

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań:

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg bezwodnego chlorowodorku ropiwakainy (w postaci jednowodnego chlorowodorku ropiwakainy).

Każda fiolka o objętości 10 ml lub 20 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera odpowiednio 20 mg lub 40 mg bezwodnego chlorowodorku ropiwakainy (w postaci jednowodnego chlorowodorku ropiwakainy).

Substancje pomocnicze:

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,15 mmol (3,38 mg) sodu.

10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1,5 mmol (33,8 mg) sodu.

20 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3 mmol (67,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

pH: od 4,0 do 6,0.

Stężenie osmolowe: 210 - 355 mOsmol/l

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań jest wskazany do:

Zwalczania ostrego bólu:

1. Powtarzane wstrzyknięcia w zwalczaniu bólu pooperacyjnego lub porodowego.
2. Blokada miejscowa.
3. Ciągła blokada nerwów obwodowych poprzez powtarzane wstrzyknięcia, np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego.

Zwalczania ostrego bólu u pacjentów pediatrycznych (śród- i pooperacyjnego):

1. Znieczulenie nadoponowe ogona końskiego u noworodków, niemowląt i dzieci do 12 lat, włącznie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ropiwakaina powinna być stosowana wyłącznie przez lub pod nadzorem specjalistów doświadczonych w wykonywaniu znieczuleń przewodowych.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dotyczące dawkowania w najczęściej wykonywanych blokadach. Należy stosować najmniejszą dawkę konieczną do uzyskania skutecznej blokady. Dawkowanie należy ustalić na podstawie doświadczenia specjalisty oraz znajomości stanu ogólnego pacjenta.

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka mg	Początek działania minuty	Czas działania godziny
Zwalczanie ostrego bólu					
Podawanie zewnątrzoponowe z dostępu lędźwiowego					
Bolus	2	10–20	20–40	10–15	0,5-1,5
Wstrzyknięcia powtarzane (top up) (np. znieczulenie podczas porodu)	2	10–15 (minimalny odstęp czasowy – 30 minut)	20–30		
Blokady nerwów					
Blokady nerwów (np. blokada małych nerwów, znieczulenie nasiętkowe)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
Blokada nerwów obwodowych (np. blokada nerwu udowego lub z dojścia pomiędzy mięśniami pochyłymi)					
Powtarzane wstrzyknięcia (np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego)	2	5–10 ml/godz.	10–20 mg/godz.	nie dotyczy	nie dotyczy

Dawki podane w tabeli są uważane za niezbędne w celu uzyskania skutecznej blokady i należy je przyjąć jako wytyczne dawkowania u dorosłych. Występują indywidualne różnice początku działania oraz czasu trwania blokady. Dane podane w kolumnie „Dawka” odzwierciedlają zakres koniecznej dawki. W przypadku leczenia ostrego bólu, określając odpowiednią objętość należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki, które mogą wpływać na specyficzną technikę blokady oraz zapotrzebowanie indywidualnego pacjenta. Na ogół, znieczulenie chirurgiczne (np. podanie zewnątrzoponowe, gdzie jest wymagany całkowity blok motoryczny) wymaga podania większego stężenia (np. 10 mg/ml lub 7,5 mg/ml) i większej dawki produktu leczniczego. Do osiągnięcia analgezji (np. znieczulenie zewnątrzoponowe do leczenia bólu), zaleca się podawanie mniejszych stężeń i mniejszych dawek.

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 1:200 000. Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemieszczającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie podpajęczynówkowe na podstawie objawów blokady rdzeniowej.

Aspirację należy wykonywać przed oraz podczas podawania głównej dawki, którą należy podawać 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.

W trakcie badań klinicznych, w celu leczenia bólu pooperacyjnego, stosowano wlew zewnątrzoponowy chlorowodoru ropiwakainy w dawce 2 mg/ml osobno albo w skojarzeniu z fentanylem w dawce 1–4 µg/ml, przez 72 godziny. Połączenie chlorowodoru ropiwakainy z fentanylem zapewniało lepsze zwalczanie bólu, ale wiązało się z wystąpieniem działań niepożądanych opioidów. Skojarzenie chlorowodoru ropiwakainy z fentanylem oceniano tylko dla stężenia chlorowodoru ropiwakainy 2 mg/ml.

