

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ropivakain Readyfusor 10 mg/h raztopina za infundiranje v sistemu za aplikacijo zdravila

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje ropivakain v obliki ropivakainijevega klorida monohidrata, kar ustreza 2 mg ropivakainijevega klorida.

Ena 250 ml plastenka raztopine za infundiranje vsebuje ropivakain v obliki ropivakainijevega klorida monohidrata, kar ustreza 500 mg ropivakainijevega klorida.

Sistem za aplikacijo zdravila zagotavlja hitrost pretoka približno 5 ml/h, kar ustreza 10 mg/h v največ 48 urah.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,15 mmol (3,4 mg) natrija.

En 250 ml vsebnik raztopine za infundiranje vsebuje 37 mmol (850 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

Osmolalnost : 270 - 320 mOsmol/kg.

Vrednost pH je v razponu 4,0 – 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ropivakain Readyfusor je indicirano za akutno obvladovanje pooperacijske bolečine pri odraslih.

Zdravilo Ropivakain Readyfusor se uporablja za vzdrževanje stalnega perifernega živčnega bloka z neprekinjeno infuzijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ropivakain Readyfusor smejo dati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z regionalno anestezijo.

Na takojšnjo razpolago morajo biti oprema in zdravila, potrebna za spremljanje in za nujno reanimacijo. Odgovorni zdravnik mora biti ustrezno usposobljen in seznanjen z diagnosticiranjem in zdravljenjem neželenih učinkov, sistemskih toksičnih učinkov in drugih zapletov (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Odmerjanje

Odrasli

Sistem za aplikacijo zdravila zagotavlja hitrost pretoka približno 5 ml/h, kar ustreza 10 mg/h v največ 48 urah.

Stalna hitrost infundiranja 5 ml (10 mg) na uro zagotavlja zadostno analgezijo z le blagim in neprogresivnim motoričnim blokom v večini primerih zmerne do hude pooperacijske bolečine.

Za vzdrževanje stalnega perifernega živčnega bloka z neprekinjeno perinevralno infuzijo za obvladovanje pooperacijske bolečine je mogoče priporočati naslednje metode:

- prvič, blok vzpostavimo z ropivakainom 7,5 mg/ml, če ni bil vzpostavljen že perioperativno;
- analgezijo nato vzdržujemo z zdravilom Ropivakain Readyfusor.

Glede na bolnikovo klinično stanje je treba razmisliti o predpisovanju drugih peroralnih analgetikov (za analgezijo pod bolnikovim nadzorom) ali o dodatnih bolusnih injekcijah lokalnega anestetika.

Analgetični učinek je treba natančno spremljati, tako da obvladovanje bolečine prekinemo, takoj ko stanje bolečine to dopušča.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ropivakain Readyfusor ni indicirano za otroke in mladostnike.

Način uporabe

Za perinevralno uporabo.

- Sistem za aplikacijo zdravila je namenjen samo za enkratno uporabo. Ponovna uporaba ni dovoljena.
- Sistema za aplikacijo zdravila ni dovoljeno ponovno avtoklavirati. Pot tekočine v sistemu za odmerjanje je sterilizirana.
- Sistema za aplikacijo zdravila ni dovoljeno priključiti na intravenski kanal.
- Izogniti se je treba prepogibanju cevi, saj bi to lahko povzročilo neustrezno hitrost dovajanja tekočine.
- Na cev ni dovoljeno nameščati tesnih ovojev.
- Sistema za aplikacijo zdravila se ne sme uporabljati, če je kateri koli od njegovih delov poškodovan ali počen, ali če je priključek na cevi videti na kakršen koli način zlomljen, počen ali poškodovan.
- Omejevalnik pretoka (prozorni pravokotnik) mora ostati s trakom prilepljen na bolnikovo kožo. Če je trak odstranjen ali če se stik omejevalnika pretoka s kožo prekine, lahko to povzroči neustrezno hitrost dovajanja tekočine.
- Na omejevalnik pretoka se ne sme nameščati vročih ali hladnih obkladkov, saj bi lahko to povzročilo neustrezno hitrost dovajanja tekočine.
- Sistema za aplikacijo zdravila se ne sme ponovno povezati, če je med aplikacijo zdravila prišlo do nenamerne odklopa s priključka, saj lahko to povzroči okužbo.
- Bolniki se ne smejo kopati ali prhati skupaj s sistemom za aplikacijo zdravila ali če je priključek še vedno na mestu, saj bi lahko to povzročilo okužbo.
- Bolniki ne smejo posegati v ovoj rane ali v priključek, saj bi lahko to povzročilo okužbo.

