

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropivacaine Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Każdy worek 100 ml zawiera 200 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Każdy worek 200 ml zawiera 400 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy worek 100 ml zawiera 14,8 mmol (lub 340 mg) sodu.

Każdy worek 200 ml zawiera 29,6 mmol (lub 680 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrysty, bezbarwny roztwór o pH: 4,0–6,0 i osmolalności w przedziale: 255 – 305 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ropivacaine Kabi, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest przeznaczony do uśmierzania ostrego bólu:

- u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, jako:
 - infuzja ciągła lub powtarzane wstrzyknięcia do przestrzeni zewnątrzoponowej w bólu pooperacyjnym lub porodowym,
 - blokady regionalne,
 - infuzja ciągła lub powtarzane wstrzyknięcia do ciągłej blokady nerwów obwodowych w leczeniu np. bólu pooperacyjnego;
- u dzieci po ukończeniu 1 roku życia do 12 lat wyłącznie (w trakcie i po zabiegu operacyjnym):
 - pojedyncza i ciągła blokada nerwów obwodowych;
- u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku do 12 lat wyłącznie (w trakcie i po zabiegu operacyjnym):
 - blokada zewnątrzoponowa krzyżowa,
 - ciągła infuzja zewnątrzoponowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ropivacaine Kabi powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarzy doświadczonych w wykonywaniu znieczuleń regionalnych.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Poniższa tabela 1 przedstawia zalecane dawkowanie do najczęściej stosowanych rodzajów znieczuleń. Należy podawać najmniejszą dawkę wymaganą do uzyskania skutecznej blokady. Dawkowanie ustala lekarz na podstawie oceny stanu ogólnego pacjenta oraz w oparciu o własne doświadczenie.

Tabela 1 Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka mg	Czas indukcji minuty	Czas trwania godziny
LECZENIE OSTREGO BÓLU					
Znieczulenie zewnątrzoaponowe w odcinku lędźwiowym					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Wstrzyknięcia powtarzane (top-up) (np. uśmierzanie bólu porodowego)	2,0	10-15 (minimalny odstęp czasowy - 30 minut)	20-30		
Infuzja ciągła, np. ból porodowy	2,0	6-10 ml/godz.	12-20 mg/godz.	nie dotyczy	nie dotyczy
Leczenie bólu pooperacyjnego	2,0	6-14 ml/godz.	12-28 mg/godz.	nie dotyczy	nie dotyczy
Znieczulenie zewnątrzoaponowe w odcinku piersiowym					
Infuzja ciągła (leczenie bólu pooperacyjnego)	2,0	6-14 ml/godz.	12-28 mg/godz.	nie dotyczy	nie dotyczy
Blokada regionalna					
(np. blokada małych nerwów obwodowych i znieczulenie nasiętkowe)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blokada nerwów obwodowych (Blokada nerwu udowego lub z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi)					
Infuzja ciągła lub wstrzyknięcia powtarzane (np. leczenie bólu pooperacyjnego)	2,0	5-10 ml/godz.	10-20 mg/godz.	nie dotyczy	nie dotyczy

Dawki przedstawione w tabeli są uważane za niezbędne w celu uzyskania skutecznej blokady i powinny być traktowane jako wytyczne do stosowania u dorosłych pacjentów. Możliwe są indywidualne różnice w początku działania oraz czasie trwania blokady. Dane podane w kolumnie „Dawka” odzwierciedlają średni przewidywany zakres koniecznej dawki. W celu

uzyskania informacji dotyczących zarówno czynników wpływających na określone techniki znieczulania, jak również wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów, należy skorzystać ze standardowych zaleceń.

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania produktu leczniczego w celu uniknięcia podania donaczyniowego. W przypadku konieczności podania dużych dawek zaleca się zastosowanie próbnej dawki 3 do 5 ml roztworu lidokainy (lignokainy) z adrenaliną (epinefryną). Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemijającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie podpajęczynówkowe na podstawie objawów blokady rdzeniowej.

Aspirację należy powtarzać przed i w czasie podawania dawki głównej, którą należy wstrzykiwać powoli lub w dawkach wzrastających, z szybkością 25 do 50 mg/minutę, jednocześnie należy uważnie kontrolować czynności życiowe i utrzymywać kontakt słowny z pacjentem. W przypadku wystąpienia działań toksycznych, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Podczas stosowania długotrwałych blokad, utrzymywanych zarówno poprzez ciągłą infuzję jak i przez powtarzanie dawek w bolusach, należy wziąć pod uwagę ryzyko osiągnięcia poziomu toksycznego leku w osoczu oraz możliwość miejscowego uszkodzenia nerwu. Skumulowane dawki ropiwakainy do 675 mg, stosowane do zabiegów chirurgicznych oraz leczenia bólu pooperacyjnego, podawane przez 24 godziny, były dobrze tolerowane przez pacjentów dorosłych, podobnie jak ciągła infuzja zewnątrzoponowa w okresie pooperacyjnym z szybkością do 28 mg/godzinę przez 72 godziny. W ograniczonej grupie pacjentów stosowano większe dawki, do 800 mg na dobę ze stosunkowo niewielką liczbą występujących działań niepożądanych.

