POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ropivakain Torrex 10 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 mg ropivakainijevega klorida.

Ena ampula z 10 ml vsebuje 100 mg ropivakainijevega klorida.

Ena ampula z 20 ml vsebuje 200 mg ropivakainijevega klorida.

Pomožne snovi: 1 ml vsebuje 3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Sterilna, bistra, brezbarvna izotonična vodna raztopina s pH med 4,0 in 6,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

<u>Kirurška anestezija</u>

- epiduralni bloki za kirurški poseg, vključno s carskim rezom,
- bloki večjih živcev,
- področni bloki.

<u>Akutno obvladovanje bolečin</u>

- neprekinjeno epiduralno infundiranje ali občasno bolusno dajanje pri pooperativni ali porodni bolečini,
- področni bloki,
- neprekinjen periferni živčni blok z neprekinjenim infundiranjem ali občasne bolusne injekcije, npr. za obvladovanje pooperativnih bolečin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za perinevralno in epiduralno uporabo

Ropivakainijev klorid smejo aplicirati samo zdravniki, ki imajo izkušnje s področno anestezijo, oz. se sme to zdravilo uporabljati samo pod njihovim nadzorom.

ODRASLI IN MLADOSTNIKI, STAREJŠI OD 12 LET

Odmerjanje

Naslednja razpredelnica je vodilo za odmerjanje pri pogosteje uporabljanih blokih. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zadošča za učinkovit blok. Pri določanju odmerka so pomembne zdravnikove izkušnje in njegovo poznavanje bolnikovega telesnega stanja.

	Konc. mg/ml	Volumen ml	Odmerek (§) mg	Začetek minute	Trajanje ure
KIRURŠKA ANESTEZIJA					
Lumbalna epiduralna uporaba					
Kirurški poseg	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10	15–20	150–200	10–20	4–6
Carski rez	7,5	15–20	113–150 (1)	10–20	3–5
Torakalna epiduralna uporaba					
Ustvarjanje bloka za olajšanje pooperativnih bolečin	7,5	5–15 (odvisno od ravni injiciranja)	38–113	10–20	np (2)
Blok večjega živca*					
Blok brahialnega pleksusa	7,5	30–40	225-300 (3)	10–25	6–10
Področni blok (npr. bloki manjših živcev in infiltracija)	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6
AKUTNO OBVLADOVANJE BOLEČIN					
Lumbalna epiduralna uporaba					
Bolus	2	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Občasno injiciranje (dopolnjevanje) (npr. obvladovanje porodnih bolečin)	2	10–15 (najmanjši interval 30 minut)	20–30		
Neprekinjeno infundiranje, npr. porodne bolečine	2	6–10 ml/h	12–20 mg/h	np	np
Obvladovanje pooperativnih bolečin	2	6–14 ml/h	12–28 mg/h	np	np
Torakalna epiduralna uporaba					
Neprekinjeno infundiranje (obvladovanje pooperativnih bolečin)	2	6–14 ml/h	12–28 mg/h	np	np
Področni blok (npr. bloki manjših živcev in infiltracija)	2	1–100	2,0–200	1–5	2–6
Periferni živčni blok (femoralni ali interskalenski blok)					
Neprekinjeno infundiranje ali občasne injekcije (npr. obvladovanje pooperativnih bolečin)	2	5–10 ml/h	10–20 mg/h	np	np

(§) Odmerki, navedeni v razpredelnici, se nanašajo na ropivakainijev klorid; to so odmerki, ki veljajo kot potrebni za doseganje uspešnega bloka in se morajo upoštevati kot smernice za uporabo pri odraslih. Obstajajo individualne razlike v začetku in trajanju delovanja. Številke v stolpcu "Odmerek" prikazujejo pričakovane povprečne razpone potrebnih odmerkov ropivakainijevega klorida. Glede dejavnikov, ki vplivajo na specifične tehnike blokov in potrebe posameznega bolnika, je treba upoštevati standardno literaturo.