Za navodila o ravnanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- intravenska regionalna anestezija,
- paracervikalna anestezija v porodništvu,
- hipovolemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Intratekalna in intracerebralna aplikacija infuzije zdravila Ropivakain Readyfusor ni priporočljiva, ker učinkovitost in varnost nista bili ugotovljeni.

Zaradi stalne hitrosti pretoka pri aplikaciji zdravilo Ropivakain Readyfusor ni priporočljivo za epiduralno dajanje.

Učinki na srce in ožilje

Bolnike, ki prejemajo antiaritmike iz III. skupine (npr. amiodaron), je treba natančno nadzirati in razmisliti o spremljanju z EKG, saj so učinki na srce lahko aditivni.

Med uporabo ropivakaina za epiduralno anestezijo ali blokado perifernih živcev so opisani redki primeri zastoja srca, zlasti po naključnem intravaskularnem dajanju pri starejših bolnikih in bolnikih s spremljajočo srčno boleznijo. V nekaterih primerih je bila reanimacija težavna. Če se pojavi zastoj srca, je lahko potrebna dolgotrajna reanimacija, da bi izboljšali možnost uspešnega izida.

Bloki v predelu glave in vratu

Določene postopke lokalne anestezije, npr. injiciranje v predelu glave in vratu, lahko spremlja večja pogostnost resnih neželenih učinkov, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.

Obsežni periferni živčni bloki

Obsežni periferni živčni bloki lahko pomenijo dajanje velike količine lokalnega anestetika v močno prekrvljene predele, pogosto blizu velikih žil, kjer obstaja večje tveganje intravaskularnega injiciranja in/ali hitre sistemske absorpcije, ki lahko povzroči veliko koncentracijo v plazmi.

Preobčutljivost

Upoštevati je treba možno navzkrižno preobčutljivost z drugimi lokalnimi anestetiki amidne vrste.

Hipovolemija

Bolnikom, ki so iz kakršnega koli razloga hipovolemični, se lahko med epiduralno anestezijo razvije nenadna in huda hipotenzija, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.

Bolniki v slabem splošnem stanju

Pri bolnikih, ki so v slabem splošnem stanju zaradi starosti ali drugih ogrožajočih dejavnikov, npr. delnega ali popolnega srčnega bloka, napredovale bolezni jeter ali hudo motenega delovanja ledvic, je potrebna posebna pozornost, čeprav je pri takšnih bolnikih regionalna anestezija indicirana pogosto.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Ropivakain se presnovi v jetrih, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudo boleznijo jeter; zaradi upočasnjene izločanja je lahko potrebno zmanjšanje ponovnih odmerkov. Praviloma bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi, če je uporabljen en sam odmerek ali v primeru kratkotrajnega zdravljenja. Tveganje za sistemske toksične učinke lahko povečata acidoza in zmanjšana koncentracija beljakovin v plazmi, ki sta pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic pogosti.

Akutna porfirija

Zdravilo Ropivakain Readyfusor je morda porfirinogeno in se ga sme bolnikom z akutno porfirijo predpisati le, če ni na voljo varnejše alternative. V primeru bolnikov s tveganjem je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe v skladu s standardnimi učbeniki in/ali se posvetovati s strokovnjaki za to področje.

Hondroliza

V obdobju trženja so poročali o hondrolizi pri bolnikih, ki so prejeli neprekinjeno pooperacijsko intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov, vključno z ropivakainom. Večina prijavljenih primerov

hondrolize je vključevala ramenski sklep.

Neprekinjena intraartikularna infuzija zdravila Ropivakain Readyfusor ni priporočljiva, ker učinkovitost in varnost nista bili ugotovljeni.

Dolgotrajna uporaba

Dolgotrajnemu dajanju ropivakaina se je treba izogniti pri bolnikih, ki hkrati dobivajo močne zaviralce CYP1A2, npr. fluvoksamin ali enoksacin (glejte poglavje 4.5).