Dzieci w wieku od 0 do 12 lat, włącznie

	Stężenie chlorowodoru ropiwakainy mg/ml	Objętość ml/kg mc.	Dawka mg/kg mc.
LECZENIE OSTREGO BÓLU (śród- i pooperacyjne)			
Pojedyncza zewnątrzoponowa blokada ogona końskiego Blokada poniżej Th12 u dzieci o masie ciała do 25 kg	2,0	1	2

Przedstawioną w tabeli dawkę należy traktować jako wytyczne do stosowania u dzieci. Mogą występować indywidualne różnice. W przypadku dzieci o dużej masie ciała często konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki w oparciu o prawidłową masę ciała. W przypadku pojedynczej blokady zewnątrzoponowej ogona końskiego, całkowita objętość nie powinna przekraczać 25 ml. W przypadku poszczególnych technik blokady lub konieczności dostosowania dawki dla indywidualnych pacjentów należy korzystać z danych znajdujących się w podręcznikach.

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.

Pojedyncze zewnątrzoponowe wstrzyknięcie podczas blokady ogona końskiego ropiwakainy w stężeniu 2 mg/ml powoduje u większości pacjentów wystąpienie wystarczającego znieczulenia pooperacyjnego poniżej odcinka Th12, jeśli podano dawkę 2 mg/kg i objętość 1 ml/kg mc. Objętość iniekcji do blokady zewnątrzoponowej ogona końskiego można dostosować w celu osiągnięcia zróżnicowania zakresu bloku czuciowego, tak jak jest to zalecane w podręcznikach. U dzieci w wieku powyżej 4 lat badano dawki do 3 mg/kg mc. ropiwakainy w stężeniu 3 mg/ml. Jednakże, takie stężenie jest powiązane z częstszym występowaniem bloku motorycznego.

Niezależnie od drogi podawania, zaleca się frakcjonowanie wyliczonej dawki leku miejscowo znieczulającego.

Nie udokumentowano stosowania ropiwakainy chlorowodoru u wcześniaków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowodorek ropiwakainy, inne leki znieczulające miejscowo z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Odcinkowe znieczulenie dożylnie.

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 i 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 tętniczym. 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.

Układ krążenia

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

Istnieją rzadkie doniesienia o nagłym zatrzymaniu krążenia podczas stosowania chlorowodoru 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.

Blokady w obrębie głowy i szyi

Niektóre techniki znieczulenia miejscowego, takie jak wstrzyknięcia w obrębie głowy i szyi, mogą częściej wywoływać ciężkie działania niepożądane, bez względu na zastosowany lek znieczulający miejscowo.

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.

Nadwrażliwość

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

Hipowolemia

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

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Ropivakaina jest metabolizowana w wątrobie i dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Może być konieczne zmniejszenie dawek powtarzanych 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 leczniczego.

Ostra porfiria

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, roztwór do wstrzykiwań, 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.

Długotrwałe podawanie

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

Jeśli stosowana jest długotrwała blokada, należy wziąć pod uwagę ryzyko uzyskania toksycznego stężenia leku w osoczu lub indukcji miejscowego uszkodzenia nerwów. Skumulowane dawki ropivakainy do 675 mg stosowane do zabiegów chirurgicznych oraz analgezji pooperacyjnej przez 24 godziny były dobrze tolerowane u osób dorosłych, podobnie jak ciągła infuzja do przestrzeni zewnątrzoponowej w okresie pooperacyjnym z szybkością do 28 mg/godz. przez 72 godziny. U ograniczonej liczby pacjentów podawano większe dawki, do 800 mg na dobę, a działania niepożądane występowały względnie rzadko.

W przypadku długotrwałej blokady nerwów obwodowych wykonywanej techniką powtarzanych wstrzyknięć, należy wziąć pod uwagę ryzyko osiągnięcia toksycznego stężenia w osoczu lub miejscowego uszkodzenia nerwów. Podczas badań klinicznych, przed zabiegiem operacyjnym wykonano blokadę nerwu udowego, podając 300 mg chlorowodorku ropivakainy o stężeniu 7,5 mg/ml oraz blokadę z dościa pomiędzy mięśniami pochyłymi, podając 225 mg chlorowodorku ropivakainy o stężeniu 7,5 mg/ml. Następnie znieczulenie było podtrzymywane chlorowodorkiem ropivakainy o stężeniu 2 mg/ml. Stosowana szybkość infuzji lub powtarzane wstrzyknięcia odpowiadające dawce 10–20 mg na godzinę przez 48 godzin zapewniły właściwą analgezję i były dobrze tolerowane.

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań:

Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 3,38 mg sodu na ml. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Dzieci i młodzież

Noworodki mogą wymagać szczególnej uwagi ze względu na niedojrzałość szlaków metabolicznych. Duże wahania stężenia chlorowodorku ropivakainy w osoczu obserwowane w trakcie badań klinicznych u noworodków wskazują na 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 chlorowodorku ropivakainy 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 bierze 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 osocznego ropiwakainy o 77%. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji podczas jednoczesnego długotrwałego stosowania chlorowodoru ropiwakainy i silnych inhibitorów CYP1A2, takich jak fluwoksamina i enoksacyna. Nie należy długo podawać chlorowodoru ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami CYP1A2, patrz punkt 4.4.