* Glede blokov večjih živcev je mogoče dati priporočila za odmerjanje le za blok brahialnega pleksusa. Za druge bloke večjih živcev so lahko potrebni manjši odmerki. Vendar trenutno ni izkušenj za specifična priporočila za odmerjanje pri drugih blokih.

(1) Uporabiti je treba stopenjsko odmerjanje z začetnim odmerkom približno 100 mg (97,5 mg = 13 ml, 105 mg = 14 ml), ki ga je treba aplicirati v 3 do 5 minutah. Če je treba, je mogoče uporabiti dva dodatna odmerka, skupaj dodatnih 50 mg.

(2) np = navedba ni smiselno potrebna

(3) Odmerek za blok večjega živca je treba prilagoditi glede na mesto uporabe in bolnikovo stanje. Interskalenske in supraklavikularne bloke brahialnega pleksusa lahko spremlja večja pogostnost resnih neželenih učinkov, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik (glejte poglavje 4.4).

Na splošno je treba za anestezijo med kirurškim posegom (npr. epiduralno uporabo) uporabiti večje koncentracije in odmerke. Raztopina za injiciranje ropivakainijevega klorida v koncentraciji 10 mg/ml je priporočljiva za epiduralno anestezijo, če je za kirurški poseg bistven popoln motorični blok. Za analgezijo (npr. za epiduralno uporabo pri obvladovanju akutnih bolečin) so priporočljivi manjši odmerki in manjše koncentracije.

Način uporabe

Za preprečitev intravaskularnega injiciranja je pred in med injiciranjem potrebna previdna aspiracija. Če je treba injicirati velik odmerek, je priporočljivo uporabiti testni odmerek 3–5 ml lidokaina z adrenalinom. 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 aplikacijo glavnega odmerka, ki ga je treba injicirati počasi ali v naraščajočih odmerkih, s hitrostjo 25–50 mg/min. Medtem je treba natančno spremljati bolnikove vitalne funkcije in se z njim pogovarjati. Če se pojavijo toksični simptomi, je treba injiciranje takoj prekiniti.

Pri epiduralnem bloku za kirurški poseg so uporabili enkratne odmerke do 250 mg ropivakainijevega klorida, ki so jih bolniki dobro prenašali.

Pri bloku brahialnega pleksusa so pri omejenem številu bolnikov uporabili enkraten odmerek 300 mg, ki so ga bolniki dobro prenašali.

Pri uporabi dolgotrajnih blokov (bodisi z neprekinjenim infundiranjem ali ponavljajočimi se bolusi) obstaja tveganje, da koncentracija v plazmi doseže toksično raven; prav tako obstaja tveganje lokalne živčne poškodbe. Pri kirurških posegih in pooperativni analgeziji so odrasli dobro prenašali kumulativne odmerke do 675 mg ropivakaina v 24 urah. Prav tako so dobro prenašali neprekinjeno pooperativno epiduralno infundiranje s hitrostjo do 28 mg/uro v 72 urah. Pri omejenem številu bolnikov so uporabili večje odmerke (do 800 mg/dan); neželenih učinkov je bilo sorazmerno malo.

Za zdravljenje pooperativnih bolečin se lahko priporoči naslednji način uporabe: Če epiduralni blok ni vzpostavljen že pred kirurškim posegom, ga je treba z ropivakainijevim kloridom v koncentraciji 7,5 mg/ml doseči s pomočjo epiduralnega katetra. Analgezijo je treba vzdrževati z infundiranjem ropivakainijevega klorida v koncentraciji 2 mg/ml. V večini primerov zmernih do hudih pooperativnih bolečin hitrost infundiranja 6–14 ml (12–28 mg) na uro zagotavlja ustrezno analgezijo z le šibkim in nenapredujočim motoričnim blokom. Najdaljše trajanje epiduralnega bloka

je 3 dni. Vendar je treba natančno kontrolirati analgetični učinek in kateter odstraniti, čim stanje bolečin to dopušča. S takšnim načinom uporabe so ugotovili bistveno zmanjšanje potrebe po opioidih.