Leczenie bólu pooperacyjnego należy prowadzić w następujący sposób: w przypadku, gdy produkt leczniczy nie był stosowany przed zabiegiem, blokada zewnątrzoponowa następuje przez podanie produktu leczniczego Ropivacaine Kabi, 7,5 mg/ml przez cewnik zewnątrzoponowy. Kontynuacja znieczulenia – infuzja produktu leczniczego Ropivacaine Kabi, 2 mg/ml z szybkością 6-14 ml (12-28 mg) na godzinę zapewnia właściwe znieczulenie z nieznaczną i niepostępującą blokadą ruchową, w większości przypadków umiarkowanego lub silnego bólu pooperacyjnego. Znieczulenie zewnątrzoponowe można prowadzić maksymalnie przez 3 doby. Należy jednak uważnie monitorować efekty znieczulenia i tak szybko jak pozwala na to poziom nasilenia bólu, usunąć cewnik zewnątrzoponowy. W przypadku zastosowania tej techniki obserwowano znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe.

W badaniach klinicznych prowadzono leczenie bólu pooperacyjnego podażą ropiwakainy w stężeniu 2 mg/ml w ciągłej infuzji zewnątrzoponowej - osobno lub w skojarzeniu z fentanylem o stężeniu 1-4 mikrogramów/ml, w czasie 72 godzin. Połączenie ropiwakainy z fentanylem zmniejszało nasilenie bólu, ale wywoływało działania niepożądane związane z podawaniem opioidów. Badania połączenia ropiwakainy z fentanylem zostały przeprowadzone tylko dla ropiwakainy o stężeniu 2 mg/ml.

Podczas stosowania długotrwałych blokad, utrzymywanych zarówno poprzez ciągłą infuzję jak i przez powtarzanie dawek w bolusach, należy wziąć pod uwagę ryzyko osiągnięcia poziomu toksycznego leku w osoczu oraz ryzyko miejscowego uszkodzenia nerwu. W badaniach klinicznych, w celu blokady nerwu udowego przed zabiegiem chirurgicznym, podawano 300 mg ropiwakainy 7,5 mg/ml, a podczas blokady splotu ramiennego z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi – 225 mg ropiwakainy 7,5 mg/ml. Znieczulenie podtrzymywane było ropiwakainą w stężeniu 2 mg/ml. Infuzja lub powtarzane wstrzykiwanie dawki po 10–20 mg na godzinę przez 48 godzin zapewniały właściwe znieczulenie i były dobrze tolerowane.

Zaburzenia czynności nerek

Zazwyczaj nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, w przypadku stosowania pojedynczej dawki lub krótkotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ropiwakaina jest metabolizowana w wątrobie i dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi schorzeniami wątroby. Może być konieczne zmniejszenie ilości powtarzanych dawek ze względu na spowolnione wydalanie ropiwakainy (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Tabela 2 Znieczulenie zewnątrzoponowe: dzieci w wieku od 0 (urodzone o czasie) do 12 lat

	Stężenie mg/ml	Objętość ml/kg	Dawka mg/kg
LECZENIE OSTREGO BÓLU (około i pooperacyjnego)			
Jednorazowa blokada zewnątrzoponowa krzyżowa			
Blokada poniżej T12 w przypadku dzieci o masie ciała do 25 kg	2,0	1	2
Ciągła infuzja zewnątrzoponowa			
Dotyczy dzieci o masie ciała do 25 kg			
<i>0 do 6 miesięcy</i>			
Dawka jednorazowa ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infuzja do 72 godzin	2,0	0,1 ml/kg/godz.	0,2 mg/kg/godz.
<i>6 do 12 miesięcy</i>			
Dawka jednorazowa ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infuzja do 72 godzin	2,0	0,2 ml/kg/godz.	0,4 mg/kg/godz.
<i>1 do 12 lat</i>			
Dawka jednorazowa ^b	2,0	1	2
Infuzja do 72 godzin	2,0	0,2 ml/kg/godz.	0,4 mg/kg/godz.

Przedstawione w tabeli dawki należy traktować jako wytyczne do stosowania u dzieci. Możliwe są indywidualne różnice. U dzieci o dużej masie ciała często niezbędne jest stopniowe zmniejszanie dawki, której wielkość należy odnieść do prawidłowej masy ciała. Nie należy stosować w jednorazowym podaniu zewnątrzoponowym krzyżowym i w jednorazowej dawce zewnątrzoponowej większej objętości niż 25 ml. W celu uzyskania informacji dotyczących czynników wpływających na określone techniki znieczulania oraz wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów należy skorzystać ze standardowych zaleceń.

^a Dolna granica dawki rekomendowana dla blokady zewnątrzoponowej piersiowej, górna dla blokady zewnątrzoponowej lędźwiowej i krzyżowej.

^b Rekomendowana do blokady zewnątrzoponowej lędźwiowej. Dobrą praktyką jest redukcja dawki dla blokady zewnątrzoponowej piersiowej.

