

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ropivakainijev klorid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg ropivakainijevega klorida.

Ena 100 ml vreča vsebuje 200 mg ropivakainijevega klorida.

Ena 200 ml vreča vsebuje 400 mg ropivakainijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 100 ml vreča vsebuje 14,8 mmol (ali 340 mg) natrija.

Ena 200 ml vreča vsebuje 29,6 mmol (ali 680 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina s pH od 4,0 do 6,0 in osmolalnostjo med 255 in 305 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ropivakainijev klorid Kabi 2 mg/ml raztopina za infundiranje je indicirano za akutno obvladovanje bolečine

- pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let za
 - stalno epiduralno infundiranje ali intermitentno bolusno dajanje po operaciji ali pri porodnih bolečinah
 - regionalne bloke
 - stalni periferni živčni blok s stalnim infundiranjem ali intermitentnim bolusnim injiciranjem, npr. za obvladovanje bolečin po operaciji
- pri dojenčkih od 1 leta in otrocih do vključno 12. leta starosti (peri- in postoperativno) za
 - posamični in stalni periferni živčni blok
- pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih do vključno 12. leta starosti (peri- in postoperativno) za
 - kavdalni epiduralni blok
 - stalno epiduralno infundiranje

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ropivakainijev klorid Kabi sme dati samo zdravnik, ki ima izkušnje z regionalno anestezijo, oz. se sme to zdravilo uporabljati samo pod njegovim nadzorstvom.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Spodnja preglednica je vodnik za odmerjanje pri pogosteje uporabljenih blokih. Uporabiti je treba

najmanjši odmerek, potreben za učinkovit blok. Pri določanju odmerka so pomembne zdravnikove izkušnje in njegovo poznavanje bolnikovega telesnega stanja.

	Koncentracija mg/ml	Količina ml	Odmerek mg	Začetek minute	Trajanje ure
AKUTNO OBVLADOVANJE BOLEČINE					
Lumbalna epiduralna uporaba					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitentno injiciranje (dopolnjevanje) (npr. obvladovanje porodnih bolečin)	2,0	10-15 (najmanjši presledek 30 minut)	20-30		
Stalno infundiranje, npr. porodne bolečine	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	np	np
Obvladovanje bolečin po operaciji	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	np	np
Torakalna epiduralna uporaba					
Stalno infundiranje (obvladovanje bolečin po operaciji)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	np	np
Regionalni blok					
(npr. manjši živčni bloki in infiltracija)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Periferni živčni blok					
(femoralni ali interskalenski blok)					
Stalno infundiranje ali intermitentno injiciranje (npr. obvladovanje bolečin po operaciji)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	np	np

Odmerki, ki so navedeni v tabeli, so potrebni za učinkovit blok in predstavljajo smernice za uporabo pri odraslih. Pojavljajo se individualne razlike v začetku in trajanju bloka. Številke v stolpcu »Odmerek« predstavljajo pričakovan povprečni razpon odmerkov, ki so potrebni. Potrebno je preveriti standardne učbenike glede dejavnikov, ki vplivajo na določeno vrsto bloka in individualne bolnikove potrebe.

np = navedba smiselno ni potrebna

Način uporabe

Za preprečitev intravaskularnega injiciranja je pred in med injiciranjem potrebna skrbna aspiracija. Če je treba injicirati velik odmerek, je priporočljivo dati testni odmerek 3-5 ml lidokaina (lignokaina) z adrenalinom (epinefrinom). Naključno intravaskularno injiciranje je mogoče prepoznati po prehodni pospešitvi srčnega utripa, naključno intratekalno injiciranje pa po znakih spinalnega bloka.

Aspiracijo je treba opraviti pred in med dajanjem glavnega odmerka, ki ga je treba injicirati počasi ali v zaporedju odmerkov, s hitrostjo 25-50 mg/min. Medtem je treba natančno spremljati bolnikove vitalne funkcije in vzdrževati verbalni stik. Če se pojavijo toksični simptomi, je treba infundiranje takoj prekiniti.

Pri uporabi dolgotrajnih blokov (bodisi s stalnim infundiranjem ali ponavljajočimi se bolusi) 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 operacije in pooperacijsko analgezijo, dane v 24 urah. Prav tako so dobro prenesli stalno pooperacijsko epiduralno infundiranje s hitrostjo do 28 mg/uro 72 ur. Pri maloštevilnih bolnikih so uporabili večje odmerke (do 800 mg/dan); neželenih učinkov je bilo sorazmerno malo.