Pri uporabi dolgotrajnih blokov z neprekinjeno infuzijo je treba upoštevati tveganje doseganja toksične koncentracije v plazmi ali povzročitve lokalne živčne poškodbe. Odrasli so dobro prenesli kumulativne odmerke do 675 mg ropivakaina za pooperacijsko analgezijo, dane v 24 urah, prav tako pa so dobro prenesli 72-urno neprekinjeno pooperacijsko epiduralno infundiranje s hitrostjo do 28 mg/uro. Pri maloštevilnih bolnikih so uporabili večje odmerke (do 800 mg/dan); neželenih učinkov je bilo sorazmerno malo.

Pediatrična populacija

Zdravilo Ropivakain Readyfusor pri otrocih in mladostnikih ni priporočljivo zaradi stalne hitrosti infundiranja 5 ml (10 mg) na uro.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 3,4 mg natrija na ml, kar je enako 0,17 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Ropivakain Readyfusor je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki dobivajo druge lokalne anestetike ali zdravila, po zgradbi sorodna amidnim lokalnim anestetikom (npr. določene antiaritmike, kot sta lidokain in meksiletin), saj so sistemski toksični učinki aditivni. Hkratna uporaba zdravila Ropivakain Readyfusor s splošnimi anestetiki ali opioidi lahko medsebojno poveča (neželene) učinke. Posebnih študij medsebojnega delovanja ropivakaina in antiaritmikov iz III. skupine (npr. z amiodaronom) niso izvedli, vendar je priporočljiva previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Citokrom P450 (CYP) 1A2 je vključen v nastanek glavnega presnovka, 3-hidroksi-ropivakaina. Med sočasno uporabo fluvoksamina, ki je selektiven in močan zaviralec CYP1A2, se je plazemski očistek ropivakaina *in vivo* zmanjšal za do 77 %. Močni zaviralci CYP1A2, npr. fluvoksamin in enoksacin, uporabljeni hkrati z zdravilom Ropivakain Readyfusor, lahko torej medsebojno delujejo z njim. Dolgotrajnemu dajanju ropivakaina se je treba izogniti pri bolnikih, ki hkrati dobivajo močne zaviralce CYP1A2 (glejte tudi poglavje 4.4).

Med sočasno uporabo ketokonazola, ki je selektiven in močan zaviralec CYP3A4, se je plazemski očistek ropivakaina *in vivo* zmanjšal za 15 %. Vendar ni verjetno, da bi bilo zavrtje tega izoencima klinično pomembno.

In vitro je ropivakain kompetitiven zaviralec CYP2D6, a kot kaže, v klinično doseženih koncentracijah v plazmi tega izoencima ne zavira.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z izjemo epiduralne uporabe v porodništvu o uporabi ropivakaina med nosečnostjo pri človeku ni zadostnih podatkov. Študije na poskusnih živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov v zvezi z nosečnostjo, embrionalnim/fetalnim razvojem, porodom ali poporodnim razvojem (glejte poglavje 5.3).

Zaželeno je, da se zaradi previdnosti izognemo uporabi zdravila Ropivakain Readyfusor med nosečnostjo.

Dojenje

Podatkov o izločanju ropivakaina v materino mleko pri človeku ni.

Plodnost

Klinični podatki niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatki niso na voljo. Lokalni anestetiki lahko, odvisno od odmerka, nekoliko vplivajo na duševne funkcije in koordinacijo tudi v odsotnosti očitnih toksičnih učinkov na osrednje živčevje ter lahko prehodno prizadenejo gibanje in pozornost.

4.8 Neželeni učinki

Profil neželenih učinkov zdravila Ropivakain Readyfusor je podoben profilu neželenih učinkov drugih dolgodelujočih lokalnih anestetikov amidne vrste. Neželene učinke je treba razlikovati od fizioloških učinkov samega živčnega bloka.

Pogostnost, uporabljena v preglednici v nadaljevanju, je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redki	Alergijske reakcije (anafilahtične reakcije, angionevrotični edem in urtikarija)
Psihiatrične motnje	Občasni	Anksioznost
Bolezni živčevja	Pogosti	Parestezija, omotica, glavobol
	Občasni	Simptomi toksičnosti na osrednjem živčevju (konvulzije, konvulzije grand mal, epileptični napadi, vrtoglavost, perioralne parestezije, omrtvelost jezika, hiperakuza, tinitus, motnje vida, dizartrija, trzanje mišic, tremor)*, hipestezija
	Neznana	Diskinezija
Srčne bolezni	Pogosti	Bradikardija, tahikardija
	Redki	Zastoj srca, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	Zelo pogosti	Hipotenzija
	Pogosti	Hipertenzija
	Občasni	Sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	Dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Navzea
	Pogosti	Bruhanje
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	Bolečina v hrbtu
Bolezni sečil	Pogosti	Zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu	Pogosti	Zvišana telesna temperatura, mrzlica
	Občasni	Hipotermija

aplikacije		
------------	--	--

* Ti simptomi se ponavadi pojavijo zaradi naključnega intravaskularnega injiciranja, prevelikega odmerjanja ali hitre absorpcije (glejte poglavje 4.9).