Brak danych dotyczących stosowania ropiwakainy u wcześniaków.

Tabela 3 Blokada nerwów obwodowych: niemowlęta i dzieci w wieku od 1 do 12 lat

	Stężenie mg/ml	Objętość ml/kg	Dawka mg/kg
LECZENIE OSTREGO BÓLU (około i pooperacyjnego)			
Pojedyncze wstrzyknięcie do blokady nerwów obwodowych			
np. blokada nerwu udowego, blokada splotu ramiennego, blokada przedziału powięzi biodrowej z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
Wielokrotne blokady	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
Ciągła infuzja do blokady nerwów obwodowych u dzieci w wieku od 1 do 12 lat			
Infuzja do 72 godzin	2,0	0,1–0,3 ml/kg/godz.	0,2–0,6 mg/kg/godz.

Przedstawione w tabeli dawki należy traktować jako wytyczne do stosowania u dzieci. Możliwe są indywidualne różnice. U dzieci o dużej masie ciała często niezbędne jest stopniowe zmniejszanie dawki, której wielkość należy oprzeć o prawidłową masę ciała. W celu uzyskania informacji dotyczących czynników wpływających na określone techniki znieczulania oraz wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów, należy skorzystać ze standardowych zaleceń.

Do blokady nerwów obwodowych (np. blokady nerwu biodrowo-pachwinowego, blokady splotu ramiennego, blokady przedziału powięzi biodrowej) nie należy podawać więcej niż 2,5-3,0 mg/kg w pojedynczym wstrzyknięciu.

Zalecane dawkowanie stosowane w celu uzyskania blokady nerwów obwodowych u niemowląt i dzieci odnosi się do dzieci bez ciężkich chorób. U dzieci z ciężkimi chorobami zalecane jest bardziej ostrożne dawkowanie i dokładne monitorowanie.

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania produktu leczniczego w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Jednocześnie należy uważnie monitorować czynności życiowe pacjenta podczas wstrzykiwania. Jeśli wystąpią objawy toksyczne, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Pojedyncze, zewnątrzoponowe krzyżowe wstrzyknięcie ropiwakainy o stężeniu 2 mg/ml zapewnia właściwe znieczulenie pooperacyjne poniżej T12 u większości pacjentów w przypadku, gdy zastosowano dawkę 2 mg/kg przy objętości 1 ml/kg. Objętość podania zewnątrzoponowego krzyżowego można dopasować w celu uzyskania odpowiedniej dystrybucji blokady czuciowej, postępując według zaleceń standardowych. U dzieci w wieku powyżej 4 lat przebadano dawki do 3 mg/kg ropiwakainy o stężeniu 3 mg/ml. Takie stężenie wiąże się jednak z częstszym występowaniem blokady ruchowej.

Zaleca się frakcjonowane podawanie obliczonej dawki miejscowego środka znieczulającego bez względu na sposób podawania.

W przypadku, gdy zalecane jest wstrzyknięcie ropiwakainy, można zastosować Ropivacaine Kabi, roztwór do wstrzykiwań.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ropiwakainę lub inne leki do znieczulenia miejscowego z grupy amidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Należy wziąć pod uwagę ogólne przeciwwskazania do znieczulenia zewnątrzoponowego, 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 regionalnego mogą być stosowane jedynie w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, zatrudniających przeszkolony personel. Dostępne musi być wyposażenie i produkty lecznicze konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta.

Pacjenci, u których wykonywane są duże blokady powinni być w dobrym stanie ogólnym oraz powinni mieć założony długotrwały dostęp żylny.

Lekarz prowadzący znieczulenie powinien zachować wszelkie niezbędne środki ostrożności w celu uniknięcia donaczyniowego podania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2) oraz powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, objawów toksyczności ogólnoustrojowej oraz innych powikłań (patrz punkty 4.8 i 4.9), takich jak przypadkowe podanie podpajęczynówkowe, które może wywołać wysoką blokadę rdzeniową z towarzyszącym bezdechem i obniżeniem ciśnienia tętniczego. Zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego i blokady splotu ramiennego wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia drgawek. Jest to związane z częstszymi podczas tych blokad przypadkami niezamierzonego podania donaczyniowego lub szybkiego wchłonięcia produktu leczniczego.

Należy zachować ostrożność i nie wstrzykiwać produktu leczniczego w okolice objęte stanem zapalnym.

Układ sercowo-naczyniowy

Znieczulenie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe może powodować hipotensję i bradykardię. W przypadku wystąpienia hipotensji, należy natychmiast podać lek wazopresyjny i zapewnić odpowiednią płynoterapię.

Pacjenci leczeni lekami przeciwyrytmicznymi klasy III (np. amiodaron) powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza i powinni mieć monitorowane EKG, ze względu na możliwe powikłania kardiologiczne (patrz punkt 4.5). Zgłaszano rzadkie przypadki zatrzymania czynności serca podczas stosowania ropiwakainy w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podczas blokady nerwu obwodowego, 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 czynności serca, może wystąpić konieczność przedłużonej resuscytacji, w celu podtrzymania czynności życiowych pacjenta.

