

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropimol, 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 7,5 mg ropiwakainy chlorowodorku (*Ropivacaini hydrochloridum*).

1 ampułka po 10 ml zawiera 75 mg ropiwakainy chlorowodorku.

1 ampułka po 20 ml zawiera 150 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml zawiera 3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór wodny, sterylny, przezroczysty, bezbarwny, izotoniczny o pH w przedziale 4,0 – 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ropimol 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do znieczuleń w chirurgii: u osób dorosłych i młodzieży powyżej 12 lat, podawany:

- w znieczuleniu zewnątrzoponowym w chirurgii, w tym do cięć cesarskich
- w celu uzyskania blokad dużych nerwów
- w celu uzyskania blokad miejscowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ropiwakainy chlorowodorek powinien być stosowany wyłącznie przez lub pod nadzorem specjalistów doświadczonych w wykonywaniu znieczuleń przewodowych.

Dawkowanie

DOROŚLI I MŁODZIEŻ POWYŻEJ 12 LAT

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie zalecane dla najczęściej stosowanych typów znieczuleń. Obowiązuje zasada podawania najmniejszej skutecznej dawki. Dawkowanie należy ustalić na podstawie doświadczenia specjalisty oraz stanu ogólnego pacjenta.

Tabela 1 Dorosli i młodzież powyżej 12 lat**ZNIECZULENIA W CHIRURGII****Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku lędźwiowym**

	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka (§) mg	Czas indukcji	Czas trwania
Chirurgia	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
Cięcie cesarskie	7,5	15-20	113-150 ⁽¹⁾	10-20	3-5

Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym

Blokada w zwalczaniu bólu pooperacyjnego	7,5	5-15 (w zależności od poziomu wstrzykiwania)	38-113	10-20	n/a ⁽²⁾
---	-----	---	--------	-------	--------------------

Blokada dużych nerwów*

Blokada splotu ramiennego	7,5	30-40	225-300 ⁽³⁾	10-25	6-10
---------------------------	-----	-------	------------------------	-------	------

Blokada miejscowa

(np. blokada małych nerwów i infiltracja)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
--	-----	------	---------	------	-----

ZWALCZANIE OSTREGO BÓLU**Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku lędźwiowym**

Bolus	2	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Powtarzane wstrzykiwania (np. zwalczanie bólu porodowego)	2	10-15 (minimalny odstęp 30 minut)	20-30		
Infuzja ciągła, np. ból porodowy	2	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Zwalczanie bólu pooperacyjnego	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a

Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym

Infuzja ciągła (zwalczanie bólu pooperacyjnego)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
--	---	-----------	------------	-----	-----

Blokada miejscowa

(np. blokada małych nerwów obwodowych i infiltracja)	2	1-100	2-200	1-5	2-6
---	---	-------	-------	-----	-----

Blokada nerwów obwodowych (blokada udowa lub z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi)

Infuzja ciągła lub powtarzane wstrzykiwanie (np. zwalczanie bólu pooperacyjnego)	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a
--	---	-----------	------------	-----	-----

(§) Przyjmuje się, że przedstawione w tabeli dawki dotyczące ropiwakainy chlorowodoru są minimalnymi dawkami skutecznymi i powinny być traktowane jako wytyczne do stosowania u dorosłych pacjentów. Możliwe są indywidualne różnice w indukcji i okresie oddziaływania dawki. Dane w kolumnie „Dawka” odzwierciedlają średni przewidywany zakres niezbędnej do podania dawki ropiwakainy chlorowodoru. W celu uzyskania informacji dotyczących czynników wpływających na określone techniki blokowania, jak również wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów, należy skorzystać ze standardowych podręczników.

* W przypadku blokady dużych nerwów istnieją jedynie zalecenia dotyczące dawkowania przy blokadzie splotu ramiennego. Pozostałe blokady dużych nerwów mogą wymagać stosowania mniejszych dawek. Obecnie nie ma jednak popartych doświadczeniem zaleceń dotyczących określonego dawkowania w przypadku innych blokad.

¹⁾ Zaleca się stosowanie dawkowania wzrastającego, gdzie dawka inicjująca wynosząca około 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) podawana jest w przedziale czasowym 3-5 min. W razie potrzeby można podać dwie dodatkowe dawki, w sumie dodatkowo 50 mg.