W badaniach *in vivo*, klirens ropiwakainy był zmniejszony 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 vitro* ropiwakaina wykazuje kompetycyjne hamowanie CYP2D6, ale wydaje się, że w stężeniach osiągniętych w surowicy w warunkach klinicznych nie dochodzi do zahamowania tego izoenzymu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących wydzielania ropiwakainy do mleka u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

Profil działań niepożądanych chlorowodoru 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 zewnątrzoponowego.

Odsetek pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych, różni się w zależności od drogi podania chlorowodoru ropiwakainy. Układowe i umiejscowione działania niepożądane chlorowodoru 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

W obrębie każdej grupy o określonej kategorii częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia psychiczne			Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, parestezje, zawroty głowy,	Objawy działania toksycznego na OUN (drgawki, napad padaczkowy <i>grand mal</i> , uczucie zawrotu głowy, parestezje wokół ust, drętwienie języka, przeczulica słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dyzartria, drżenia mięśni, drżenie)*, niedoczulica	
Zaburzenia serca		Bradykardia, tachykardia		Zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ^a	Nadciśnienie	Omdlenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty ^b		

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Podwyższenie temperatury, sztywność, ból pleców	Hipotermia	Reakcje alergiczne (anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka)

^a Niedociśnienie występuje rzadziej u dzieci (>1/100).

^b Wymioty występują częściej u dzieci (>1/10).

* Te objawy pojawiają się zwykle na skutek przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania (patrz punkt 4.9).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym u dzieci są wymioty, nudności, świąd oraz zatrzymanie moczu.

Działania niepożądane typowe dla grupy leków:

Powikłania neurologiczne

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

Całkowita blokada rdzeniowa

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

Ostra toksyczność układowa

Toksyczne reakcje układowe obejmują głównie ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz układ krążenia. Te reakcje są spowodowane dużym stężeniem leku znieczulającego miejscowo we krwi, co może wystąpić w wyniku (niezamierzonego) podania donaczyniowego, przedawkowania produktu lub wyjątkowo szybkiego wchłaniania z miejsc o bogatym unaczynieniu, patrz także punkt 4.4. Reakcje ze strony OUN są podobne dla całej grupy amidowych środków znieczulających miejscowo, podczas gdy reakcje ze strony serca w większym stopniu zależą od podanego produktu, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym.

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 nasilają działanie toksyczne i zwiększają liczbę 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, o ile nie podano bardzo dużych dawek leku.

Działanie toksyczne na układ krążenia

Objawy działania toksycznego dotyczące układu krążenia mają cięższy przebieg. Duże układowe stężenia leków znieczulających miejscowo mogą prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego,

bradykardii, zaburzeń rytmu a nawet zatrzymania czynności serca. U badanych ochotników, dożylny wlew ropiwakainy powodował wystąpienie objawów zaburzenia przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego.

Wystąpienie objawów działania toksycznego dotyczących układu krążenia jest zwykle poprzedzone wystąpieniem objawów działania toksycznego dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, o ile pacjent nie otrzymuje leków znieczulających ogólnie lub dużych dawek leków uspokajających, np. benzodiazepin lub barbituranów.

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 także punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przypadkowe podanie donaczyniowe leków znieczulających miejscowo może powodować wystąpienie natychmiastowych (w ciągu sekund lub kilku minut) objawów układowego 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. (Patrz punkt 4.8 Ostra toksyczność układowa, Ośrodkowy układ nerwowy, Działanie toksyczne na układ krążenia.)

Leczenie

W przypadku wystąpienia ostrych objawów działania toksycznego, należy natychmiast przerwać podawanie leku znieczulającego miejscowo i rozpocząć odpowiednie leczenie objawów ze strony OUN (drgawki, depresja OUN), zapewnić drożność dróg oddechowych i wspomagać oddychanie oraz podać leki przeciwdrgawkowe.

Jeśli wystąpi zatrzymanie krążenia, należy natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Optymalne utlenowanie krwi i wentylacja oraz wspomaganie czynności serca, a także przeciwdziałanie kwasicy mają życiowe znaczenie.

W przypadku objawów zapaści krążeniowej (hipotonia, bradykardia), należy rozważyć właściwe leczenie, podając płyny infuzyjne, leki obkurczające naczynia i (lub) środki o działaniu inotropowym. U dzieci stosuje się efedrynę w dawkach zależnych od wieku i masy ciała.