Blokady w obrębie głowy i szyi

Niektóre techniki znieczulenia miejscowego, tj. wstrzyknięcia w obrębie głowy i szyi, mogą częściej wywoływać ciężkie działania niepożądane, niezależnie od rodzaju użytego leku do znieczulenia miejscowego.

Blokady dużych nerwów obwodowych

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

Nadwrażliwość

Należy pamiętać o możliwości wystąpienia nadwrażliwości krzyżowej na ropiwakainę u pacjentów z nadwrażliwością na inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów (patrz punkt 4.3).

Hipowolemia

U pacjentów z hipowolemią, niezależnie od przyczyny, może wystąpić nagłe i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia zewnątrzoponowego, niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego miejscowo znieczulającego (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Pacjenci w złym stanie ogólnym ze względu na podeszły wiek lub stany chorobowe, takie jak częściowy lub całkowity blok przewodzenia w obrębie serca, zaawansowana choroba wątroby lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, wymagają specjalnej uwagi, szczególnie że w tej grupie pacjentów często wskazane jest znieczulenie regionalne.

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 ilość kolejnych powtarzanych dawek może wymagać redukcji ze względu na spowolnione wydalanie produktu leczniczego.

Zazwyczaj nie istnieje potrzeba modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 objawów toksyczności ogólnoustrojowej podczas stosowania produktu leczniczego.

Ostra porfiria

Ropivacaine Kabi, roztwór do infuzji, może prawdopodobnie powodować porfirię, dlatego u pacjentów z ostrą porfirią można go stosować tylko wówczas, gdy nie jest dostępna inna, bezpieczniejsza metoda znieczulenia. W przypadku pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia napadu porfirii należy zachować szczególne środki ostrożności, postępować zgodnie z zasadami opisanymi w podręcznikach i (lub) zaleceniami specjalistów w tej dziedzinie.

Chondroliza

Zgłaszano przypadki występowania chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie ciągłą dostawową infuzję produktów leczniczych znieczulających miejscowo, w tym ropiwakainy. Większość zgłoszonych przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ciągłe dostawowe infuzje nie są zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ropiwakainy. Należy unikać ciągłych dostawowych infuzji produktu leczniczego Ropivacaine Kabi, gdyż skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało ustalone.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,4 mg sodu w 1 ml roztworu, co odpowiada 0,17% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Przedłużone podawanie

Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy u pacjentów równocześnie otrzymujących silne inhibitory izoenzymu CYP1A2, takie jak enoksacyna czy fluwoksamina (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Należy zachować szczególną uwagę podczas podawania noworodkom ze względu na niedojrzałość ich szlaków metabolicznych. W badaniach klinicznych z udziałem noworodków obserwowano większe wahania stężenia osocznego ropiwakainy, co sugeruje większe ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej w tej grupie wiekowej, szczególnie podczas ciągłej infuzji zewnątrzoponowej. Zalecane dawki u noworodków opracowane są na podstawie nielicznych danych klinicznych. W tej grupie wiekowej wymagane jest stałe monitorowanie toksyczności ogólnoustrojowej (np. objawów toksyczności dotyczącej OUN, monitorowanie EKG i SpO₂) i lokalnej neurotoksyczności

(np. w przedłużającym się powrocie do zdrowia), które powinno być kontynuowane po zakończeniu infuzji ze względu na przedłużoną eliminację produktu leczniczego u noworodków.

- Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ropiwakainy 2 mg/ml w celu uzyskania blokady regionalnej u dzieci do 12 lat włącznie nie zostały ustalone.
- Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ropiwakainy 2 mg/ml w celu uzyskania blokady nerwów obwodowych u niemowląt poniżej 1 roku nie zostały ustalone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ropiwakainę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o podobnej strukturze chemicznej do anestetyków z grupy amidów, np. niektóre leki przeciwwarytmiczne, takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ w tych przypadkach występuje nasilenie działania toksycznego. Równoczesne podawanie produktu leczniczego Ropivacaine Kabi oraz leków ogólnie znieczulających lub opioidowych leków przeciwbólowych może powodować wzajemne nasilenie działań niepożądanych. Nie istnieją szczegółowe badania interakcji zachodzących pomiędzy ropiwakainą i lekami przeciwwarytmicznymi klasy III (np. amiodaron), w związku z czym należy zachować ostrożność (patrz również punkt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 jest enzymem biorącym udział w metabolizmie ropiwakainy do 3-hydroksyropiwakainy, głównego metabolitu ropiwakainy.

W badaniach *in vivo* podczas jednoczesnego stosowania ropiwakainy i fluwoksaminy (selektywny, silny inhibitor CYP1A2) zaobserwowano zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 77%. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji, należy zwrócić szczególną uwagę podczas jednoczesnego przedłużonego stosowania produktu leczniczego Ropivacaine Kabi i silnych inhibitorów CYP1A2, takich jak fluwoksamina i enoksacyna. Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami CYP1A2, patrz punkt 4.4.