V kliničnih študijah so epiduralno infuzijo ropivakainijevega klorida v koncentraciji 2 mg/ml, uporabljenega samega ali mešanega s fentanilom v koncentraciji 1–4 µg/ml, aplicirali za obvladovanje pooperativnih bolečin v obdobju do 72 ur. Kombinacija ropivakainijevega klorida in fentanila je izboljšala olajšanje bolečin, vendar je povzročila opioidne neželene učinke. Kombinacijo ropivakainijevega klorida in fentanila so raziskali le za ropivakainijev klorid v koncentraciji 2 mg/ml.

Pri uporabi dolgotrajnih perifernih živčnih blokov (bodisi z neprekinjenim infundiranjem ali ponavljajočimi se injekcijami) obstaja tveganje, da koncentracija v plazmi doseže toksično raven; prav tako obstaja tveganje zaradi lokalne živčne poškodbe. V kliničnih študijah so pred kirurškim posegom femoralni živčni blok dosegli s 300 mg ropivakainijevega klorida v koncentraciji 7,5 mg/ml in interskalenski blok z 225 mg ropivakainijevega klorida v koncentraciji 7,5 mg/ml. Analgezijo so potem vzdrževali z ropivakainijevim kloridom v koncentraciji 2 mg/ml. Hitrost infundiranja ali občasne injekcije 10–20 mg na uro v obdobju 48 ur so zagotovile ustrezno analgezijo in so jih bolniki dobro prenašali.

Uporaba koncentracij, večjih od 7,5 mg/ml ropivakainijevega klorida, pri carskem rezu ni opisana.

Zdravila Ropivakain Torrex 10 mg/ml raztopina za injiciranje ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, ker za to koncentracijo ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov ali druge lokalne anestetike amidnega tipa.
- Upoštevati je treba splošne kontraindikacije za epiduralno anestezijo, ki veljajo ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.
- Intravenska področna anestezija.
- Porodničarska paracervikalna anestezija.
- Hipovolemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posege s področno 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 večje 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 toksičnosti in drugih zapletov (glejte poglavji 4.8 in 4.9), kot je naključno subarahnoidalno injiciranje, 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.

Periferni bloki večjih živcev lahko pomenijo aplikacijo velike količine lokalnega anestetika v močno prekrvljene predele, pogosto blizu velikih žil, kjer obstaja večje tveganje zaradi intravaskularnega injiciranja in/ali hitre sistemske absorpcije, ki lahko povzroči veliko koncentracijo v plazmi.

Določene postopke lokalne anestezije, kot so injekcije v predel glave in vratu, lahko spremlja večja pogostnost resnih neželenih učinkov, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik. Potrebna je previdnost, da bi preprečili injekcije v vnete predele.

Pri bolnikih, ki so v slabem splošnem stanju zaradi starosti ali drugih dejavnikov (kot so delni ali popolni srčni blok, napredovalo jetrno obolenje ali hudo moteno delovanje ledvic), je potrebna posebna pozornost, pri takšnih bolnikih pa je področna anestezija pogosto indicirana. Bolnike, ki prejemajo antiaritmike skupine III (npr. amiodaron), je treba natančno nadzirati ob morebitnem spremljanju EKG, kajti učinki na srce so lahko aditivni.

Med uporabo ropivakaina za epiduralno anestezijo ali blokado perifernih živcev so redko poročali o primerih zastoja srca, zlasti po nenamerni, naključni intravaskularni aplikaciji pri starejših bolnikih in bolnikih s spremljajočo srčno boleznijo. V nekaterih primerih je bila reanimacija otežena. Če se pojavi zastoj srca, bo morda potrebna dolgotrajna reanimacija, da bi povečali možnost uspešnega izida.