Za zdravljenje bolečin po operaciji je mogoče priporočiti naslednji način: če epiduralni blok ni vzpostavljen že pred operacijo, ga je treba z zdravilom Ropivakainijev klorid Kabi 7,5 mg/ml doseči po epiduralnem katetru. Analgezijo je treba vzdrževati z infundiranjem zdravila Ropivakainijev klorid Kabi 2 mg/ml. V večini primerov zmernih do hudih bolečin po operaciji zagotavlja hitrost infundiranja od 6 do 14 ml (12-28 mg) na uro ustrezno analgezijo ob le rahlem in neprogresivnem motoričnem bloku. Najdaljše trajanje epiduralnega bloka je 3 dni. Vendar je treba natančno kontrolirati analgetični učinek in kateter odstraniti, čim stanje bolečin to dopušča. Z uporabo tega načina so ugotovili bistveno zmanjšanje potrebe po opioidih.

V kliničnih študijah so epiduralno infuzijo ropivakaina 2 mg/ml samega ali mešanega s fentanilom 1-4 mikrogramov/ml dajali za obvladovanje bolečin po operaciji do 72 ur. Kombinacija ropivakaina in fentanila je izboljšala lajšanje bolečin, a je povzročila opioidne neželene učinke. Kombinacijo ropivakaina in fentanila so raziskali le za ropivakain 2 mg/ml.

Pri uporabi dolgotrajnih perifernih živčnih blokov (bodisi s stalnim infundiranjem ali ponavljajočim se injiciranjem) je treba upoštevati tveganje doseganja toksične koncentracije v plazmi ali povzročitve lokalne živčne poškodbe. V kliničnih študijah so femoralni živčni blok dosegli s 300 mg ropivakaina 7,5 mg/ml oziroma interskalenski blok z 225 mg ropivakaina 7,5 mg/ml pred operacijo. Analgezijo so potem vzdrževali z ropivakainom 2 mg/ml. Hitrost infundiranja ali intermitentne injekcije od 10 do 20 mg na uro v obdobju 48 ur so zagotovile ustrezno analgezijo in bolniki so jih dobro prenašali.

Okvara ledvic

Praviloma bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi, če je uporabljen en sam odmerek ali kratkotrajno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Ropivakain se presnovi v jetrih, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Zaradi upočasnjenega odstranjevanja je lahko potrebno zmanjšanje ponovnih odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Epiduralni blok: Pediatrični bolniki od 0 (novorojenčki) do vključno 12. leta starosti

	Koncentracija mg/ml	Količina ml/kg	Odmerek mg/kg
AKUTNO OBVLADOVANJE BOLEČINE (peri- in postoperativno)			
Posamezen kavdalni epiduralni blok			
Bloki pod T12 pri pediatričnih bolnikih s telesno maso do 25 kg	2,0	1	2
Stalno epiduralno infundiranje			
Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso do 25 kg			
<i>0-6 mesecev</i>			
Bolusni odmerek ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infundiranje do 72 ur	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6-12 mesecev</i>			
Bolusni odmerek ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infundiranje do 72 ur	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1-12 let</i>			
Bolusni odmerek ^b	2,0	1	2
Infundiranje do 72 ur	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

V preglednici navedeni odmerki so mišljeni kot smernice za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Pri pediatričnih bolnikih z veliko telesno maso je pogosto potrebno

postopno zmanjšanje odmerjanja in mora temeljiti na idealni telesni masi. Količina za posamezen kavdalni epiduralni blok in količina za epiduralne bolusne odmerke pri nobenem bolniku ne sme preseči 25 ml. Glede dejavnikov, ki vplivajo na specifične tehnike blokov in potrebe posameznega bolnika, je treba upoštevati standardne učbenike.

^a Odmerki v spodnjem delu odmernih intervalov so priporočljivi za torakalne epiduralne bloke, odmerki v zgornjem delu odmernih intervalov pa za lumbalne in kavdalne epiduralne bloke.

^b Priporočljivo za lumbalne epiduralne bloke. Na podlagi dobre prakse, se bolusni odmerek za torakalno epiduralno analgezijo zmanjša.

Uporaba ropivakaina pri nedonošenih otrocih ni dokazana.