W badaniach *in vivo* zaobserwowano również zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 15% w czasie równoczesnego stosowania ketokonazolu, silnego selektywnego inhibitora CYP3A4. Jednakże nie wydaje się, że hamowanie tego enzymu ma znaczenie kliniczne.

Ropiwakaina w badaniach *in vitro* wykazuje konkurencyjne hamowanie izoenzymu CYP2D6. W stężeniach osiągniętych w osoczu nie ma to znaczenia klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Oprócz znieczulenia zewnątrzoponowego stosowanego w położnictwie, brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropiwakainy u kobiet w ciąży. Wyniki doświadczalnych badań na zwierzętach nie wskazują na występowanie bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania ropiwakainy do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W zależności od dawki, leki znieczulające mogą wywierać łagodny wpływ na czynności psychiczne i koordynację ruchową nawet przy braku wyraźnych objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i mogą czasowo zaburzać czynności psychomotoryczne.

4.8 Działania niepożądane

Informacje ogólne

Profil działań niepożądanych produktu leczniczego Ropivacaine Kabi jest podobny do działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych długo działających leków miejscowo znieczulających z grupy amidów. Działania niepożądane należy odróżnić od fizjologicznych objawów blokady nerwów, tj. obniżenie ciśnienia tętniczego i bradykardia w następstwie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego oraz efektów spowodowanych nakłuciem igłą (np. krwiak kanału kręgowego, popunkcyjny ból głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i ropień zewnątrzoponowy).

Najczęściej odnotowane działania niepożądane, nudności i spadek ciśnienia tętniczego, występują bardzo często podczas znieczulenia i zabiegu chirurgicznego i zazwyczaj nie ma możliwości odróżnienia, czy są one spowodowane stanem klinicznym pacjenta, czy są reakcją na produkt leczniczy lub skutkiem blokady.

Odsetek pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych, różni się w zależności od drogi podania produktu leczniczego Ropivacaine Kabi. Ogólnoustrojowe i miejscowe działania niepożądane ropiwakainy występują zazwyczaj na skutek podania zbyt dużych dawek, szybkiego wchłaniania lub przypadkowego podania donaczyniowego.

Tabela 4 Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania wymienionych poniżej w tabeli 4 działań niepożądanych określono według następujących kryteriów: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, 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 <i>grand mal</i> , napady drgawkowe, uczucie „pustki w głowie”, parestezje okołoustne, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dyzartria, drżenia mięśni, drżenie)*, niedoczulica
	Częstość nieznana	Dyskineza, zespół Hornera
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia, tachykardia
	Rzadko	Zatrzymanie czynności serca, arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Hipotensja ^a
	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 ^b
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podwyższona temperatura, sztywność mięśni, dreszcze
	Niezbyt często	Hipotermia

^a Hipotensja jest rzadziej spotykana u dzieci (>1/100 do <1/10).

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

* Objawy te występują zazwyczaj na skutek przypadkowego podania donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania produktu leczniczego, zobacz punkt 4.9.

Opis wybranych działań niepożądanych

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 regionalnym bez względu na zastosowany lek miejscowo znieczulający.

Po podaniu zewnątrzoponowym rozprzestrzenienie się znieczulenia miejscowego w obrębie czaszki, zwłaszcza u kobiet w ciąży, może czasami powodować zespół Hornera charakteryzujący się zwężeniem źrenicy, opadaniem powiek i anhidrozą. Samoistne ustąpienie następuje po przerwaniu leczenia.

Całkowita blokada rdzeniowa

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

Ostra toksyczność ogólnoustrojowa

Toksyczne reakcje układowe obejmują głównie ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz układ sercowo-naczyniowy. Objawy takie spowodowane są wysokim stężeniem we krwi leku miejscowo znieczulającego, które może nastąpić na skutek (przypadkowego) wstrzyknięcia donaczyniowego, przedawkowania lub wyjątkowo szybkiego wchłaniania z bogato unaczynionych części ciała, patrz również punkt 4.4. Reakcje ze strony OUN są podobne dla całej grupy amidowych leków miejscowo znieczulających, podczas gdy reakcje ze strony serca w większym stopniu zależą od podanego produktu leczniczego, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym.

Toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego

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, uczucie „pustki w głowie”, 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 bezdechu. Kwasica metaboliczna i oddechowa nasila i wydłuża działanie toksyczne leków miejscowo znieczulających.

Objawy ustępują po redystrybucji substancji czynnej z OUN oraz w wyniku jej późniejszego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania produktu leczniczego następuje szybko, o ile nie podano bardzo dużych dawek produktu leczniczego.

Toksyczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego

Objawy działania toksycznego dotyczące układu sercowo-naczyniowego mają cięższy przebieg. Wysokie ogólnoustrojowe stężenia leków miejscowo znieczulających mogą prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego, bradykardii, zaburzeń rytmu a nawet zatrzymania czynności serca. U badanych ochotników, dożylna infuzja ropiwakainy powodowała wystąpienie objawów zaburzenia przewodnictwa i kurczliwości mięśnia sercowego.

