CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropimol, 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg ropiwakainy chlorowodorku.
1 ampułka po 10 ml zawiera 50 mg ropiwakainy chlorowodorku.

Substancje pomocnicze: 1 ml zawiera 3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań, do podania dooponowego.
Roztwór wodny, sterylny, przezroczysty, bezbarwny, izotoniczny, izobaryczny o pH w przedziale 4,0 – 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U osób dorosłych do:
- Podanie dooponowe do znieczulenia chirurgicznego.

U niemowląt od 1 roku życia i dzieci do 12 roku życia włącznie (w czasie trwania zabiegu chirurgicznego i po nim) do uśmierzania ostrego bólu:
- pojedyncze blokady nerwów obwodowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie
DOROŚLI I MŁODZIEŻ OD 12 LAT
Poniższa tabela przedstawia dawkowanie zalecane dla najczęściej stosowanych typów znieczuleń. Obowiązuje zasada podawania najmniejszej skutecznej dawki. Dawkowanie należy ustalić na podstawie stanu ogólnego pacjenta zgodnie z doświadczeniem specjalisty.

ZNIECZULENIA W CHIRURGII

Podanie dooponowe	Stężenie mg/ml	Objętość ml	Dawka (§) mg	Czas indukcji w minutach	Czas trwania w godzinach
Chirurgia	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

(§) Przedstawione w tabeli dawki dotyczące ropiwakainy chlorowodorku są dawkami koniecznymi do uzyskania skutecznego znieczulenia u dorosłych pacjentów. Możliwe są indywidualne różnice w indukcji i długości trwania znieczulenia. Dane w kolumnie „Dawka” odzwierciedlają średni przewidywany zakres

niezbędnej do podania dawki ropiwakainy chlorowodorku. W celu uzyskania informacji dotyczących czynników wpływających na określone techniki blokowania, jak również wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów, należy skorzystać ze standardowych podręczników.

Dzieci
Podanie dooponowe nie było badane u niemowląt, małych dzieci ani u dzieci.

Sposób podawania
Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania leku 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 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.

Wstrzyknięcie dooponowe powinno zostać wykonane po zidentyfikowaniu przestrzeni podpajęczynówkowej i rozpoznaniu czystego płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) przy pomocy igły punkcyjnej do kręgosłupa lub wykrytego przez aspirację.

DZIECI:
Jednorazowe podanie w celu blokady nerwów obwodowych

	Stężenie mg/ml	**Objętość ml/kg mc.**	**Dawka (§) mg/kg mc.**
Jednorazowe podanie w celu blokady nerwów obwodowych (np. blokada nerwu biodrowo-pachwinowego, blokada splotu ramiennego) u dzieci od 1 do 12 lat	5,0	0,5 – 0,6	2,5 – 3,0

(§) Przedstawione w tabeli dawki należy traktować jako wytyczne do stosowania u dzieci. Możliwe są indywidualne różnice w odpowiedzi na leczenie. 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 blokad oraz wymagań dotyczących poszczególnych pacjentów, należy skorzystać ze standardowych podręczników.

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

Ropimol 5 mg/ml nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci <1 roku życia; stosowanie ropiwakainy u wcześniaków nie zostało udokumentowane.

Sposób podawania
Zaleca się uważną aspirację przed i podczas wstrzykiwania leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego. Jednocześnie należy uważnie kontrolować czynności życiowe pacjenta. W przypadku wystąpienia objawów toksycznych, należy natychmiast przerwać podawanie leku.
Zaleca się frakcjonowanie obliczonej dawki leku znieczulającego miejscowo.