Periferni živčni blok: Dojenčki in otroci v starosti od 1 do 12 let

	Koncentracija mg/ml	Količina ml/kg	Odmerek mg/kg
AKUTNO OBVLADOVANJE BOLEČINE (peri- in postoperativno)			
Enkratne injekcije za periferni živčni blok			
npr. ilioingvinalni živčni blok, blok brahialnega pleksusa, blok v predelu fascije ilijake (fascia iliaca compartment block)	2,0	0,5 – 0,75	1,0 – 1,5
Več blokov	2,0	0,5 – 1,5	1,0 – 3,0
Stalna infuzija za periferni živčni blok pri otrocih od 1 do 12 let			
Infundiranje do 72 ur	2,0	0,1 – 0,3 ml/kg/h	0,2 – 0,6 mg/kg/h

V preglednici navedeni odmerki so mišljeni kot smernice za uporabo pri pediatričnih bolnikih. Pojavi se lahko individualna variabilnost. Pri pediatričnih bolnikih z veliko telesno maso je pogosto potrebno postopno zmanjšanje odmerjanja in mora temeljiti na idealni telesni masi. Glede dejavnikov, ki vplivajo na specifične tehnike blokov in potrebe posameznega bolnika, je treba upoštevati standardne učbenike.

Posamična injiciranja za periferni živčni blok (npr. ilioingvinalni živčni blok, blok brahialnega pleksusa, blok v predelu fascije ilijake (fascia iliaca compartment block) ne smejo preseči 2,5 do 3,0 mg/kg.

Odmerki za periferni živčni blok pri dojenčkih in otrocih predstavljajo vodnik za uporabo zdravila pri otrocih, ki nimajo hudih bolezni. Pri otrocih s hudimi boleznimi so priporočeni manjši odmerki in natančno spremljanje bolnika.

Način uporabe

Za preprečitev intravaskularnega injiciranja je pred in med injiciranjem potrebna skrbna aspiracija. Med injiciranjem je treba natančno opazovati bolnikove vitalne funkcije. Če se pojavijo toksični simptomi, je treba infundiranje takoj prekiniti.

Ena sama kavdalna epiduralna injekcija ropivakaina 2 mg/ml pri večini bolnikov povzroči zadostno pooperacijsko analgezijo pod T12, če je odmerek 2 mg/kg uporabljen v količini 1 ml/kg. Količino kavdalne epiduralne injekcije je mogoče prilagoditi, da je dosežena drugačna razporeditev senzoričnega bloka, kot priporočajo standardni učbeniki. Pri otrocih, starejših od 4 let, so raziskali odmerke do 3 mg/kg ropivakaina v koncentraciji 3 mg/ml. Toda to koncentracijo spremlja večja incidenca motoričnega bloka.

Priporočljivo je frakcioniranje izračunanega odmerka lokalnega anestetika, ne glede na pot uporabe.

Če je priporočljivo injiciranje ropivakaina, je mogoče uporabiti zdravilo Ropivakainijev klorid Kabi raztopina za injiciranje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na ropivakain ali druge lokalne anestetike amidnega tipa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- upoštevati je treba splošne kontraindikacije za epiduralno anestezijo, ki veljajo ne glede na uporabljeni lokalni anestetik
- intravenska regionalna anestezija
- paracervikalna anestezija v porodništvu
- hipovolemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posege z regionalno anestezijo je treba vedno opraviti v prostorih z ustrezno opremo in osebjem. Na takojšnjo razpolago morajo biti oprema in zdravila, potrebna za spremljanje in za nujno reanimacijo.

Bolniki, ki prejmejo obsežnejše bloke, morajo biti v optimalnem stanju in morajo imeti pred uvedbo bloka vstavljeno intravensko linijo.

Odgovorni zdravnik mora upoštevati vse potrebne previdnostne ukrepe za preprečitev intravaskularnega injiciranja (glejte poglavje 4.2). Biti mora tudi ustrezno usposobljen in seznanjen z diagnosticiranjem in zdravljenjem neželenih učinkov, sistemskih toksičnih učinkov in drugih zapletov (glejte poglavji 4.8 in 4.9), npr. naključnega subarahnoidalnega injiciranja, ki lahko povzroči visok spinalni blok z apnejo in hipotenzijo. Konvulzije so se najpogosteje pojavile po bloku brahialnega pleksusa in epiduralnem bloku. To je verjetno posledica bodisi naključnega intravaskularnega injiciranja bodisi hitre absorpcije z mesta injiciranja.