²⁾ n/a = nie ma zastosowania (ang. not applicable)

³⁾ Dawka przy blokadzie dużych nerwów musi być dostosowana do miejsca podania oraz stanu ogólnego pacjenta. Blokada splotu ramiennego z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi oraz z dostępu nadobojczykowego może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, niezależnie od rodzaju użytego miejscowego leku znieczulającego (patrz punkt 4.4.).

Znieczulenia w chirurgii (np. podanie zewnątrzoponowe) wymagają stosowania większych stężeń i dawek. W zabiegach chirurgicznych, do których w znieczuleniach zewnątrzoponowych konieczne jest uzyskanie całkowitej blokady nerwów ruchowych zaleca się podanie ropiwakainy chlorowodoru w postaci roztworu do wstrzykiwań w stężeniu 10 mg/ml. Mniejsze stężenia i dawki zalecane są w przypadku analgezji (np. znieczulenie zewnątrzoponowe w zwalczaniu ostrego bólu).

Stosowaniu Ropimol o mocy 7,5 mg i 10 mg/ml może towarzyszyć toksyczność ogólnoustrojowa i toksyczność wobec OUN u dzieci.

Mniejsze moce (2 mg/ml, 5 mg/ml) są bardziej odpowiednie do podawania dzieciom.

Stosowanie ropiwakainy u wcześniaków nie zostało udokumentowane.

Sposób podawania

Podanie nadtwardówkowe i okołonierwowe.

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego.

W przypadku konieczności podania dużych dawek zaleca się zastosowanie próbnej dawki 3 do 5 ml roztworu lidokainy z adrenaliną. Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemijającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie podpajęczynówkowe na podstawie objawów bloku rdzeniowego.

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 leku.

Do znieczulenia zewnątrzoponowego w chirurgii stosowano jednorazowo maksymalne dawki do 250 mg ropiwakainy chlorowodoru. Były one dobrze tolerowane.

Do blokady splotu ramiennego u pojedynczych pacjentów były stosowane jednorazowe dawki do 300 mg ropiwakainy. Były one dobrze tolerowane.

Podczas długotrwałych blokad – utrzymywanych poprzez ciągły wlew lub powtarzane podanie w bolusie - należy pamiętać o ryzyku wystąpienia w osoczu stężenia toksycznego lub ryzyku miejscowego uszkodzenia nerwu. Skumulowana dawka do 675 mg ropiwakainy w chirurgii i analgezji pooperacyjnej podawana w okresie 24 godzin jest dobrze tolerowana przez dorosłych pacjentów. Ropiwakaina podawana we wlewie zewnątrzoponowym z szybkością 28 mg/ml przez 72 godziny w okresie pooperacyjnym była również dobrze tolerowana. W ograniczonej grupie pacjentów stosowano dawki do 800 mg na dobę; w tych przypadkach działania niepożądane obserwowano rzadko.

Leczenie bólu pooperacyjnego należy prowadzić w następujący sposób: w przypadku gdy produkt nie był stosowany przed zabiegiem, indukcja blokady zewnątrzoponowej następuje przez podanie ropiwakainy chlorowodoru 7,5 mg/ml przez cewnik zewnątrzoponowy. Kontynuacja znieczulenia - wlew ropiwakainy chlorowodoru 2 mg/ml z szybkością 6 do 14 ml (12 do 28 mg) na godzinę zapewnia właściwe znieczulenie z nieznaczną i nie postępującą 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 obserwuje się znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe.

W badaniach klinicznych przy zwalczaniu bólu pooperacyjnego podawano zewnątrzoponowo ropiwakainy chlorowodorek 2 mg/ml, czysty lub w skojarzeniu z fentanylem 1-4 µg/ml, przez okres do 72 godzin.

Skojarzenie ropiwakainy chlorowodoru z fentanylem zmniejszało nasilenie bólu, ale wywoływało działania niepożądane związane z podawaniem opioidów. Badania skojarzenia ropiwakainy chlorowodoru z fentanylem zostały przeprowadzone tylko dla ropiwakainy chlorowodoru 2 mg/ml.