W technikach ultrasonograficznych, często niższe dawki mogą być konieczne (patrz punkt 5.2).
Wysokie całkowite stężenie w osoczu było obserwowane, gdy ropiwakaina 5 mg/ml była stosowana w dawkach 3,5 mg/kg mc.(0,7 ml/kg mc.) bez występowania przypadków toksyczności układowej. Zalecane jest stosowanie niższego stężenia ropiwakainy do bloków, gdzie wysokie objętości przekraczające

3 mg/kg mc. dawki (0,6 ml/kg) są wymagane (np. blokada przedziału powięzi biodrowej).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ropiwakainę lub inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów.
- Ogólne przeciwwskazania do znieczulenia przewodowego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego.
- Odcinkowe znieczulenie dożylne.
- Znieczulenie okołoszyjkowe w położnictwie.
- Blokady dużych nerwów są przeciwwskazane u pacjentów z hipowolemią.

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 oraz powinien być odpowiednio przeszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, objawów toksyczności ogólnoustrojowej oraz innych powikłań. Ponieważ dooponowo podaje się małe dawki leku, 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
Pacjenci leczeni lekami przeciwarytmicznymi 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 u pacjentów z nadwrażliwością na 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 dooponowego, niezależnie od zastosowania któregokolwiek z leków miejscowo znieczulających do znieczulenia miejscowego.

Pacjenci w złym stanie ogólnym
Pacjenci w złym stanie ogólnym z powodu podeszłego wieku lub występujących stanów chorobowych, 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. Zwykle 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, może prawdopodobnie powodować porfirię, dlatego u pacjentów z ostrą porfirią należy stosować go 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 (lub) zaleceniami specjalistów w tej dziedzinie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu/efekcie
Ropimol zawiera 3 mg sodu w 1 ml, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

Dzieci i mlodzież
Podanie dooponowe u niemowląt, dzieci uczących się chodzić lub dzieci nie zostało udokumentowane. Bezpieczeństwo i skuteczność ropiwakainy 5 mg/ml do blokady nerwów obwodowych u niemowląt poniżej 1 roku życia nie zostało ustalone.
Ropimol 5 mg/ml nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Noworodki mogą wymagać szczególnej uwagi w związku z niedojrzałością szlaków metabolicznych. W badaniach klinicznych u noworodków obserwowano większe zmiany w stężeniu ropiwakainy w osoczu, co może wskazywać na zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowej toksyczności w tej grupie wiekowej.

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 przeciwarytmiczne takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ w tych przypadkach występuje nasilenie ogólnoustrojowego działania toksycznego. Równoczesne podawanie ropiwakainy i leków ogólnie znieczulających lub opioidowych leków przeciwbólowych może powodować wzajemne nasilenie działań niepożądanych.
Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji zachodzących pomiędzy ropiwakainą i lekami przeciwarytmicznymi 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
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 vitro* wykazuje konkurencyjne hamowanie izoenzymu CYP2D6, ale prawdopodobnie w stężeniach osiąganych w osoczu w warunkach klinicznych nie ma takiego działania.

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 (płodu), przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania ropiwakainy do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
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 nerwów, tj. nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii w następstwie znieczulenia dooponowego i zdarzeń spowodowanych przez nakłucie igłą (np. krwiak rdzeniowy, popunkcyjne bóle głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz zewnątrzoponowy ropień). Wiele spośród najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych są bardzo częste w trakcie trwania znieczulenia i zabiegu, takie jak mdłości, wymioty i niedociśnienie i ogólnie nie jest to możliwe odróżnienie tych spowodowanych przez stany kliniczne od tych spowodowanych przez produkt leczniczy lub blokadę.

Całkowita blokada podpajęczynówkowa 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 związane z ropiwakainą występują zwykle w wyniku zastosowania zbyt dużej dawki, szybkiego wchłaniania lub przypadkowego wstrzyknięcia donaczyniowego. Ponieważ w znieczuleniach dooponowych stosuje się niskie dawki, wystąpienie objawów ogólnoustrojowych toksyczności nie wydaje się prawdopodobne.