Potrebna je previdnost, da bi preprečili injiciranje v vnete predele.

Učinki na srce in ožilje

Epiduralna in intratekalna anestezija lahko povzročita hipotenzijo in bradikardijo. Hipotenzijo je potrebno nemudoma zdraviti z intravenskim dajanjem vazopresorja in z zadostnim nadomeščanjem volumna.

Bolnike, ki prejemajo antiaritmike iz III. skupine (npr. amiodaron), je treba natančno nadzirati in v poštev pride spremljanje EKG, kajti učinki na srce so lahko aditivni (glejte poglavje 4.5).

Med uporabo ropivakaina za epiduralno anestezijo ali blokado perifernih živcev so opisani redki primeri zastoja srca, zlasti po nenamernem 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 (glejte poglavje 4.3).

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 (glejte poglavje 4.3).

Bolniki v slabem splošnem zdravstvenem 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 pogosto indicirana.

Bolniki z okvaro jeter in ledvic

Ropivakain se presnovi v jetrih, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Zaradi upočasnjene odstranitve 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 Ropivakainijev klorid Kabi raztopina za infundiranje 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

Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih hondrolize pri bolnikih, ki so po operacijah prejeli stalno intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov, vključno z ropivakainom. V večini opisanih primerov se je hondroliza pojavila v ramenskem sklepu. Stalna intraartikularna infuzija ni odobrena indikacija za ropivakain. Izogniti se je treba stalni intraartikularni infuziji z zdravilom Ropivakainijev klorid Kabi, ker učinkovitost in varnost nista bili dokazani.

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.

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).

Pediatrična populacija

Novorojenčki lahko zaradi nerazvitosti svojih presnovnih poti potrebujejo posebno pozornost. Večje variiranje plazemske koncentracije ropivakaina, opaženo v kliničnih preskušanjih pri novorojenčkih, kaže, da v tej starostni skupini morda obstaja večje tveganje za sistemske toksičnosti, zlasti med stalnim epiduralnim infundiranjem. Priporočljivi odmerki pri novorojenčkih temeljijo na omejenih kliničnih podatkih. Če je ropivakain uporabljen v tej skupini bolnikov, je treba redno kontrolirati sistemske toksičnosti (npr. znake toksičnosti na osrednjem živčevju, EKG, SpO₂) in lokalno nevrotoksičnost (npr. dolgotrajno okrevanje); kontroliranje je treba nadaljevati tudi po koncu infundiranja, ker je odstranjevanje pri novorojenčkih počasno.

- Varnost in učinkovitost ropivakaina 2 mg/ml za regionalni blok nista bili dokazani pri otrocih do vključno 12. leta starosti.
- Varnost in učinkovitost ropivakaina 2 mg/ml za periferne živčne bloke nista bili dokazani pri dojenčkih, mlajših od 1 leta.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Ropivakainijev klorid Kabi je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki dobivajo druge lokalne anestetike ali zdravila, po zgradbi sorodna amidnim lokalnim anestetikom (npr. določene antiaritmike, kakršna sta lidokain in meksiletin), kajti sistemski toksični učinki so aditivni. Hkratna uporaba zdravila Ropivakainijev klorid Kabi 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 sočasno med dolgotrajno uporabo zdravila Ropivakainijev klorid Kabi, lahko medsebojno delujejo z zdravilom Ropivakainijev klorid Kabi. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo močne zaviralce CYP1A2, se je treba izogniti dolgotrajnemu dajanju ropivakaina, 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).

Dojenje

Podatkov o izločanju ropivakaina v materino mleko pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. 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

Splošno

Profil neželenih učinkov zdravila Ropivakainijev klorid Kabi je podoben profilu neželenih učinkov drugih dolgodelujočih lokalnih anestetikov amidne vrste. Neželene učinke je treba razlikovati od fizioloških učinkov samega živčnega bloka, npr. hipotenzije in bradikardije med spinalnim/epiduralnim blokom, in učinkov vboda z iglo (npr. spinalnega hematoma, glavobola po duralni punkciji, meningitisa in epiduralnega abscesa).

Najpogosteje opisana neželena učinka, navzea in hipotenzija, sta med anestezijo in operacijami na splošno zelo pogosta, tako da ni mogoče razlikovati primerov, ki so posledica kliničnih okoliščin, in primerov, ki jih povzroči zdravilo ali blok.