Wystąpienie objawów toksyczności dotyczących układu sercowo-naczyniowego jest zwykle poprzedzone wystąpieniem objawów toksyczności dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, o ile pacjent nie otrzymuje produktów leczniczych ogólnie znieczulających lub dużych dawek produktów leczniczych o działaniu sedatywnym, np. benzodiazepin lub barbituranów.

Dzieci i młodzież

Oczekiwana częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci jest takie same jak u dorosłych z wyjątkiem obniżonego ciśnienia krwi, które występuje rzadziej u dzieci (>1 na 100 do <1 na 10) i wymiotów, które występują częściej u dzieci (>1 na 10).

U dzieci, wczesne objawy toksyczności po znieczuleniu miejscowym mogą być trudne do wykrycia ponieważ mogą one nie być w stanie wyrazić ich werbalnie, patrz również punkt 4.4.

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

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 osoczowe może nie osiągnąć wartości maksymalnej po jednej do dwóch godzin, w zależności od miejsca podania, w związku z czym objawy toksyczności mogą wystąpić z opóźnieniem (patrz punkt 4.8).

Postępowanie

W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności ogólnoustrojowej, należy natychmiast przerwać podawanie leku miejscowo znieczulającego i rozpocząć odpowiednie leczenie objawów ze strony OUN (drgawki, depresja OUN), zapewniając drożność dróg oddechowych i wspomagając oddychanie oraz podając leki przeciwdrgawkowe.

W przypadku wystąpienia zatrzymania krążenia, należy natychmiast rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową. Kluczowe znaczenie mają optymalne natlenienie krwi i wentylacja oraz podtrzymanie krążenia, a także leczenie kwasicy.

W przypadku objawów zapaści sercowo-naczyniowej (hipotensja, bradykardia), należy rozważyć właściwe leczenie, podając płyny infuzyjne, leki obkurczające naczynia i (lub) leki inotropowe. W przypadku dzieci, podawane dawki muszą być proporcjonalne do ich wieku i masy ciała.

W przypadku zatrzymania czynności 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.

Ropivakaina jest długodziałającym lekiem do znieczulenia miejscowego z grupy amidów. Wykazuje działanie znieczulające i przeciwbólowe. Przy dużych dawkach, ropivakaina ma działanie znieczulające w zabiegach operacyjnych, natomiast przy mniejszych dawkach wywołuje blokadę czuciową z ograniczoną i nie pogłębiającą się blokadą motoryczną.

Mechanizm działania polega na odwracalnym zmniejszeniu przepuszczalności błony 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 ropivakainy jest długi czas działania. Początek działania oraz czas skutecznego działania środka znieczulającego zależą od miejsca podania oraz dawki, ale jednoczesne podanie produktu leczniczego obkurczającego naczynia (np. adrenaliny (epinefryny)) nie wpływa na te parametry. Szczegóły dotyczące początku oraz czasu działania produktu leczniczego Ropivacaine Kabi, patrz punkt 4.2 (Tabela 1).

Zdrowi ochotnicy, którym podawano małe dawki ropivakainy w infuzji dożylniej tolerowali ją dobrze, a po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki wystąpiły u nich spodziewane objawy toksyczności ze strony OUN. Badania kliniczne ropivakainy wykazały, że może ona być bezpiecznie stosowana przy prawidłowym podaniu zalecanych dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Ropivakaina 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 do ropivakainy, siła ich działania jest stosunkowo mała, a czas oddziaływania krótszy.

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

Stężenie ropivakainy w osoczu zależy od zastosowanej dawki, drogi podania oraz unaczynienia miejsca wstrzyknięcia. Ropivakaina wykazuje farmakokinetykę liniową, gdzie stężenie maksymalne (C_{max}) jest proporcjonalne do dawki.

Ropivakaina wykazuje całkowite i dwufazowe wchłanianie z przestrzeni zewnątrzoponowej, z okresem półtrwania przebiegającym w dwóch fazach w czasie 14 minut i 4 godzin u pacjentów dorosłych. Powolne wchłanianie jest czynnikiem warunkującym szybkość eliminacji ropivakainy, co wyjaśnia, dlaczego rzeczywisty okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy po podaniu

zewnątrazonowym niż po podaniu dożylnym. Ropiwakaina wykazuje dwufazową absorpcję z przestrzeni zewnątrazonowej w odcinku krzyżowym również u pacjentów pediatrycznych. Po podaniu dożylnym średni całkowity klirens osoczowy ropiwakainy wynosi 440 ml/min, klirens nerkowy 1 ml/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 47 litrów, a końcowy okres półtrwania 1,8 godziny. Ropiwakaina ma średni współczynnik ekstrakcji wątrobowej wynoszący około 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteiną osocza, a frakcja niezwiązana stanowi około 6%.

Zaobserwowano wzrost całkowitego stężenia osoczowego w trakcie ciągłej infuzji do przestrzeni zewnątrazonowej lub z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi, co związane jest z pooperacyjnym zwiększeniem stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Wahania stężenia formy niezwiązanej, tj. aktywnej farmakologicznie, były dużo mniejsze niż całkowitego stężenia osoczowego.