Z organskimi sistemi povezani neželeni učinki

Nevrološki zapleti

Regionalna anestezija je bila ne glede na uporabljeni lokalni anestetik povezana z nevropatijo in disfunkcijo hrbtenjače (npr. sindrom sprednje spinalne arterije, arahnoiditis, *cauda equina*), ki imata lahko v redkih primerih trajne posledice.

Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične učinke prizadenejo predvsem osrednje živčevje in kardiovaskularni sistem. Takšne učinke povzroči velika koncentracija lokalnega anestetika v krvi, ki se lahko pojavi zaradi (naključnega) intravaskularnega injiciranja, prevelikega odmerjanja ali izredno hitre absorpcije iz močno prekrvljenih predelov (glejte poglavje 4.4). Učinki na osrednjem živčevju so podobni učinkom vseh amidnih lokalnih anestetikov, učinki na srce pa so bolj odvisni od zdravilne učinkovine, tako kvantitativno kot kvalitativno.

Zdravljenje akutne sistemske toksičnosti

Glejte poglavje 4.9.

Toksičnost za osrednje živčevje

Toksični učinki na osrednjem živčevju so stopnjujoč se odziv z naraščajočo izrazitostjo simptomov in znakov. Najprej se pojavijo simptomi, kot so motnje vida in sluha, perioralna omrtvelost, omotica, vrtoglavost, mravljinčenje in parestezije. Dizartrija, rigidnost mišic in trzanje mišic so resnejši in se lahko pojavijo pred generaliziranimi konvulzijami. Teh znakov se ne sme zamenjati za kakšno osnovno nevrološko bolezen. Sledijo lahko nezavest in tonično-klonične (grand mal) konvulzije, ki lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj minut. Med konvulzijami se zaradi večje mišične dejavnosti in oviranega dihanja hitro pojavita hipoksija in hiperkapnija. V hudih primerih se lahko pojavi tudi apneja. Respiratorna in metabolična acidoza se povečata in stopnjujeta toksične učinke lokalnih anestetikov.

Okrevanje sledi prerazporeditvi učinkovine iz osrednjega živčevja in nadaljnji presnovi ter izločanju. Okrevanje je lahko hitro, razen če je bila injicirana količina zdravila velika.

Kardiovaskularna toksičnost

Kardiovaskularna toksičnost pomeni hujšo okoliščino. Zaradi velike sistemske koncentracije lokalnih anestetikov se lahko pojavijo hipotenzija, bradikardija, aritmija in celo zastoj srca. Pri prostovoljcih je intravensko infundiranje ropivakaina povzročilo znake depresije prevajanja in krčljivosti.

Pred kardiovaskularnimi toksičnimi učinki se praviloma pojavijo znaki toksičnosti na osrednjem živčevju, razen če bolnik dobiva splošen anestetik ali če je močno omamljen z zdravili, kot so benzodiazepini ali barbiturati.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

*Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana*

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
E-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
Spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Naključno intravaskularno injiciranje lokalnih anestetikov lahko povzroči takojšnje (v nekaj sekundah do nekaj minutah) sistemske toksične učinke. V primeru prevelikega odmerjanja lahko zdravilo doseže največjo koncentracijo v plazmi šele v eni do dveh urah, odvisno od mesta injiciranja, in znaki toksičnosti so zato lahko zapozneli (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti ali popoln spinalni blok, je treba infundiranje lokalnega anestetika nemudoma prekiniti, simptome na osrednje živčevje (konvulzije, depresijo osrednjega živčevja) pa takoj zdraviti z ustrežno podporo dihalom/dihanju in uporabo antikonvulzivnih zdravil.

V primeru cirkulacijskega zastoja je treba takoj začeti kardiopulmonalno reanimacijo. Optimalna oksigenacija in ventilacija ter cirkulacijska podpora in zdravljenje acidoze so ključnega pomena.