Delež bolnikov, pri katerih je mogoče pričakovati neželene učinke, se razlikuje glede na pot uporabe zdravila Ropivakainijev klorid Kabi. Sistemski in lokalizirani neželeni učinki ropivakaina se po navadi pojavijo zaradi čezmernega odmerka, hitre absorpcije ali naključnega intravaskularnega injiciranja.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnosti uporabljene v tabeli v poglavju 4.8 so: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske reakcije (anafilaktične reakcije, anafilaktični šok, angionevrotični edem in urtikarija)
Psihiatrične motnje	občasni	anksioznost
Bolezni živčevja	pogosti	parestezije, 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 pogostnost	diskinezija
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija, tahikardija
	redki	zastoj srca, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija ^a
	pogosti	hipertenzija
	občasni	sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje ^b
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	pogosti	zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	hipertermija, rigor, mrzlica
	občasni	hipotermija

^a Hipotenzija je pri otrocih manj pogosta ($> 1/100$ do $< 1/10$).

^b Bruhanje je pri otrocih pogostejše ($> 1/10$).

* Ti simptomi se ponavadi pojavijo zaradi nenamerne intravaskularne injiciranja, prevelikega odmerjanja ali hitre absorpcije, glejte poglavje 4.9.

Opis izbranih neželenih učinkov

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.

Popoln spinalni blok

Če je epiduralni odmerek po naključju apliciran intratekalno, se lahko pojavi popoln spinalni blok.

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 tudi poglavje 4.4. Učinki na osrednjem živčevju so podobni učinkom vseh amidnih lokalnih anestetikov, učinki na srce pa so bolj odvisni od zdravila, tako kvantitativno kot kvalitativno.

Toksični učinki na 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 omtavelost, 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 nevrotično vedenje. Sledijo lahko nezavest in 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 preporazdelitvi učinkovine iz osrednjega živčevja in nadaljnji presnovi ter izločanju. Okrevanje je lahko hitro, razen če je bila injicirana količina zdravila velika.

Kardiovaskularna sistemska toksičnost

Kardiovaskularna toksičnost pomeni hujšo situacijo. 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 sediran z zdravili, kot so benzodiazepini ali barbiturati.

Pediatrična populacija

Pri otrocih je mogoče pričakovati enako pogostnost, vrsto in resnost neželenih učinkov kot pri odraslih; izjemi sta hipotenzija, ki je pri otrocih redkejša (> 1 od 100 do < 1 od 10) in bruhanje, ki je pri otrocih pogostejše (> 1 od 10).

Pri otrocih je odkritje zgodnjih znakov toksičnosti lokalnega anestetika lahko težavno, ker jih ne morejo izraziti verbalno (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravljenje akutne sistemske toksičnosti

Glejte poglavje 4.9.

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 zapoznani (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti, 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. Otrokom je treba dati odmerke, sorazmerne starosti in telesni masi.

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, prisotnost vazokonstriktorja (npr. adrenalina) pa nanju ne vpliva. Za podrobnosti o začetku in trajanju delovanja zdravila Ropivakainijev klorid Kabi, glejte poglavje 4.2.

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

Absorpcija in porazdelitev

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.

Dokazov o racemizaciji ropivakaina *in vivo* ni.

Koncentracija ropivakaina v plazmi je odvisna od odmerka, poti uporabe in prekrvljenosti na mestu injiciranja. Farmakokinetika ropivakaina je linearna in C_{max} je sorazmerna 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. To pojasni, zakaj je navidezni eliminacijski razpolovni čas po epiduralni uporabi daljši kot po intravenski. Absorpcija ropivakaina iz kavalnega epiduralnega prostora je tudi pri pediatričnih bolnikih dvofazna.

Po intravenski uporabi ropivakaina je povprečni celotni plazemski očistek ropivakaina 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 -kislilni 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 -kislilega 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 -kislilega 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 pediatričnih bolnikih 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.

Presnova in izločanje

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. Na račun urinskega izločanja 4-hidroksi-ropivakaina, N-dealkiliranega presnovka (PPX) in 4-hidroksi-dealkiliranega presnovka gre od 1 do 3 %. Konjugirani in nekonjugirani 3-hidroksi-ropivakain ima v plazmi le komaj zaznavno koncentracijo.

Pri pediatričnih bolnikih, starejših od enega leta, so ugotovili podoben vzorec presnovkov kot pri odraslih.

