa u noworodków i nieco wyższa u dzieci w przedziale od 1 do 6 miesięcy, w porównaniu ze starszymi dziećmi, co związane jest z niedojrzałością funkcji wątroby. Jednakże, jest to częściowo rekompensowane zmniejszoną o 50% zalecaną dawką do ciągłej infuzji zewnątrzoponowej u dzieci poniżej 6 miesiąca życia.

Symulacje sum stężenia niezwiązanego chlorowodorku ropiwakainy oraz PPX w osoczu na podstawie właściwości farmakokinetycznych oraz analizy wariancji w populacji, wskazują, że przy pojedynczej blokadzie ogonowej zalecaną dawkę należy zwiększyć o współczynnik 2,7 w najmłodszej grupie, a w grupie 1–10 lat - o współczynnik 7,4, tak aby górny zakres 90% przedziału ufności oszacowania

osiągnął próg układowego działania toksycznego. Współczynniki dla ciągłej infuzji zewnątrzoponowej wynoszą, odpowiednio, 1,8 i 3,8.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza takim, którego można spodziewać się na podstawie farmakodynamicznego działania dużych dawek ropiwakainy (jak np. objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki i toksyczny wpływ na serce).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny
Potasu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wykonywano badań dotyczących zgodności z innymi roztworami, poza podanymi w punkcie 6.6. Produktu nie należy mieszać z innymi roztworami poza wymienionymi w punkcie 6.6. Alkaliczacja roztworu może prowadzić do wytrącenia leku, ponieważ chlorowodorek ropiwakainy rozpuszcza się słabo w pH > 6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

W badaniach wykazano, że roztwór jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 24 h w temperaturze 2–8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty, natychmiast użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu, zazwyczaj produkt może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że otwarcie nastąpiło w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

W przypadku mieszaniny, patrz punkt 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie zamrażać.
Warunki przechowywania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Półprzezroczyste fiolki z polipropylenu o pojemności 10 ml, zamknięte gumowym korkiem (z gumy bromobutyłowej) i aluminiowym uszczelnieniem, w opakowaniach zawierających 5 i 10 fiolek.

Półprzezroczyste fiolki z polipropylenu o pojemności 20 ml, zamknięte gumowym korkiem (z gumy bromobutyłowej) i aluminiowym uszczelnieniem, w opakowaniach zawierających 5 i 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Ropivacaine IWA nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Nie wolno poddawać ponownemu wyjałowieniu nienaruszonych opakowań. Jeżeli konieczne jest zachowanie jałowości, należy wykorzystać opakowanie blistrowe.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IWA Consulting Aps.
Ølby Center 7,1.
4600 Køge
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17609

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 16.12.2010r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 16.12.2010r.