Ropivakain se presnavlja v jetrih, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudim jetrnim obolenjem; zaradi upočasnjenega odstranjevanja je lahko potrebno zmanjšanje ponavljajočih se odmerkov. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka praviloma ni treba prilagajati, če je uporabljen enkratni odmerek ali kratkotrajno zdravljenje. Acidoza in zmanjšana koncentracija plazemskih beljakovin, pogosti pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, lahko povečata tveganje sistemske toksičnosti.

Pri bolnikih, ki so iz kakršnegakoli razloga hipovolemični, se lahko med epiduralno anestezijo razvije nenadna in huda hipotenzija, ne glede na uporabljeni lokalni anestetik.

Dolgotrajni uporabi ropivakaina se je treba izogibati pri bolnikih, ki hkrati prejemajo močne zaviralce CYP1A2, npr. fluvoksamin ali enoksacin, glejte poglavje 4.5.
Upoštevati je treba možno navzkrižno preobčutljivost z drugimi lokalnimi anestetiki amidnega tipa.

Zdravilo vsebuje 3 mg natrija na mililiter. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ropivakain je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali zdravila, po strukturi podobna lokalnim anestetikom amidnega tipa (npr. določeni antiaritmiki, kakršna sta lidokain in meksiletin), ker so sistemski toksični učinki aditivni. Hkratna uporaba ropivakaina s splošnimi anestetiki ali opioidi lahko medsebojno poveča (neželene) učinke. Posebnih študij medsebojnega delovanja ropivakaina in antiaritmikov skupine III (npr. amiodarona) niso izvedli, vendar je priporočljiva previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).
Citokrom P450 (CYP) 1A2 je vključen v nastanek glavnega presnovka, 3-hidroksiropivakaina. Med sočasno uporabo s fluvoksaminom, ki je selektivni in močni zaviralec CYP1A2, se je plazemski očistek ropivakaina *in vivo* zmanjšal do 77 %. Močni zaviralci CYP1A2, kot sta fluvoksamin in enoksacin, uporabljeni hkrati med dolgotrajno aplikacijo ropivakaina, torej lahko medsebojno delujejo z ropivakainom. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP1A2, se je treba izogibati dolgotrajni aplikaciji ropivakaina, glejte tudi poglavje 4.4.
Med sočasno uporabo ketokonazola, ki je selektivni in močni zaviralec CYP3A4, se je plazemski očistek ropivakaina *in vivo* zmanjšal za 15 %. Vendar ni verjetno, da bi bilo zaviranje tega izoencima klinično pomembno.
In vitro je ropivakain kompetitivni zaviralec CYP2D6, a kot kaže, v klinično doseženih koncentracijah v plazmi tega encima ne zavira.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z izjemo epiduralne uporabe v porodništvu, o uporabi ropivakaina pri nosečih ženskah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatkov o izločanju ropivakaina v materino mleko pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Lokalni anestetiki lahko, odvisno od odmerka, nekoliko vplivajo na mentalne funkcije in koordinacijo tudi v odsotnosti očitne toksičnosti na osrednje živčevje ter lahko prehodno prizadenejo gibanje in pozornost.

4.8 Neželeni učinki

Splošno

Profil neželenih učinkov ropivakaina je podoben profilu neželenih učinkov drugih dolgodelujočih lokalnih anestetikov amidnega tipa. Neželene učinke je treba ločiti od fizioloških učinkov živčnega bloka, npr. znižanja krvnega tlaka in bradikardije med spinalnim/epiduralnim blokom.

Delež bolnikov, pri katerih je mogoče pričakovati neželene učinke, se razlikuje glede na načine uporabe ropivakaina. Sistemski in lokalizirani neželeni učinki ropivakaina se ponavadi pojavijo zaradi čezmernega odmerjanja, hitre absorpcije ali naključnega intravaskularnega injiciranja. Najpogosteje opisana neželena učinka, navzea in hipotenzija, sta med anestezijo in kirurškimi posegi na splošno zelo pogosta, tako da ni mogoče razlikovati primerov, ki so posledica kliničnih okoliščin, in primerov, ki jih povzroči zdravilna učinkovina ali blok.