Okvarjeno delovanje ledvic ima majhen vpliv na farmakokinetiko ropivakaina oziroma ga nima. Ledvični očistek PPX pomembno korelira z očistkom kreatinina. Pomanjkanje korelacije med celotno izpostavljenostjo, izraženo kot vrednost AUC, z očistkom kreatinina kaže, da celoten očistek PPX vključuje, poleg ledvičnega izločanja, tudi ne-ledvično izločanje. Pri nekaterih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je lahko izpostavljenost PPX povečana, kar je posledica majhnega ne-ledvičnega očistka. Zaradi zmanjšane toksičnosti PPX za osrednje živčevje v primerjavi z ropivakainom so klinične posledice pri kratkotrajnem zdravljenju zanemarljive. Bolnikov s končno ledvično odpovedjo, ki so na dializi, niso proučevali.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko ropivakaina so preučili v kumulativni populacijski farmakokinetični analizi podatkov 192 otrok, starih od 0 do 12 let. Očistek nevezanega ropivakaina in PPX ter volumen porazdelitve nevezanega ropivakaina so do dozorelosti jetrne funkcije odvisni od telesne mase in od starosti,

pozneje pa so odvisni predvsem od telesne mase. Kaže, da je dozorevanje očistka nevezanega ropivakaina dokončano do 3. leta starosti, PPX do 1. leta in volumen porazdelitve nevezanega ropivakaina do 2. leta. Volumen porazdelitve nevezanega PPX je odvisen samo od telesne mase. Ker ima PPX daljši razpolovni čas in manjši očistek, se lahko med epiduralnim infundiranjem kopiči.

Očistek nevezanega ropivakaina (Cl_u) je v starosti nad 6 mesecev dosegel vrednosti v razponu tistih pri odraslih. Celotne vrednosti očistka ropivakaina (Cl), prikazane v spodnji preglednici, so vrednosti brez vpliva pooperacijskega povečanja α_1 -kislega glikoproteina.

Ocene farmakokinetičnih parametrov iz kumulativne farmakokinetične analize pediatrične populacije

Starostna skupina	Telesna masa ^a	Cl_u^b	V_u^c	Cl^d	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2ppx}^f$
	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Novorojenčki	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mesec	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mesecev	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 leto	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 leta	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 let	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Mediana telesna masa za ustrežno starost po podatkovni bazi Svetovne zdravstvene organizacije.

^b Očistek nevezanega ropivakaina.

^c Volumen porazdelitve nevezanega ropivakaina.

^d Celotni očistek ropivakaina.

^e Terminalni razpolovni čas ropivakaina.

^f Terminalni razpolovni čas PPX.

Simulirana povprečna največja plazemska koncentracija nevezanega zdravila (Cu_{max}) po posameznem kavdalnem bloku je bila pri novorojenčkih večinoma večja, čas do Cu_{max} (t_{max}) pa se je s starostjo skrajševal. Tudi simulirana povprečna plazemska koncentracija nevezanega zdravila je bila na koncu 72-urnega stalnega epiduralnega infundiranja v priporočenih odmerkih pri novorojenčkih večja kot pri dojenčkih in otrocih. Glejte tudi poglavje 4.4.

Simulirano povprečje in opaženi razpon nevezanega Cu_{max} po posameznem kavdalnem bloku

Starostna skupina	Odmerek (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (h)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 mesec	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n = 5)
1-6 mesecev	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n = 18)
6-12 mesecev	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n = 9)
1-10 let	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n = 60)

^a Največja plazemska koncentracija nevezanega zdravila.

^b Čas do največje plazemske koncentracije nevezanega zdravila.

^c Opažena in za odmerek normalizirana največja plazemska koncentracija nevezanega zdravila.

Pri 6 mesecih, kar je mejna starost za spremembo priporočene hitrosti infundiranja za stalno epiduralno infuzijo, je očistek nevezanega ropivakaina dosegel 34 % in nevezanega PPX 71 % njegove zrele vrednosti. Sistemska izpostavljenost je večja pri novorojenčkih in tudi nekoliko večja pri dojenčkih od 1 do 6 mesecev kot pri starejših otrocih; to je povezano z nezrelostjo njihovega jetrnega delovanja. Vendar se to delno kompenzira s priporočeno 50 % manjšo hitrostjo stalne infuzije pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev.

