

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropivacaine Kabi, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Każda ampułka 10 ml zawiera 50 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda ampułka 10 ml zawiera 1,38 mmol (lub 31,7 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

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, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat:

- do znieczulenia podczas zabiegów operacyjnych jako podanie podpajęczynówkowe (dooponowe).

U dzieci po ukończeniu 1 roku i dzieci w wieku do 12 lat włącznie w leczeniu ostrego bólu (w trakcie i po zabiegu operacyjnym): jako pojedyncza blokada nerwów obwodowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Podanie podpajęczynówkowe w znieczuleniach do zabiegów operacyjnych

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Poniższa tabela 1 przedstawia zalecane dawkowanie do znieczulenia podpajęczynówkowego u dorosłych. Należy podawać najmniejszą dawkę wymaganą do uzyskania skutecznej blokady. Dawkowanie ustala lekarz na podstawie doświadczenia oraz wiedzy na temat stanu ogólnego pacjenta.

Tabela 1 Zalecane dawkowanie w znieczuleniu podpajęczynówkowym u dorosłych

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka mg	Czas indukcji minuty	Czas trwania godziny
ZNIECZULENIA DO ZABIEGÓW OPERACYJNYCH					
Podanie podpajęczynówkowe					
Zabiegi chirurgiczne	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

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.

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

Brak danych dotyczących podania podpajęczynówkowego u niemowląt, małych dzieci oraz u dzieci.

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania produktu leczniczego w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemijającego przyspieszenia czynności serca.

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

Wstrzyknięcie podpajęczynówkowe powinno zostać wykonane po zidentyfikowaniu przestrzeni podpajęczynówkowej i rozpoznaniu wycieku czystego płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) z igły punkcyjnej lub wykrytego przez aspirację.

Jednorazowe podanie w celu blokady nerwów obwodowych

Dzieci i młodzież

Tabela 2 Zalecane dawkowanie u niemowląt powyżej 1 roku i dzieci w wieku do 12 lat

	Stężenie mg/ml	Objętość ml/kg	Dawka mg/kg
LECZENIE OSTREGO BÓLU (około i pooperacyjnego)			
Jednorazowe podanie w celu blokady nerwów obwodowych (np. blokada nerwu udowego, blokada splotu ramiennego) u dzieci powyżej 1 roku życia do 12 lat	5,0 mg/ml	0,5-0,6 ml/kg	2,5 – 3,0 mg/kg

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. W celu uzyskania informacji dotyczących czynników wpływających na określone techniki znieczulania oraz wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów należy skorzystać ze standardowych zaleceń.

Zalecane dawkowanie stosowane w celu uzyskania blokady nerwów obwodowych u niemowląt i dzieci odnosi się do dzieci bez ciężkich chorób. Ostrożniejsze dawkowanie i dokładniejsze monitorowanie zaleca się w przypadku dzieci z ciężkimi chorobami.

Ropivacaine Kabi, 5 mg/ml jest niezatwierdzony do stosowania u dzieci poniżej 1 roku życia. Stosowanie ropiwakainy u wcześniaków nie zostało udokumentowane.

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.

Zaleca się frakcjonowane podawanie obliczonej dawki miejscowego leku znieczulającego.

W technikach ultrasonograficznych, często mogą być konieczne niższe dawki (patrz punkt 5.2).

Obserwowano wysokie całkowite stężenie w osoczu, gdy ropiwakaina o stężeniu 5 mg/ml była stosowana w dawkach 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg), bez występowania przypadków toksyczności ogólnoustrojowej. Zalecane jest stosowanie niższego stężenia ropiwakainy do znieczuleń, gdzie konieczne jest zastosowanie dużych objętości przekraczających dawkę 3 mg/kg (0,6 ml/kg) (np. blokada przedziału powięzi biodrowej).

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 regionalnego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego.
- Odcinkowe znieczulenie dożylnie.
- Znieczulenie okołoszyjkowe w położnictwie.
- U pacjentów z hipowolemią blokady dużych nerwów są przeciwwskazane.

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). Ponieważ dooponowo podaje się małe dawki produktu leczniczego, nie wydaje się, by w wyniku tego doszło do wystąpienia objawów toksyczności ogólnoustrojowej. Podanie za dużych dawek do przestrzeni podpajęczynówkowej może spowodować całkowitą blokadę podpajęczynówkową (patrz punkt 4.9).