Ropiwakaina charakteryzuje się umiarkowanym do niskiego poziomem wychwytu wątrobowego, jej szybkość eliminacji wątrobowej powinna więc zależeć od stężenia formy niezwiązanej z białkami osocza. Pooperacyjny wzrost stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny zmniejsza frakcję niezwiązaną ropiwakainy ze względu na zwiększone wiązanie z białkami, co obniża całkowity klirens 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 infuzji pooperacyjnej. Stężenie niezwiązanej ropiwakainy w osoczu odpowiada za farmakodynamikę i toksyczność produktu leczniczego.

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.

Biotransformacja i eliminacja

Ropiwakaina jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie poprzez hydroksylowanie związków aromatycznych. Po podaniu dożylnym 86% dawki wydalone jest w moczu, z czego tylko około 1% to substancja czynna w niezmienionej formie. Głównym metabolitem jest 3-hydroksyropiwakaina, której około 37% jest wydalone z moczem, głównie w formie sprzężonej. Wydalanie z moczem 4-hydroksyropiwakainy, N-dezalkilowanego metabolitu (PPX) oraz 4-hydroksydezalkilowanego metabolitu wynosi od 1-3%. Stężenia sprzężonej i niesprzężonej 3-hydroksyropiwakainy w osoczu są na granicy wykrywalności.

Podobny układ metabolitów wykazano u dzieci powyżej 1 roku w porównaniu z osobami dorosłymi.

Zaburzenia czynności nerek mają niewielki lub zerowy wpływ na farmakokinetykę ropiwakainy. Klirens nerkowy PPX jest istotnie skorelowany z klirensem kreatyniny. Brak korelacji między całkowitą ekspozycją, wyrażoną jako AUC, a klirensem kreatyniny wskazuje, że całkowity klirens PPX obejmuje eliminację pozanerkową oprócz 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 nerwowy w porównaniu z ropiwakainą następstwa kliniczne są uważane za nieistotne przy krótkotrwałym leczeniu. Nie prowadzono badań u pacjentów dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne ropiwakainy zostały scharakteryzowane na podstawie analizy danych z populacji 192 dzieci w wieku od 0 do 12 lat. Klirens niezwiązanej ropiwakainy i metabolitu N-dezalkilowanego (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. Dojrzałość metaboliczna dla klirensu wątrobowego ropiwakainy niezwiązanej jest osiągana

w wieku 3 lat, dojrzałość dla PPX w wieku 1 roku, zaś maksymalny poziom dystrybucji niezwiązanej ropiwakainy jest osiągany w wieku 2 lat. Objętość dystrybucji niezwiązanego PPX jest zależna jedynie od masy ciała. Ponieważ PPX ma dłuższy okres półtrwania i mniejszy klirens, może dojść do akumulacji tej formy podczas infuzji zewnątrzoponowej.

Klirens niezwiązanej ropiwakainy (Cl_u) u dzieci powyżej 6 miesiąca życia osiągał te same wartości, jak u dorosłych. Dane podane w Tabeli 5 dotyczą całkowitego klirensu ropiwakainy (Cl) bez pooperacyjnego zwiększenia stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Tabela 5 Estymacja danych farmakokinetycznych uzyskanych z obserwacji populacji pediatrycznej

Grupa wiekowa	Masa ciała ^a Kg	Cl_u ^b (l/godz./kg)	V_u ^c (l/kg)	Cl ^d (l/godz./kg)	$t_{1/2}$ ^e (godz.)	$t_{1/2PPX}$ ^f (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 Średnia masa ciała w zależności od wieku na podstawie danych z WHO

^b Klirens niezwiązanej ropiwakainy

^c Objętość dystrybucji niezwiązanej ropiwakainy

^d Całkowity klirens ropiwakainy

^e Końcowy okres półtrwania ropiwakainy

^f Końcowy okres półtrwania PPX

Symulowane średnie stężenie maksymalne formy niezwiązanej w osoczu (Cu_{max}) po pojedynczej blokadzie krzyżowej jest wyższe u noworodków, zaś czas w którym Cu_{max} (t_{max}) jest uzyskiwane, skraca się z wiekiem (Tabela 6). Symulowane średnie stężenia formy niezwiązanej w osoczu na koniec 72-godzinnej infuzji zewnątrzoponowej w zalecanych dawkach są wyższe u noworodków w porównaniu z niemowlętami i dziećmi. Patrz też punkt 4.4.