Če se pojavi kardiovaskularna depresija (hipotenzija, bradikardija), pride v poštev ustrezno zdravljenje z intravenskimi tekočinami, vazopresorji in/ali inotropnimi zdravili.

Če se pojavi zastoj srca, je za uspešen izid lahko potrebna dolgotrajna reanimacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi. Oznaka ATC: N01BB09

Ropivakain je dolgodelujoč lokalni anestetik amidne vrste z anestetičnim in analgetičnim učinkom. V velikih odmerkih ropivakain povzroči kirurško anestezijo, v manjših odmerkih pa senzorični blok z omejenim in neprogresivnim motoričnim blokom.

Mehanizem je reverzibilno zmanjšanje prepustnosti membrane živčnih vlaken za natrijeve ione. Posledica tega je zmanjšanje hitrosti depolarizacije in povečanje ekscitacijskega praga, kar povzroči lokalno blokado živčnih impulzov.

Najznačilnejša lastnost ropivakaina je dolgotrajno delovanje. Začetek in trajanje lokalnega anestetičnega učinka sta odvisna od mesta uporabe in odmerka, prisotnosti vazokonstriktorja (npr. adrenalina (epinerfina)) pa nanju ne vpliva.

Zdravi prostovoljci, ki so dobili intravensko infuzijo, so majhne odmerke ropivakaina dobro prenašali, pri največjih toleriranih odmerkih pa so se jim pojavili pričakovani simptomi na osrednjem živčevju. Klinične izkušnje z ropivakainom kažejo dobro mejo varnosti, če je zdravilo uporabljeno ustrezno in v priporočenih odmerkih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ropivakain ima kiralni center in je na voljo kot čisti S(-)-enantiomer. Zelo je topen v lipidih. Vsi

presnovki imajo lokalni anestetični učinek, a bistveno manjšo moč in kratkotrajnejše delovanje kot ropivakain.

Koncentracija ropivakaina v plazmi je odvisna od odmerka, poti uporabe in prekrvljenosti na mestu injiciranja. Farmakokinetika ropivakaina je linearna in C_{max} je sorazmeren odmerku.

Absorpcija ropivakaina iz epiduralnega prostora je popolna in dvofazna; pri odraslih je razpolovni čas prve faze približno 14 minut in druge 4 ure. Počasna absorpcija je omejujoči dejavnik hitrosti odstranjevanja ropivakaina, kar pojasni, zakaj je navidezni eliminacijski razpolovni čas po epiduralni uporabi daljši kot po intravenski. Absorpcija ropivakaina iz kavalnega epiduralnega prostora je tudi pri otrocih dvofazna.

Po intravenski uporabi ropivakaina je njegov povprečni celotni plazemski očistek okrog 440 ml/min, ledvični očistek 1 ml/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 47 litrov in terminalni razpolovni čas 1,8 ure. Ropivakain ima zmerno razmerje jetrne ekstrakcije, približno 0,4. V glavnem je vezan na α_1 -kislil glikoprotein v plazmi; nevezani delež je približno 6 %.

Med stalnim epiduralnim in interskalenskim infundiranjem so opažali povečanje celotne koncentracije v plazmi, povezano s porastom α_1 -kisllega glikoproteina po operaciji.

Razlike v nevezani, tj. farmakološko aktivni koncentraciji, so bile mnogo manjše kot razlike celotne koncentracije v plazmi.

Ropivakain ima zmerno do majhno razmerje jetrne ekstrakcije in tako je hitrost njegovega odstranjevanja odvisna od nevezane koncentracije v plazmi. Porast α_1 -kisllega glikoproteina po operaciji zmanjša nevezano frakcijo zaradi večje vezave na beljakovine; to zmanjša celotni očistek in povzroči povečanje celotne koncentracije v plazmi, kot kažejo študije pri otrocih in odraslih. Očistek nevezanega ropivakaina se ne spremeni, kot kaže stabilna koncentracija nevezane učinkovine med infundiranjem po operaciji. S sistemskimi farmakodinamičnimi učinki in toksičnostjo je povezana koncentracija nevezane učinkovine v plazmi.

Ropivakain zlahka prehaja skozi placento in ravnovesje je glede na koncentracijo nevezane učinkovine doseženo hitro. Stopnja vezave na beljakovine v plazmi je pri plodu manjša kot pri materi, zato je celotna koncentracija v plazmi pri plodu manjša kot pri materi.