Razpredelnica neželenih učinkov

Za opis pojavljanja neželenih učinkov so uporabljene naslednje pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Psihiatrične motnje	Občasno	Anksioznost
Bolezni živčevja	Pogosto	Parestezija, omotica, glavobol
	Občasno	Simptomi toksičnosti na osrednjem živčevju (konvulzije, konvulzije *grand mal*, napadi krčev, vrtoglavica, perioralne parestezije, otrplost jezika, hiperakuza, tinitus, motnje vida, dizartrija, trzanje mišic, tremor)*, hipoestezija
Srčne bolezni	Pogosto	Bradikardija, tahikardija
	Redko	Zastoj srca, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni	Zelo pogosto	Hipotenzija[(a)]
	Pogosto	Hipertenzija
	Občasno	Sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasno	Dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	Navzea
	Pogosto	Bruhanje[(b)]
Bolezni sečil	Pogosto	Zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosto	Povišanje temperature, rigor, bolečine v hrbtu
	Občasno	Hipotermija
	Redko	Alergijske reakcije (anafilaktične reakcije, angionevrotični edem in urtikarija)

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

S skupino povezani neželeni učinki

Nevrološki zapleti

Področna 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Akutna sistemska toksičnost

Sistemski toksični učinki 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 lokalnih anestetikov amidnega tipa, učinki na srce pa so bolj odvisni od zdravilne učinkovine, tako kvantitativno kot kvalitativno.

Naključne intravaskularne injekcije lokalnih anestetikov lahko povzročijo takojšnje (v nekaj sekundah do nekaj minutah) sistemske toksične reakcije. V primeru prevelikega odmerjanja lahko zdravilo doseže največjo koncentracijo v plazmi šele v eni uri do dveh urah, odvisno od mesta injiciranja. Znaki toksičnosti so zato lahko zapozneli.

Pri otrocih je zgodnje znake toksičnosti lokalnega anestetika težko ugotoviti v primerih, ko je blok uporabljen med splošno anestezijo.

Osrednje živčevje

Toksičnost na osrednje živčevje je stopnjujoč se odziv z naraščajočo izrazitostjo simptomov in znakov. Najprej se pojavijo simptomi, kot so motnje vida ali sluha, perioralna otrplost, omotica, vrtoglavica, mravljinčenje in parestezija. 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 konvulzije tipa grand mal, ki lahko trajajo od nekaj sekund do nekaj minut. Med konvulzijami se zaradi večje mišične dejavnosti in oviranega dihanja hitro pojavita hipoksija in hiperkarbija. V hudih primerih se lahko pojavi celo apneja. Respiratorna in metabolična acidoza povečata in stopnjujeta toksične učinke lokalnih anestetikov.

Okrevanje sledi preporazdelitvi lokalnega anestetika iz osrednjega živčevja in nadaljnji presnovi in izločanju. Okrevanje je lahko hitro, razen če je bila injicirana velika količina zdravilne učinkovine.

Kardiovaskularna toksičnost

Kardiovaskularna toksičnost nakazuje 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 osrednje živčevje, razen če bolnik prejema splošen anestetik, ali če je močno sediran z učinkovinami, kot so benzodiazepini ali barbiturati.

Zdravljenje akutne toksičnosti

Na takojšnjo razpolago morajo biti oprema in zdravila, potrebna za spremljanje in za nujno reanimacijo. Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti, je treba injiciranje lokalnega anestetika nemudoma prekiniti.

Če se pojavijo konvulzije, je potrebno zdravljenje. Cilji zdravljenja so vzdrževati oksigenacijo, prekiniti konvulzije in podpreti krvni obtok.