Tabela działań niepożądanych
Poniższe częstości wykorzystywane są w tabeli w punkcie 4.8: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) oraz bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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[c] Objawy toksyczności ze strony OUN (drgawki, drgawki typu grand mal, napady padaczkowe, uczucie pustki w głowie, drętwienie wokół ust, drętwienie języka, nadwrażliwość słuchowa, szumy uszne, zaburzenia widzenia, dysartria, skurcze mięśni, drżenie)[*], niedoczulica[c] Dyskineza
Zaburzenia serca	Często Rzadko	Bradykardia[c], tachykardia Zatrzymanie akcji serca, arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często Niezbyt często	Niedociśnienie[a] Nadciśnienie tętnicze Omdlenie[c]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność[c]
Zaburzenia układu pokarmowego	Bardzo często Często	Nudności Wymioty[b,c]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zatrzymanie moczu[c]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Podwyższona temperatura, dreszcze Hipotermia[c]
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, 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 (patrz punkt 4.9).

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

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

c Reakcje te są częstsze niż wskazano po podaniu dooponowym.

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 podania zbyt dużej dawki produktu dooponowo.

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. 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.

Toksyczne działanie produktu na ośrodkowy układ nerwowy
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, uczucie pustki w głowie, 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. Następnie mogą wystąpić 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.

Toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy
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.

Populacja pediatryczna
Częstość, rodzaj i intensywność oczekiwanych działań niepożądanych u dzieci jest taka sama jak u dorosłych z wyjątkiem niedociśnienia, które występuje rzadziej u dzieci (< 1 na 10) i wymiotów, które występują częściej u dzieci (> 1 na 10).
U dzieci, wczesne objawy toksyczności wywołane miejscowym znieczuleniem mogą być trudniejsze do wykrycia albowiem mogą być nie wyrażone w sposób werbalny.

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 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 osoczowe 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). Ponieważ w znieczuleniach dooponowych stosuje się niskie dawki, wystąpienie objawów ogólnoustrojowych toksyczności nie wydaje się prawdopodobne. Podanie zbyt dużej dawki do przestrzeni podpajęczynówkowej może powodować wystąpienie całkowitej blokady podpajęczynówkowej.

Postępowanie
W przypadku wystąpienia ostrych ogólnoustrojowych 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 istotne znaczenie.
W przypadku objawów zapaści sercowo-naczyniowej (niedociśnienie, bradykardia), należy rozważyć właściwe leczenie, podając płyny dożylne, leki obkurczające naczynia i (lub) środki inotropowe.
W razie 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: N01B B09
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 niepogłębiającą 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 tabelka w punkcie 4.2.
Zdrowi ochotnicy, którzy poddali się donaczyniowej infuzji ropiwakainy tolerowali ją dobrze przy małych dawkach, a przy maksymalnej tolerowanej dawce wystąpiły spodziewane objawy toksycznego działania leku na ośrodkowy układ nerwowy. Badania kliniczne ropiwakainy wykazały jej bezpieczeństwo 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 i dwufazowe wchłanianie z przestrzeni zewnątrzoponowej z okresem półtrwania przebiegającym w dwóch fazach w czasie od 14 min do 4 godzin 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 klirensem osoczowym 440 ml/min, klirensem

nerkowym 1 ml/min, objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym 47 litrów oraz okresem półtrwania w fazie końcowej równym 1,8 godziny od podania dożylnego.
Wskaźnik średniego usuwania ropiwakainy z wątroby wynosi około 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną α_1-glikoproteiną 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 lub niskim poziomem wychwytu wątrobowego, jej poziom eliminacji wątrobowej zależy od stężenia formy niezwiązanej 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. Klirens niezwiązanej ropiwakainy nie zmienia się, czego dowodem jest stabilne stężenie frakcji niezwiązanej w trakcie wlewu pooperacyjnego. Poziom niezwiązanej ropiwakainy odpowiada za ogólnoustrojowy efekt farmakodynamiczny i toksyczność leku.
Ropiwakaina łatwo przenika do łożyska i szybko dochodzi do równowagi stężenia niezwiązanej 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 z moczem, z czego tylko około 1% to substancja czynna w niezmienionej postaci. Głównym metabolitem jest 3-hydroksyropiwakaina, z której 37% jest wydalane z moczem, 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 niezwiązanej ropiwakainy 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 osiągana w wieku 3 lat, dojrzałość dla syntezy 3-hydroksyropiwakainy w wieku 1 roku, zaś maksymalny poziom dystrybucji niezwiązanej ropiwakainy jest osiągany w wieku 2 lat. Objętość niezwiązanej 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 niezwiązanej 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.