Podczas długotrwałych blokad nerwów obwodowych – utrzymywanych poprzez wlew ciągły lub powtarzane pojedyncze dawki - należy pamiętać o ryzyku wystąpienia w osoczu stężenia toksycznego lub ryzyku miejscowego uszkodzenia nerwu. W badaniach klinicznych, w celu blokady nerwu udowego przed zabiegiem chirurgicznym podawano 300 mg ropiwakainy chlorowodoru 7,5 mg/ml, a przy blokadzie z dostępu pomiędzy mięśniami pochyłymi – 225 mg ropiwakainy chlorowodoru 7,5 mg/ml. Analgezja podtrzymywana była za pomocą ropiwakainy chlorowodoru 2 mg/ml. Wlew lub powtarzane wstrzykiwanie dawki po 10 – 20 mg na godzinę przez 48 godzin zapewniały właściwe znieczulenie i były dobrze tolerowane.

Nie istnieje dokumentacja dotycząca stosowania ropiwakainy chlorowodoru o stężeniu powyżej 7,5 mg/ml przy cięciu cesarskim.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników leku lub inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów.
- 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 przewodowego mogą być stosowane jedynie w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, zatrudniających przeszkolony personel. Dostępne musi być wyposażenie i produkty lecznicze konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Przed wykonaniem blokady, w której konieczne jest stosowanie dużych dawek leku, należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta, a stan zdrowia pacjenta powinien być optymalny. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien zachować wszelkie niezbędne środki ostrożności w celu uniknięcia donaczyniowego podania leku (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 wysoki blok rdzeniowy 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 leku.

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

Układ sercowo-naczyniowy

Pacjenci leczeni lekami przeciwartmicznymi klasy III (np. amiodaron) powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza i powinni mieć monitorowane EKG, ze względu na możliwe powikłania kardiologiczne. Zgłaszano rzadkie przypadki zatrzymania akcji 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 akcji 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, bez względu na rodzaj zastosowanego leku.

Blokady dużych nerwów obwodowych

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

Nadwrażliwość

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

Hipowolemia

U pacjentów z hipowolemią, niezależnie od przyczyny, może wystąpić nagłe i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas stosowania któregośkolwiek z leków miejscowo znieczulających do znieczulenia miejscowego.

Pacjenci w złym stanie ogólnym

Pacjenci w złym stanie ogólnym - podeszły wiek lub stany chorobowe, np. 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 przewodowe.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Ropiwakaina jest metabolizowana w wątrobie i dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą wątroby, a ilość kolejnych dawek może wymagać redukcji ze względu na spowolnione wydalanie leku. Praktycznie 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 podczas stosowania leku.

Ostra porfiria

Roztwór ropiwakainy do wstrzyknięć i infuzji, może prawdopodobnie powodować porfirię, dlatego wolno go stosować 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.

Chondroliza

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie ciągły śródstawowy wlew znieczuleń miejscowych, w tym ropiwakainy. Większość zgłoszonych przypadków chondrolizy dotyczyła stawu barkowego. Ciągłe śródstawowe wlewy nie są zatwierdzonym wskazaniem dla ropiwakainy. Należy unikać ciągłych śródstawowych wlewów ropiwakainy, gdyż skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało ustalone.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu/efekcie

Niniejszy produkt zawiera 3 mg sodu na 1 ml, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

Noworodki powinny podlegać szczególnej uwadze ze względu na niedojrzałość szlaków metabolicznych. W badaniach klinicznych obserwowano większe wahania stężenia osoczowego ropiwakainy co sugeruje większe ryzyko toksyczności narządowej w tej grupie wiekowej szczególnie podczas ciągłej infuzji zewnątrzoponowej. Zalecane dawki dla noworodków opierają się na nielicznych danych klinicznych. Wymagane jest w tej grupie wiekowej stałe monitorowanie toksyczności narządowej (np. objawów toksyczności dla OUN, monitorowanie EEG i SpO₂) i lokalnej neurotoksyczności (np. w przedłużającym się powrocie do zdrowia). Monitorowanie to powinno być kontynuowane po zakończeniu infuzji ze względu na przedłużoną eliminację leku u noworodków.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego zawierającego ropiwakainę o mocy 7,5 i 10 mg/ml u dzieci do 12 roku życia włącznie nie zostało ustalone.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego zawierającego ropiwakainę o mocy 2 mg/ml w celu uzyskania blokady miejscowej u dzieci do 12 roku życia włącznie nie zostało ustalone.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego zawierającego ropiwakainę o mocy 2 mg/ml