Simulacija vsote nevezanih plazemskih koncentracij ropivakaina in PPX na podlagi farmakokinetičnih parametrov in njihove variance v populacijski analizi kažejo, da je treba priporočeni odmerek za posamezen kavdalni blok povečati za faktor 2,7 v najmlajši starostni skupini in za faktor 7,4 v skupini

od 1 do 10 let, da bi dosegli zgornjo predikcijsko mejo 90 % intervala zaupanja za dosego praga sistemske toksičnosti. Ustrezna faktorja za stalno epiduralno infuzijo sta 1,8 oziroma 3,8.

Simulacije vsote plazemskih koncentracij nevezanega ropivakaina in PPX na podlagi farmakokinetičnih parametrov in njihovih odstopanj v populacijski analizi kažejo, da je pri dojenčkih in otrocih, ki so stari od 1 do 12 let in dobivajo odmerke 3 mg/kg za enkratno periferno (ilioingvinalni) živčni blok, srednja koncentracija nevezanega ropivakaina in PPX, dosežena po 0,8 h, 0,0347 mg/l, kar znaša eno desetino praga toksičnosti (0,34 mg/l). Zgornja meja 90 % intervala zaupanja za maksimalno plazemsko koncentracijo nevezanega ropivakaina in PPX je 0,074 mg/l, kar znaša eno petino praga toksičnosti. Podobno je pri dolgotrajnem perifernem živčnem bloku (0,6 mg ropivakaina/kg 72 ur), pred katerim je bil dan odmerek 3 mg/kg za enkratno periferno živčni blok, srednja koncentracija nevezanega ropivakaina in PPX 0,053 mg/l. Zgornja meja 90 % intervala zaupanja za maksimalno plazemsko koncentracijo nevezanega ropivakaina in PPX je 0,088 mg/l, kar znaša eno četrtno praga toksičnosti.

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 farmakodinamskega delovanja velikih odmerkov ropivakaina (npr. znaki na osrednjem živčevju, vključno s konvulzijami, in kardiotoksičnostjo).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kompatibilnost z drugimi raztopinami razen s tistimi, ki so navedene v poglavju 6.6, ni raziskana. V alkalnih raztopinah se lahko pojavi precipitacija, kajti ropivakain je pri pH > 6,0 slabo topen.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti pred odprtjem:

2 leti

Rok uporabnosti po odprtju:

Zdravilo uporabite takoj.

Za rok uporabnosti mešanic glejte poglavje 6.6.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja po mešanju glejte poglavje 6.6.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml prozorna poliolefinska vreča
200 ml prozorna poliolefinska vreča

Velikosti pakiranj:

1 vreča v zunanjem ovoju iz folije
5 vreč v zunanjem ovoju iz folije
10 vreč v zunanjem ovoju iz folije

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Zdravila Ropivakainijev klorid Kabi so namenjena samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati: raztopino se sme uporabiti le, če je bistra, skoraj brez delcev in če je vsebnik nepoškodovan.

Intaktnega vsebnika se ne sme ponovno avtoklavirati. Če je potrebna sterilna zunanost, je treba uporabiti vrečo, ovito v zunanji ovoj iz folije.

Zdravilo Ropivakainijev klorid Kabi raztopina za infundiranje v plastičnih infuzijskih vrečah je kemično in fizikalno kompatibilna z naslednjimi učinkovinami:

Koncentracija zdravila Ropivakainijev klorid Kabi: 1-2 mg/ml	
Dodatek	Koncentracija*
Fentanilijev citrat	1,0-10,0 mikrogramov/ml
Sufentanilijev citrat	0,4-4,0 mikrogramov/ml
Morfinijev sulfat	20,0-100,0 mikrogramov/ml
Klonidinijev klorid	5,0-50 mikrogramov/ml

* Razponi koncentracij, navedeni v preglednici, so širši od tistih, ki se uporabljajo v klinični praksi. Epiduralnih infuzij zdravila Ropivakainijev klorid Kabi/sufentanilijev citrat, Ropivakainijev klorid Kabi/morfinijev sulfat in Ropivakainijev klorid Kabi/klonidinijev klorid v kliničnih študijah niso ocenili.

Mešanice so kemično in fizikalno stabilne 30 dni pri temperaturi od 20 do 30 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba mešanice uporabiti takoj. Če niso uporabljene takoj, sta čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2-8 °C.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/10/01373/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 6. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 9. 2023