Ropivakain se v veliki meri presnovi, predvsem z aromatsko hidroksilacijo. V celoti se po intravenskem dajanju 86 % odmerka izloči v urinu, od tega samo približno 1 % kot nespremenjeno zdravilo. Glavni presnovek je 3-hidroksi-ropivakain; približno 37 % se ga izloči v urinu, predvsem konjugiranega. Urinskega izločanja 4-hidroksi-ropivakaina, N-dealkiliranega presnovka (PPX) in 4-hidroksi-dealkiliranega presnovka je za 1–3 %. Konjugirani in nekonjugirani 3-hidroksi-ropivakain ima v plazmi le komaj zaznavno koncentracijo.

Okvarjeno delovanje ledvic malo ali nič vpliva na farmakokinetiko ropivakaina. Ledvični očistek PPX je pomembno koreliran z očistkom kreatinina. Pomanjkanje korelacije med celotno izpostavljenostjo, izraženo kot vrednost AUC, z očistkom kreatinina kaže, da celoten očistek PPX razen ledvičnega izločanja vključuje tudi neledvično izločanje. Pri nekaterih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko kaže povečana izpostavljenost PPX, ki je posledica nizkega neledvičnega očistka. Zaradi zmanjšane toksičnosti PPX za osrednje živčevje v primerjavi z ropivakainom klinične posledice pri kratkotrajnem zdravljenju veljajo za zanemarljive. Uporabe pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi niso preučevali.

Dokazov o racemizaciji ropivakaina *in vivo* ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri posamičnih in ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, mutagenega potenciala in lokalne toksičnosti niso odkrili posebnega tveganja za človeka, razen tveganj, ki jih je mogoče pričakovati na podlagi farmakodinamičnega delovanja velikih odmerkov ropivakaina (npr. znaki na osrednjem živčevju, vključno s konvulzijami, in kardiotoksičnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid

4 % raztopina natrijevega hidroksida (za uravnavanje pH)

3,6 % klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sistem za aplikacijo zdravila (ReadyfusOR) vsebuje prosojno plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) z 250 ml raztopine za infundiranje.

Sistem za aplikacijo zdravila je oranžni valj s črnim pokrovom na vsaki strani. Nanj je trajno pritrjena cev s priključkom (Luer lock).

Vsako pakiranje vsebuje en sistem ReadyfusOR in vrečko za prenašanje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Ropivakain Readyfusor je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Raztopino se sme uporabiti le, če je bistra, skoraj brez delcev in če je vsebnik nepoškodovan.

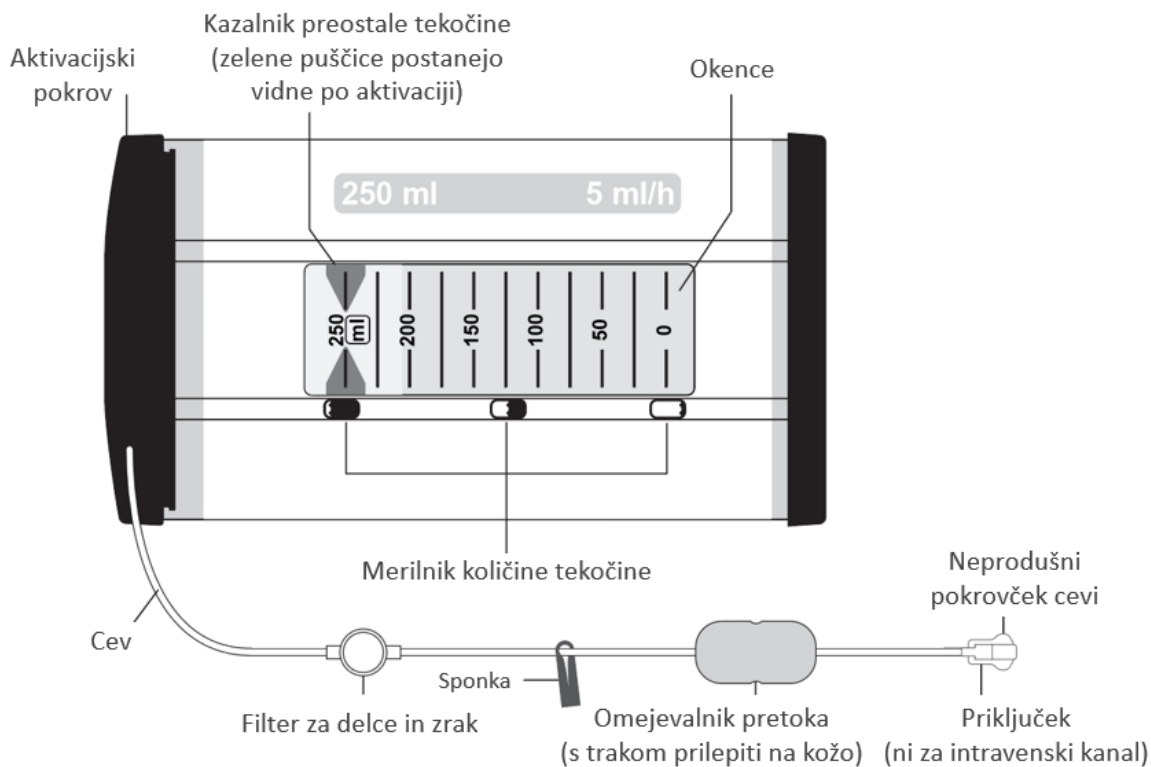
Sistem za aplikacijo zdravila (ReadyfusOR)