w celu uzyskania blokady nerwów obwodowych u niemowląt poniżej 1 roku życia nie zostało ustalone.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 przeciwarrytmiczne takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ w tych przypadkach występuje nasilenie działania toksycznego. Równoczesne podawanie ropiwakainy i leków ogólnie znieczulających lub opioidowych leków przeciwbólowych może powodować wzajemne nasilenie działań niepożądanych. Nie istnieją szczegółowe badania interakcji zachodzących pomiędzy ropiwakainą i lekami przeciwarrytmicznymi 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 enzymu CYP1A2) zaobserwowano zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 77%. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji, należy zwrócić szczególną uwagę podczas jednoczesnego przedłużonego stosowania ropiwakainy i silnych inhibitorów enzymu CYP1A2, takich jak fluwoksamina i enoksacyna. Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2, patrz punkt 4.4.

W badaniach *in vivo* zaobserwowano również zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 15% w czasie równoczesnego stosowania ketokonazolu, silnego selektywnego inhibitora enzymu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A4 i ropiwakainy nie ma znaczenia klinicznego.

Ropiwakaina w badaniach *in vivo* 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 potwierdzają występowania bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodni), przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3.).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania ropiwakainy do mleka kobiecego.

Płodność

Brak dostępnych danych.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W zależności od dawki, leki znieczulające miejscowo 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 ropiwakainy 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 współczulnej, tj. nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii w następstwie znieczulenia podpajęczynówkowego lub zewnątrzoponowego.

Tabela działań niepożądanych

Poniższe częstości są wykorzystywane do opisu występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Rodzaj układu lub narządu	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Często Niezbyt często Nieznana	Parestezja, zawroty głowy, ból głowy Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, drgawki typu grand mal, zawroty głowy, drętwienie wokół ust, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dysartria, skurcze mięśni, drżenie)*, niedoczulica Dyskineza
Zaburzenia serca	Często Rzadko	Bradykardia, tachykardia Zatrzymanie akcji serca, arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często Niezbyt często	Niedociśnienie ^(a) Nadciśnienie tętnicze Omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia układu pokarmowego	Bardzo często Często	Nudności Wymioty ^(b)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Podwyższona temperatura, dreszcze Hipotermia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców

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

(a) Niedociśnienie jest rzadziej spotykane u dzieci ($> 1/100$)

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

Działania niepożądane związane z tą grupą 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, są związane ze znieczuleniem przewodowym bez względu na zastosowany lek znieczulający.

Całkowita blokada podpajęczynówkowa

Całkowita blokada podpajęczynówkowa może wystąpić w przypadku, gdy dawka zewnątrzoponowa zostanie przypadkowo podana podpajęczynówkowo.

Ostre objawy toksyczności ogólnoustrojowej

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

Toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego

Objawy podmiotowe i przedmiotowe toksyczności ze strony OUN pojawiają się stopniowo i szybko się nasilają. Początkowo obserwuje się takie objawy jak zaburzenia widzenia i słuchu, drętwienie wokół ust, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, mrowienia i parestezje. Zaburzenia mowy oraz sztywność i skurcze mięśni są bardziej nasilone i mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawów tych nie należy błędnie oceniać jako zachowań neurotycznych. Do kolejnych objawów należą utrata przytomności i napady typu grand mal, które trwają od kilku sekund do kilku minut. Podczas drgawek szybko dochodzi do hipoksji i hiperkapni ze względu na zwiększoną aktywność mięśniową oraz zaburzenia oddychania. W ciężkich przypadkach może dojść nawet do zatrzymania oddechu. Kwasica metaboliczna i oddechowa nasila działanie toksyczne i zwiększa ilość objawów uszkodzenia powodowanych przez leki miejscowo znieczulające.

Objawy ustępują po redystrybucji leku miejscowo znieczulającego z OUN oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko, jeśli nie zostały podane bardzo duże dawki substancji czynnej.

Toksyczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego

Objawy toksyczności dotyczące układu sercowo-naczyniowego mają cięższy przebieg. Duże układowe stężenia leków znieczulających miejscowo mogą prowadzić do niedociśnienia, bradykardii, zaburzeń rytmu oraz nawet zatrzymania akcji serca. U badanych ochotników, dożylny wlew ropiwakainy powodował wystąpienie objawów zaburzeń przewodnictwa i kurczliwości mięśnia serca.

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

U dzieci trudno zauważyć wczesne objawy toksyczności związane z podaniem leku miejscowo znieczulającego w przypadkach, gdy zastosowano blokadę w ramach ogólnego znieczulenia. Patrz także punkt 4.4.

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 10) i wymioty, które występują częściej u dzieci (>1 na 10).

U dzieci, wczesne objawy toksyczności mogą być trudne do wykrycia ponieważ mogą one nie być w stanie wyrazić je 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można też zgłaszać 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 osoczone może osiągnąć wartości maksymalne po jednej do dwóch godzin, w zależności od miejsca podania, w związku z czym objawy toksyczności mogą pojawić się później (Patrz punkt 4.8).

Postępowanie

W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku miejscowo znieczulającego i rozpocząć odpowiednie leczenie objawów ze strony OUN (drgawki, depresja OUN), zapewnić drożność dróg oddechowych i wspomagać oddychanie oraz podać leki przeciwdrgawkowe. W przypadku wystąpienia zatrzymania krążenia, należy natychmiast wdrożyć pełne postępowanie resuscytacyjne. Optymalne utlenowanie krwi i wentylacja oraz podtrzymanie czynności serca jak również leczenie kwasicy mają życiowe znaczenie.

W przypadku objawów zapaści sercowo-naczyniowej (niedociśnienie, bradykardia), należy rozważyć właściwe leczenie, podając płyny infuzyjne, leki obkurczające naczynia, i (lub) środki 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 znieczulające miejscowo, amidy

Kod ATC: N01BB09

Ropiwakaina jest lekiem miejscowo znieczulającym z grupy amidów o przedłużonym działaniu obejmującym zarówno znieczulenie, jak i analgezję. Przy dużych dawkach, ropiwakaina ma działanie znieczulające w chirurgii, natomiast przy mniejszych dawkach wywołuje blokadę czuciową z ograniczoną i nie pogłębiającą się blokadą motoryczną.

Mechanizm działania polega na odwracalnej redukcji przepuszczalności osłony włókna nerwowego względem jonów sodowych. W rezultacie zmniejszona zostaje prędkość depolaryzacji, a zwiększony próg pobudliwości, co wywołuje miejscową blokadę impulsów nerwowych.

Najbardziej charakterystyczną właściwością ropiwakainy jest jej długi czas działania. Inicjacja znieczulenia i okres skutecznego oddziaływania leku miejscowo znieczulającego zależy od miejsca podania leku oraz od dawki, nie zależy natomiast od obecności leku zwężającego naczynia krwionośne (np. adrenalina). W celu zapoznania się ze szczegółami rozpoczęcia działania i okresu oddziaływania ropiwakainy, patrz tablica 1 w punkcie dotyczącym dawkowania i sposobów podawania.

Zdrowi ochotnicy, którzy poddali się donaczyniowej infuzji ropiwakainy tolerowali ją dobrze przy małych dawkach, a przy maksymalnej tolerowanej dawce wystąpiły spodziewane objawy toksyczności ośrodkowego układu nerwowego. Badania kliniczne substancji czynnej wykazały, że może on być bezpiecznie stosowany przy prawidłowym podaniu zalecanych dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ropiwakaina posiada centrum chiralności i jest dostępna jako czysty S-(-)-enancjomer. Bardzo dobrze rozpuszcza się w tłuszczach. Wszystkie metabolity wykazują działanie miejscowo znieczulające, ale w porównaniu do ropiwakainy siła ich działania jest stosunkowo mała, a czas oddziaływania krótszy. Stężenie osoczowe ropiwakainy zależy od zastosowanej dawki, sposobu podania oraz unaczynienia miejsca, w które została podana. Ropiwakaina posiada farmakokinetykę liniową, gdzie stężenie maksymalne jest proporcjonalne do dawki.