Oszacowanie parametrów farmakokinetycznych uzyskanych z obserwacji dzieci i młodzieży:

Grupa wiekowa	BW [a]	Clu [b]	Vu [c]	CL [d]	$T_{1/2}$ [e]	$T_{1/2}$PPX [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 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 (Cu_{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	Cu_{max} [a]	t_{max} [b]	Cu_{max} [c]
	(mg/kg mc.)	(mg/l)	(h)	(mg/l)
0-1 miesiąc	2,00	0,0582	2,00	005-0,08 (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

U dzieci w wieku 6 miesiący, 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. Ogólnoustrojowe wystawienie na działanie leku jest największe u noworodków, nieco mniejsze u niemowląt pomiędzy 1 a 6 miesiącem życia i najmniejsze u starszych dzieci, co wynika z niedojrzałości metabolicznej wątroby. Jest to częściowo kompensowane przez zalecane 50% obniżenie 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 ogólnoustrojowej. Odpowiednie współczynniki dla ciągłej infuzji zewnątrzoponowej to 1,8 i 3,8.

W badaniach u dzieci w wieku od 1 do 12 roku życia (n=22) z jednorazowym blokiem nerwu biodrowo-pachwinowego / nerwu biodrowo-podbrzusznego z użyciem 3 mg/kg ropiwakainy 5 mg/l, 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 ± 0,9 mg/l (z najwyższą wartością 4,8 mg/l) ze średnim okresem półtrwania eliminacji 2,0 ± 1,7 godziny. Obliczone stężenie w osoczu niezwiązanej frakcji po 30 minutach wynosiło 0,05 ± 0,03 mg/l, w zakresie C_{max} 0,02 – 0,136 mg/l.

Symulacja sumy stężenia niezwiązanej ropiwakainy i PPX oparta o parametry PK i ocenę zmienności w analizie populacyjnej wykazuje, że u dzieci od 1 do 12 lat, niemowląt i dzieci otrzymujących 3 mg/kg do jednorazowej blokady nerwów obwodowych (biodrowo-pachwinowych), mediana maksymalnego stężenia niezwiązanej frakcji osiągana jest po 0,8 godz. i wynosi 0,0347 mg/l, jedna dziesiąta progu toksyczności (0,34 mg/l). Górny 90%-owy przedział ufności dla maksymalnego stężenia osoczowego niezwiązanej frakcji wynosi 0,074 mg/l, jedna piąta progu toksyczności.

W opublikowanych badaniach porównawczych dotyczących farmakokinetyki jednorazowego wstrzyknięcia ropiwakainy 5 mg/ml do blokady nerwu biodrowo- pachwinowego / nerwu 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 po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję, potencjału mutagennego oraz toksyczności miejscowej, poza zagrożeniami wynikającymi z farmakodynamiki dużych dawek ropiwakainy (np. objawy ze strony OUN, w tym drgawki oraz kardiotoksyczność), nie wykryto innych zagrożeń dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny 3,6% w/v
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
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.
Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

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

- Przezroczyste ampułki z PP po 10 ml w sterylnym plastikowym worku zewnętrznym, pakowane po 5 sztuk.
- Ampułki ze szkła bezbarwnego typu I, po 10 ml w plastikowym blistrze, pakowane po 5.

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

Roztwór 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 obróbce w autoklawie: jeśli niezbędna jest sterylna powierzchnia zewnętrzna, należy użyć nienaruszone opakowanie.
Ampułki z PP są zaprojektowane w taki sposób, żeby pasowały do strzykawek 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

21509

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2013-10-09
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017-09-09

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023