Sistem ReadyfusOR je neelektrični sistem za aplikacijo zdravila, zasnovan za uporabo na mestu oskrbe. Vsi materiali, potrebni za aplikacijo zdravila, so priloženi.

Kazalnik preostale tekočine je par zelenih puščic, ki kažeta količino tekočine, ki je preostala za dovajanje.

Hitrost pretoka 5 ml/h je občutljiva na odstopanja temperature, zato je treba sistem za aplikacijo zdravila uporabljati pri sobni temperaturi, omejevalnik pretoka pa mora ves čas ostati prilepljen s

trakom na bolnikovo kožo.



Navodila za uporabo

1. Preglejte sistem za aplikacijo zdravila, omejevalnik pretoka in cev glede znakov poškodb ali posega vanje.

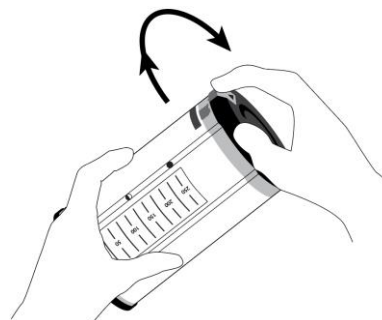
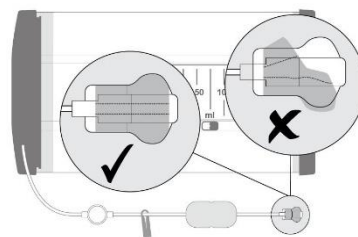
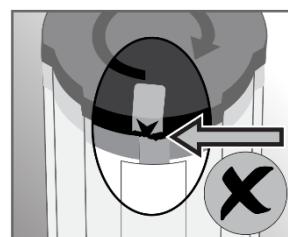
Preverite, da je oranžna pečatna nalepka na aktivacijskem pokrovu nepoškodovana.

Preverite, da je oranžni pečat za zaščito pred posegi nad pokrovčkom cevi nepoškodovan

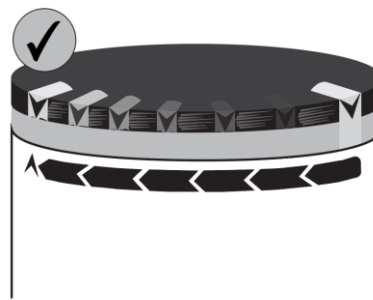
Če opazite znake poškodb ali pa je bil kateri koli od pečatov odstranjen oziroma so vidni znaki poseganja vanj, sistema za aplikacijo zdravila ne uporabljajte.

2. Dovajanje tekočine začnete tako, da aktivacijski pokrov obračate v smeri urnega kazalca, dokler se puščica na oranžni pečatni nalepki približno ne poravna s puščico na oznaki. Pri tem je treba uporabiti silo. To je pravilno in preprečuje neželeno aktivacijo. Deli v sistemu za aplikacijo zdravila se bodo med aktivacijo premikali.