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

Ropiwakaina charakteryzuje się średnim całkowitym klirensiem osoczym 440 ml/min, klirensiem nerkowym 1 ml/min, objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym 47 litrów oraz okresem półtrwania w fazie końcowej równym 1,8 godz. od podania dożylnego. Wskaźnik pośredniego usuwania ropiwakainy z wątroby wynosi około 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną α_1 -glikoproteina w osoczu; niezwiązana frakcja w osoczu równa jest około 6%.

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

Wahania stężenia niezwiązanego, tj. aktywnego farmakologicznie, były dużo mniejsze niż całkowitego stężenia osoczowego.

Ropiwakaina charakteryzuje się umiarkowanym/niskim poziomem wychwytu wątrobowego, jej poziom eliminacji wątrobowej zależy od stężenia formy nie związanej z białkami osocza. Pozabiegowy wzrost stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny zmniejsza frakcję niezwiązaną ropiwakainy, ze względu na zwiększone wiązanie z białkami, co obniża całkowity klirens leku i w rezultacie prowadzi do wzrostu całkowitego stężenia ropiwakainy w osoczu, jak zaobserwowano w badaniach na dzieciach i młodzieży oraz na pacjentach dorosłych. Poziom niezwiązanego ropiwakainy odpowiada za farmakodynamikę i toksyczność leku.

Ropiwakaina łatwo przenika do łożyska i szybko dochodzi do równowagi stężenia niezwiązanego frakcji osocza. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, co powoduje, że całkowite stężenie osoczowe jest niższe u płodu, niż u matki.

Ropiwakaina jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie poprzez hydroksylowanie związków aromatycznych. Po podaniu dożylnym 86% dawki wydalane jest w moczu, z czego tylko około 1% to substancja czynna w niezmienionej postaci. Głównym metabolitem jest 3-hydroksyropiwakaina, z której 37% jest wydalane w moczu, głównie w postaci sprzężonej. Wydalanie z moczem 4-hydroksyropiwakainy, N-odalkilowanego metabolitu oraz 4-hydroksy-odalkilowanego wynosi od 1 do 3%. Sprzężona i niesprzężona 3-hydroksyropiwakaina wykazuje jedynie śladowe stężenie w osoczu.

Podobny układ metabolitów wykazano u dzieci powyżej 1 roku życia.

Nie ma dowodu *in vivo* na racemizację ropiwakainy.

Dzieci i młodzież:

Farmakokinetykę ropiwakainy scharakteryzowano na podstawie analizy populacji obejmującej 192 dzieci w wieku od 0 do 12 lat. Stężenie niezwiązanego ropiwakainy i klirens 3-hydroksyropiwakainy (PPX) oraz objętość dystrybucji zależą od masy ciała, wieku i dojrzałości metabolicznej wątroby. Za najbardziej znaczący czynnik uważa się masę ciała. Dojrzałość metaboliczna dla klirensu wątrobowego ropiwakainy jest osiągnięta w wieku 3 lat, dojrzałość dla syntezy 3-hydroksyropiwakainy w wieku 1 roku, zaś maksymalny poziom dystrybucji niezwiązanego ropiwakainy jest osiągnięty w wieku 2 lat. Objętość niezwiązanego 3-hydroksyropiwakainy jest zależna jedynie od masy ciała. Jako że 3-hydroksyropiwakaina ma dłuższy okres półtrwania i niższy klirens może podlegać kumulacji po podaniu zewnątrzoponowym. Klirens niezwiązanego ropiwakainy w wieku 6 miesięcy uzyskuje wartość obserwowaną u pacjentów dorosłych.

Całkowity klirens ropiwakainy przedstawia poniższa tabela przy czym nie obserwuje się wpływu pooperacyjnego zwiększenia stężenia kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Estymacja danych farmakokinetycznych uzyskanych z obserwacji dzieci i młodzieży:

Grupa wiekowa	BW (a)	Clu(b)	Vu(c)	CL(d)	T _{1/2} (e)	T _{1/2PPX} (f)
	Kg mc.	(l/h/kg mc.)	(l/kg mc.)	(l/h/kg mc.)	(h)	(h)
Noworodek	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) Okres półtrwania ropiwakainy

(f) Okres półtrwania PPX

Średnia maksymalnego stężenia formy niezwiązanej w osoczu (C_u_{max}) po pojedynczej blokadzie krzyżowej jest wyższa u noworodków, zaś czas w którym to stężenie jest uzyskiwane skraca się z wiekiem.