Tabela 6 Symulowane średnie maksymalne stężenia formy niezwiązanej w osoczu i zakres stężeń obserwowanych po pojedynczej blokadzie krzyżowej

Grupa wiekowa	Dawka (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	t_{max} ^b (godz.)	Cu_{max} ^c (mg/l)
0-1 miesiąc	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 w osoczu formy niezwiązanej

^b Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu formy niezwiązanej

^c Maksymalne stężenie w osoczu formy niezwiązanej obserwowane i normalizowane dawką

W grupie w wieku 6 miesięcy, po zmianie w podawaniu zalecanej dawki w ciągłej infuzji zewnątrzoponowej, klirens formy niezwiązanej ropiwakainy osiągnął 34% a niezwiązanego PPX 71% poziomu obserwowanego u dorosłych. Ekspozycja układowa jest wyższa u noworodków, nieco wyższa u niemowląt pomiędzy 1 a 6 miesiącem życia w porównaniu do starszych dzieci, co wynika z niedojrzałości metabolicznej wątroby. Jest to częściowo kompensowane przez zalecane 50% zmniejszenie dawki dla ciągłej infuzji u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Symulacje sumy stężenia niezwiązanej ropiwakainy oraz PPX w osoczu na podstawie parametrów farmakokinetycznych oraz ocena ich zmienności w analizie populacyjnej, wskazują, że dla pojedynczej blokady krzyżowej zalecaną dawkę należy zwiększyć o współczynnik 2,7 w najmłodszej

grupie, a w grupie 1–10 lat - o współczynnik 7,4, tak aby górny oszacowany zakres 90% przedziału ufności osiągnął próg układowego działania toksycznego. Współczynniki dla ciągłej infuzji zewnątrzoponowej wynoszą odpowiednio: 1,8 i 3,8.

Symulacje sumy stężenia niezwiązanej ropiwakainy i PPX w osoczu na podstawie parametrów farmakokinetycznych oraz oceny zmienności w analizie populacyjnej wykazują, że u niemowląt i dzieci od 1 roku do 12 lat otrzymujących 3 mg/kg do jednorazowej blokady nerwów obwodowych (biodrowo-pachwinowych), mediana maksymalnego stężenia niezwiązanej frakcji osiągana po 0,8 godziny wynosi 0,0347 mg/l, jedna dziesiąta progu toksyczności (0,34 mg/l). Górny 90% przedział ufności dla maksymalnego stężenia osoczkowego niezwiązanej frakcji wynosi 0,074 mg/l, jedna piąta progu toksyczności. Podobnie, dla ciągłej blokady nerwów obwodowych (0,6 mg ropiwakainy/kg przez 72 godz.) poprzedzonej jednorazową blokadą nerwów obwodowych 3 mg/kg, mediana maksymalnego stężenia niezwiązanej frakcji wynosi 0,053 mg/l. Górna granica 90% przedziału ufności dla maksymalnego stężenia osoczkowego niezwiązanej frakcji wynosi 0,088 mg/l, jedna czwarta progu toksyczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Brak badań zgodności z roztworami innymi niż wymienione w punkcie 6.6.

W roztworach alkalicznych może nastąpić proces strącania się, ponieważ ropiwakaina wykazuje słabą rozpuszczalność przy pH > 6,0.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed otwarciem

2 lata

Okres ważności po otwarciu

Należy zużyć natychmiast.

Okres ważności mieszanin, patrz punkt 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania po zmieszaniu, patrz punkt 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml przezroczysty worek poliolefinowy z portem PP

200 ml przezroczysty worek poliolefinowy z portem PP

Wielkości opakowań:

1 worek w foliowym worku zewnętrznym z przezroczystej folii polipropylenowej, w tekturowym pudełku.

5 worków w foliowych workach zewnętrznych z przezroczystej folii polipropylenowej, w tekturowym pudełku.

10 worków w foliowych workach zewnętrznych z przezroczystej folii polipropylenowej, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie do stosowania

Ropivacaine Kabi jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo przed użyciem. Roztwór należy stosować tylko wtedy, gdy jest on przejrzysty, wolny od zanieczyszczeń oraz gdy jego opakowanie jest nieuszkodzone.

Opakowania nie należy poddawać ponownej sterylizacji w autoklawie. Worek należy wyjąć z foliowego worka zewnętrznego w chwili, gdy jest potrzebny do użycia.

Ropiwakaina w postaci roztworu do infuzji w plastikowych workach do infuzji jest chemicznie i fizycznie zgodna z następującymi substancjami czynnymi:

Stężenie produktu leczniczego Ropivacaine Kabi: 1-2 mg/ml	
Substancja dodawana	Stężenie*
Cytrynian fentanylu	1,0 – 10,0 mikrogramów/ml
Cytrynian sufentanylu	0,4 – 4,0 mikrogramów/ml
Siarczan morfiny	20,0 – 100,0 mikrogramów/ml
Chlorowodorek klonidyny	5,0 – 50 mikrogramów/ml

* Zakresy stężenia przedstawione w tabeli są szersze niż zazwyczaj stosowane w praktyce klinicznej. Infuzja zewnątrzoponowa ropiwakainy/cytrynianu sufentanylu, ropiwakainy/siarczanu morfiny oraz ropiwakainy/chlorowodoru klonidyny nie została poddana badaniom klinicznym.

Powyższe mieszaniny utrzymują stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 30 dni w temperaturze od 20°C do 30°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia mieszaninę należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyta natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C.

Usuwanie pozostałości produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28281

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lutego 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.11.2024 r.