Układ sercowo-naczyniowy

Znieczulenie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe może powodować hipotensję i bradykardię. W przypadku spadku ciśnienia należy natychmiast podać dożylnie lek wazopresyjny i zapewnić odpowiednią płynoterapię.

Pacjenci leczeni lekami przeciwartmicycznymi klasy III (np. amiodaron) powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza i powinni mieć monitorowane EKG, ze względu na możliwe powikłania kardiologiczne.

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 nagle i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia podpajęczynówkowego, 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, mimo 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 wstrzykiwań, 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 podatnych na zranienie należy zachować szczególne środki ostrożności, postępować zgodnie z zasadami opisanymi w podręcznikach i (lub) zaleceniami specjalistów w tej dziedzinie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,17 mg sodu w 1 ml roztworu co odpowiada 0,16% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Przedłużone podawanie

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

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących podania podpajęczynówkowego u niemowląt, małych dzieci oraz u dzieci.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego zawierającego ropiwakainę o stężeniu 5 mg/ml w celu uzyskania blokady nerwów obwodowych u niemowląt poniżej 1 roku nie zostały ustalone.

Ropivacaine Kabi, 5 mg/ml jest niezatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Noworodki wymagałyby szczególnej uwagi ze względu na niedojrzałość ich szlaków metabolicznych, która stwarza większe ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych z udziałem noworodków obserwowano większe wahania stężenia osocznego ropiwakainy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ropivacaine Kabi należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o podobnej strukturze chemicznej do grupy amidowych leków miejscowo znieczulających, np. niektóre leki przeciwaritmiczne, 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. Brak szczegółowych badań interakcji zachodzących pomiędzy ropiwakainą i lekami przeciwaritmicznymi 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 również 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 izoenzymu 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 miejscowo 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 podopieczynówkowego 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.

Całkowita blokada podopieczynówkowa może wystąpić w przypadku miejscowego znieczulenia, jeżeli dawka zewnątrzoponowa jest przypadkowo podana dooponowo lub jeżeli poda się za dużo dawki dooponowo. Ogólnoustrojowe i miejscowe działania niepożądane ropiwakainy występują zazwyczaj na skutek podania zbyt dużych dawek, szybkiego wchłaniania lub przypadkowego podania donaczyniowego. Ponieważ w znieczuleniach dooponowych stosuje się niskie dawki, wystąpienie objawów toksyczności ogólnoustrojowej nie wydaje się prawdopodobne.

Tabela 3 Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania wymienionych poniżej w tabeli 3 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 ($< 1/10\,000$) oraz 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 ^c
	Niezbyt często	Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, drgawki typu <i>grand mal</i> , napady drgawkowe, uczucie „pustki w głowie”, parestezje w okolicy ust, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dyzartria, drżenia mięśni, drżenie)*, niedoczulica ^c

	Częstość nieznana	Dyskineza, zespół Hornera
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia ^c , tachykardia
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca, arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie ^a
	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Omdlenie ^c
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność ^c
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty ^{b,c}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu ^c
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podwyższona temperatura, sztywność mięśni, dreszcze
	Niezbyt często	Hipotermia ^c

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

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

^c Reakcje te są częstsze niż wskazano po podaniu dooponowym.

*Objawy te występują zazwyczaj na skutek przypadkowego podania donaczyniowego, przedawkowania lub szybkiego wchłaniania produktu leczniczego, patrz 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 być nieodwracalne, były związane z blokadą centralną (znieczuleniem przewodowym podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym) bez względu na rodzaj zastosowanego leku miejscowo znieczulającego.

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 podania zbyt dużej dawki leku do przestrzeni podpajęczynówkowej.

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 akcji 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 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).

Ponieważ w znieczuleniu dooponowym stosuje się niskie dawki, wystąpienie objawów toksyczności ogólnoustrojowej nie wydaje się prawdopodobne. Podanie zbyt dużej dawki do przestrzeni podopajęczynkowej może powodować wystąpienie całkowitej blokady rdzeniowej.