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: leki znieczulające miejscowo, amidy, kod ATC: N01B B09

Ropiwakaina jest długo działającym lekiem znieczulającym miejscowo z grupy amidów, posiadającym zarówno działanie znieczulające, jak i przeciwbólowe. Duże dawki produktu powodują znieczulenie chirurgiczne, natomiast małe - blokadę czuciową z ograniczoną i nie postępującą blokadą ruchową.

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

nerwowych. Najbardziej charakterystyczną właściwością ropiwakainy jest długi czas działania. Początek działania oraz czas skutecznego działania leku znieczulającego miejscowo zależą od miejsca podania oraz dawki, ale jednocześnie podanie leku obkurczającego 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 ropiwakainy w małych dawkach zdrowym ochotnikom obserwowano dobrą tolerancję, a w maksymalnej tolerowanej dawce występowały u nich przewidywane objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne ze stosowaniem tego leku wskazuje na dobry margines bezpieczeństwa, o ile lek jest stosowany odpowiednio i w zalecanych dawkach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ropiwakaina ma centrum chiralności i jest dostępna w postaci czystego S-(-)-enancjomeru. Charakteryzuje się dużą rozpuszczalnością w lipidach. Wszystkie metabolity wykazują działanie znieczulające miejscowo, ale o mniejszej sile i krótszym czasie działania niż ropiwakaina.

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

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

Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens osoczowy ropiwakainy wynosi 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 ropiwakainy wynosi 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteiną, a frakcja nie związana stanowi około 6%.

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

Wahania stężenia niezwiązanej, tzn. farmakologicznie czynnej frakcji, są znacznie mniejsze niż wahania całkowitego stężenia w osoczu.

Ropiwakaina 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 w osoczu krwi płodu niż w osoczu krwi matki.

Ropiwakaina jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie na drodze hydroksylacji pierścieni aromatycznych. Po podaniu dożylnym, 86% podanej dawki ulega wydalaniu z moczem, z czego jedynie 1% przypada na nie zmienioną postać leku. Głównym metabolitem jest 3-hydroksy-ropiwakaina, której około 37% jest wydalane z moczem, 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 w osoczu są na granicy wykrywalności.

Podobny skład metabolitów obserwowano u dzieci powyżej jednego roku życia.

Nie ma dowodów na występowanie *in vivo* procesu racemizacji chlorowodorku ropiwakainy.

Dzieci

Właściwości farmakokinetyczne ropiwakainy zostały scharakteryzowane na podstawie analizy danych ze zbiorczej populacji 192 dzieci w wieku od 0 do 12 lat. Klirens ropiwakainy niezwiązanej i metabolitu N-dealkilowego (PPX) oraz objętość dystrybucji niezwiązanej 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 niezwiązanej ropiwakainy zostaje zakończone do wieku 3 lat, klirensu PPX – do pierwszego roku życia, objętości dystrybucji niezwiązanej ropiwakainy – do wieku 2 lat. Objętość dystrybucji PPX niezwiązanego zależy tylko od masy ciała. Ponieważ PPX ma dłuższy okres półtrwania i mniejszy klirens, może dojść do akumulacji tej formy podczas infuzji zewnątrzoponowej.

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

Szacunkowa charakterystyka parametrów farmakokinetycznych na podstawie analizy zbiorczej populacji pediatrycznej

Grupa wiekowa	BW ^a	Cl_u ^b	V_u ^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 ogona końskiego 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 obserwowanego Cu_{max} postaci niezwiązanej po pojedynczym zastosowaniu blokady ogona końskiego

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

U dzieci w wieku 6 miesięcy, w punkcie granicznym zmiany dawki zalecanej do ciągłej infuzji zewnątrzoponowej, klirens niezwiązanego chlorowodoru 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 chlorowodoru ropiwakainy oraz PPX w osoczu na podstawie właściwości farmakokinetycznych oraz analizy wariancji w populacji, wskazują, że przy pojedynczej blokadzie ogona końskiego 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego 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 (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu leczniczego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ropivacaine Hydrochloride Hospira, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań:

20 mg/10 ml: fiolka z bezbarwnego szkła typu I Ph.Eur. o pojemności 10 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Opakowanie zawiera 5 lub 10 fiolek.

40 mg/20 ml: fiolka z bezbarwnego szkła typu I Ph.Eur. o pojemności 20 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Opakowanie zawiera 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy należy ocenić wzrokowo przed podaniem. Należy podawać tylko roztwory przezroczyste, bez widocznych cząstek oraz jeśli opakowanie jest nieuszkodzone.

Nie wolno poddawać ponownemu wyjałowieniu nienaruszonych opakowań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hospira UK Limited,
Queensway, Royal Leamington Spa,
Warwickshire, CV31 3RW,
Wielka Brytania

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

Nr pozwolenia: 17924

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

2011-03-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-03-02