Symulowane średnie maksymalne 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.

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

Grupa wiekowa	Dawka	C _u _{max} ^a	t _{max} ^b	C _u _{max} ^c
	(mg/kg mc.)	(mg/l)	(h)	(mg/l)
0-1 miesiąc	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 miesiąc	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 miesiąc	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 6 miesiącu życia, po zmianie w podawaniu zalecanej dawki dla ciągłej infuzji zewnątrzoponowej, klirens formy niezwiązanej ropiwakainy uzyskuje 34% poziomu obserwowanego u dorosłych zaś poziomu niezwiązanego PPX 71% obserwowanego u dorosłych. Ekspozycja systemowa jest największa u noworodków, nieco mniejsza u niemowląt pomiędzy 1 a 6 miesiącem życia i najmniejsza u starszych dzieci co wynika z niedojrzałości metabolicznej wątroby. Jest to częściowo kompensowane przez zalecane 50% zmniejszenie dawki dla ciągłej infuzji dla dzieci poniżej 6 miesiąca życia.

Symulacja sumy stężenia niezwiązanej ropiwakainy i PPX oparta o parametry PK i ocenę zmienności w analizie populacyjnej wykazuje, że dla pojedynczej blokady krzyżowej rekomendowana dawka musi wzrosnąć o współczynnik 2,7 w młodszej grupie wiekowej i o współczynnik 7,4 w przedziale wiekowym 1 – 10 lat przy przedziale ufności na poziomie 90% by uzyskać poziom toksyczności systemowej.

Odpowiednie współczynniki dla ciągłej infuzji zewnątrzoponowej to 1,8 i 3,8.

Symulacja sumy stężenia niezwiązanej ropiwakainy i PPX oparta o parametry PK i ocenę zmienności w analizie populacyjnej wykazuje, że u niemowląt i dzieci od 1 do 12 lat otrzymujących 3 mg/kg mc. do jednorazowej blokady nerwów obwodowych (biodorowo-pachwinowych), mediana maksymalnego stężenia niezwiązanej frakcji osiągnięta jest po 0,8 godz. i wynosi 0,0347 mg/ml, jedna dziesiąta progu toksyczności (0,34 mg/ml). Górny 90%-owy 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 na 72 godz.) poprzedzonej jednorazową blokadą nerwów obwodowych 3 mg/kg mc., mediana maksymalnego stężenia niezwiązanej frakcji wynosi 0,053 mg/l. Górny

90%-owy przedział ufności dla maksymalnego stężenia osocznego niezwiązanej frakcji wynosi 0,088 mg/l, jedna czwarta prognozy 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 kardiotoxyczność), nie wykryto innych zagrożeń dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas solny 1N
Sodu wodorotlenek 1N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania przeprowadzone na roztworach alkalicznych wykazały, że ropiwakaina słabo rozpuszcza się przy pH>7,0 i może nastąpić proces strącania się.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ropimol 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań:

- przezroczyste ampułki z PP, po 10 ml w sterylnym plastikowym opakowaniu, pakowane po 5
- ampułki ze szkła bezbarwnego typu I, po 10 ml w plastikowym blisterze, pakowane po 5
- przezroczyste ampułki z PP, po 20 ml w sterylnym plastikowym opakowaniu, pakowane po 5

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór do wstrzykiwań nie zawiera konserwantów i jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Nie zużyty roztwór należy wyrzucić.

Produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo przed użyciem: tylko przejrzysty roztwór rzeczywiście wolny od zanieczyszczeń powinien być użyty.

Opakowania nie należy poddawać ponownej sterylizacji w autoklawie. Jeśli niezbędna jest sterylna powierzchnia zewnętrzna, należy użyć nienaruszone opakowanie.

Ampułki z PP są zaprojektowane w taki sposób, żeby pasowały do strzykawków typu Luer Lock i Luer fit.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Frazione Granatieri
50018 Scandicci (FI)
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15797

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.10.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30/09/2016