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 (niedociśnienie, 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 akcji serca, podtrzymanie czynności życiowych pacjenta może się wiązać z przedłużonym postępowaniem resuscytacyjnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Ropiwakaina jest długodziałającym lekiem do znieczulenia miejscowego z grupy amidów. Wykazuje działanie znieczulające i przeciwbólowe. Przy dużych dawkach, ropiwakaina 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 ropiwakainy jest długi czas działania. Początek działania oraz czas skutecznego działania środka miejscowo znieczulającego zależą od miejsca podania oraz dawki, ale jednocześnie 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.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

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

Brak dowodu *in vivo* na racemizację ropiwakainy.

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

Ropiwakaina 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 ropiwakainy, co wyjaśnia, dlaczego rzeczywisty okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy po podaniu zewnątrzoponowym niż po podaniu dożylnym.

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 zewnątrzoponowej, 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.

U dzieci w wieku od 1 do 12 lat udowodniono, że farmakokinetyka ropiwakainy po znieczuleniu regionalnym nie jest związana z wiekiem. W tej grupie wiekowej całkowity klirens osoczowy ropiwakainy jest rzędu 7,5 ml/min kg, klirens osoczowy frakcji wolnej, niezwiązanej z białkami wynosi 0,15 l/min kg, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 2,4 l/kg, frakcja wolna wynosi 5%, a końcowy okres półtrwania wynosi 3 godziny. Ropiwakaina wykazuje dwufazową absorpcję z przestrzeni w odcinku krzyżowym. W tej grupie wiekowej wartość klirensu jest zależna od masy ciała i jest podobna do klirensu u dorosłych.

Ropiwakaina łatwo przenika przez łożysko i szybko osiąga stan równowagi frakcji wolnej. 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.

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 w wieku powyżej 6 miesięcy osiągał te same wartości, jak u dorosłych. Dane podane w Tabeli 4 dotyczą całkowitego klirensu ropiwakainy (Cl) bez pooperacyjnego zwiększenia stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Tabela 4 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 5). 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 5 Symulowane średnie maksymalne stężenia formy niezwiązanej Cu_{max} 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 w wieku pomiędzy 1 a 6 miesiącem 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.

W badaniach u dzieci od 1 roku do 12 lat (n=22) z jednorazową blokadą nerwu biodrowo-pachwinowego-biodrowo-podbrzusznego z użyciem 3 mg/kg ropiwakainy o stężeniu 5 mg/ml, wchłanianie ropiwakainy było gwałtowne, z maksymalnym stężeniem w osoczu osiągniętym po 15-64 minutach od rozpoczęcia podawania. Dla całkowitej ropiwakainy, średnia wartość C_{max} wynosiła $1,5 \pm 0,9$ mg/l (z najwyższą wartością 4,8 mg/l), ze średnim okresem półtrwania eliminacji $2,0 \pm 1,7$ godziny. Obliczone stężenie w osoczu niezwiązanej frakcji po 30 minutach wynosiło $0,05 \pm 0,03$ mg/l, w zakresie C_{max} 0,02 – 0,136 mg/l.

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 osiągnięta po 0,8 godziny wynosi 0,0347 mg/l, jedną dziesiątą progu toksyczności (0,34 mg/l). Górny 90%-owy przedział ufności dla maksymalnego stężenia osoczkowego niezwiązanej frakcji wynosi 0,074 mg/l, jedną piątą progu toksyczności.

W opublikowanych badaniach porównawczych dotyczących farmakokinetyki jednorazowego wstrzyknięcia ropiwakainy 5 mg/ml do blokady nerwu biodrowo-pachwinowego-biodrowo-podbrzusznego pod kontrolą obrazu ultrasonograficznego w porównaniu do tradycyjnych technik lokalizacji, wykazano, że techniki z wykorzystaniem ultrasonografii wykazują wzrost C_{max} o 45-56% i poziomów AUC odpowiednio oraz wystąpiła redukcja czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu o 19%. Stąd, niższe dawki mogą być stosowane z wykorzystaniem technik ultrasonograficznych (patrz punkt 4.2).

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 kardiotoxyczność), 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, dlatego nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed otwarciem

3 lata

Okres ważności po otwarciu

Należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml przezroczysta ampułka z polipropylenu.

Ampułki z polipropylenu zaprojektowane, aby pasowały do strzykawek typu Luer lock oraz Luer fit.

Wielkość opakowań:

1, 5, 10 ampulek w blistrze PC/PE, całość 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 usunąć.

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.

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 28282

**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.