Sistem za aplikacijo zdravila je aktiviran, ko postaneta zeleni kazalni puščici vidni v

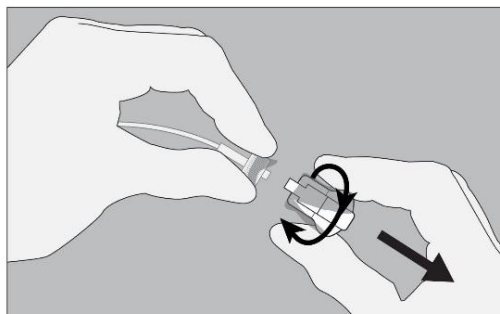


okencu. Čez nekaj sekund bo mogoče od filtra navzgor videti tok tekočine, ki pa se bo zaustavil, dokler ne odstranite neprodušnega pokrovčka cevi.



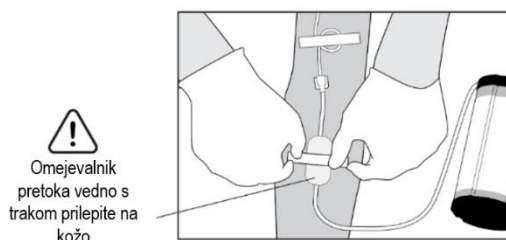
3. Odvijte pokrovček cevi, da prelomite pečat za zaščito pred posegi. Preverite, da sponka ni zapeta in se prepričajte, da je dovajanje tekočine steklo, tako da opazujete njen pretok skozi cev in omejevalnik pretoka.

Po 1–2 minutah bo tekočina začela zelo počasi kapljati iz konca cevi.



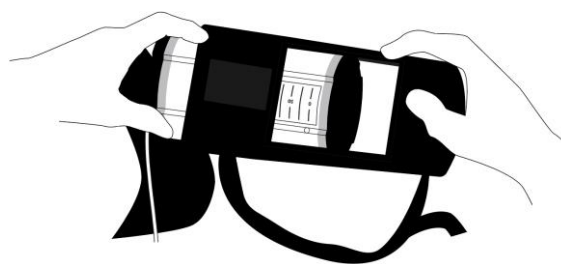
4. Cev sistema za aplikacijo zdravila povežite z bolnikovim priključkom. **Ne priključite je na intravenski kanal.**
5. Omejevalnik pretoka (prozorni pravokotnik) s trakom prilepite na bolnikovo kožo. Trak prilepite neposredno čez omejevalnik pretoka, kot je prikazano na sliki, stran od mesta rane, in pazite, da ne povlečete cevi ali premaknete nameščenega priključka. Na koncu cev in priključke pritrdite s trakom.

Opozorilo: omejevalnik pretoka mora ostati prilepljen s trakom, tako da ostane v stiku z bolnikovo kožo. Če je stik prekinjen, lahko pride do neustrezne hitrosti dovajanja tekočine.



6. Sistem za aplikacijo zdravila vstavite v priloženo vrečko za prenašanje. Vrečko za prenašanje lahko pritrdite na bolnika, tako da mu visi z rame ali pa okrog pasu.

Priporočljivo je, da pustite vrečko skupaj s sistemom za aplikacijo zdravila vedno pritrjeno na bolnika. S tem preprečite premike nameščenega priključka.

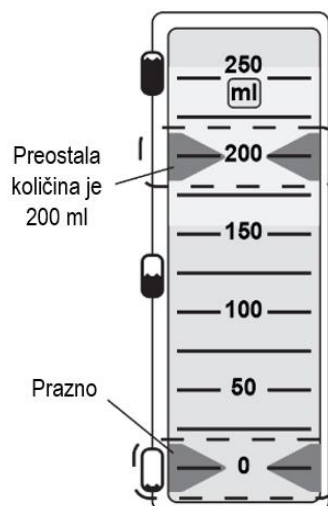




7. Dovajanje tekočine je mogoče opazovati skozi okence sistema za aplikacijo zdravila. Sistem za aplikacijo zdravila bo dovajal približno 5 ml tekočine na uro.

Zelene puščice v okencu kažejo preostalo količino tekočine (v ml) v sistemu za aplikacijo zdravila.

Položaj kazalnih puščic za tekočino redno preverjajte glede prekomerne hitrosti pretoka. Za simptome prevelikega odmerjanja glejte poglavje 4.9.



8. Dovajanje je zaključeno, ko je sistem prazen, kar je razvidno po tem, da zeleni kazalni puščici za preostalo tekočino v okencu dosežeta ničlo.
9. Po končanem infundiranju sistem za aplikacijo zdravila odklopite z bolnika.
10. Prazni sistem za aplikacijo zdravila po uporabi zavržite skupaj z morebitno neporabljeno raztopino v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BioQ Pharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02479/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 8. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2022