Dovajati moramo kisik in poskrbeti za asistirano ventilacijo, če je potrebno (maska in vreča). Če se konvulzije ne končajo spontano v 15–20 sekundah, je treba intravensko aplicirati antikonvulziv. Intravensko uporabljeni natrijev tiopental (1–3 mg/kg) hitro odpravi konvulzije. Druga možnost je intravenska uporaba diazepama (0,1 mg/kg), vendar je njegovo delovanje počasnejše. Suksametonij hitro prekine mišične konvulzije, vendar bolnik potrebuje kontrolirano ventilacijo in trahealno intubacijo.

Če nastane kardiovaskularna depresija (hipotenzija, bradikardija), je treba intravensko aplicirati 5–10 mg efedrina in po potrebi ponoviti aplikacijo čez 2–3 minute. Otrokom moramo aplicirati odmerek efedrina, sorazmeren njihovi starosti in telesni masi.

V primeru cirkulacijskega zastoja je treba takoj začeti kardiopulmonalno reanimacijo. Optimalna oksigenacija in ventilacija ter cirkulacijska podpora in zdravljenje acidoze so življenjskega pomena. Če se pojavi zastoj srca, bo za uspešen izid morda potrebna dolgotrajna reanimacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi.

Oznaka ATC: N01B B09

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

Mehanizem delovanja je reverzibilno zmanjšanje prepustnosti membrane živčnih vlaken za natrijeve ione. Posledici sta manjša hitrost depolarizacije in višji ekscitacijski prag, 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 v zvezi z začetkom in trajanjem delovanja ropivakaina glejte razpredelnico v poglavju Odmerjanje in način uporabe.

Zdravi prostovoljci, ki so prejeli intravensko infuzijo, so majhne odmerke ropivakaina dobro prenašali. Pri največjih odmerkih, ki so jih še dobro prenašali, pa so se jim pojavili pričakovani simptomi na osrednjem živčevju. Klinične izkušnje s to zdravilno učinkovino 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 potentnost in kratkotrajnejše delovanje kot ropivakain.

Koncentracija ropivakaina v plazmi je odvisna od odmerka, načina 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 dejavnik, ki omejuje hitrost odstranjevanja ropivakaina. To pojasni, zakaj je navidezni eliminacijski razpolovni čas po epiduralni uporabi daljši kot po intravenski.

Po intravenski uporabi 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-kisli glikoprotein v plazmi; nevezani delež je približno 6 %.

Med stalnim epiduralnim in interskalenskim infundiranjem so opazili povečanje celotne koncentracije v plazmi, povezano s pooperativnim porastom α_1-kislega glikoproteina.

Razlike koncentracije nevezanega ropivakaina, tj. farmakološko aktivne koncentracije, 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 koncentracije nevezanega ropivakaina v plazmi. Pooperativna porast α_1-kislega glikoproteina 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 pooperativnim infundiranjem. 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 pri plodu je 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 intravenski uporabi 86 % odmerka izloči z urinom, od tega samo približno 1 % kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Glavni presnovek je 3-hidroksiropivakain; približno 37 % se ga izloči z urinom, predvsem konjugiranega. V urinu izločenega 4-hidroksiropivakaina, N-dealkiliranega in 4-hidroksidealkiliranega presnovka je 1–3 %. Konjugirani in nekonjugirani 3-hidroksiropivakain ima v plazmi le zaznavno koncentracijo.
Podobno sestavo presnovkov so ugotovili pri otrocih, starejših od enega leta.
Podatkov o racemizaciji ropivakaina *in vivo* ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, mutagenosti 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
klorovodikova kislina 3,6 % m/v (E507)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Študije, opravljene z alkalnimi raztopinami, so pokazale, da je ropivakain pri pH > 7,0 slabo topen in zato se lahko pojavi oborina.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- 10-ml prozorne polipropilenske ampule v sterilnem plastičnem ovitku, pakirane po 5
- 20-ml prozorne polipropilenske ampule v sterilnem plastičnem ovitku, pakirane po 5

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje ne vsebuje konzervansov in je namenjena samo za enkratno uporabo.

Neporabljeno raztopino zavrzite.

Zdravilo je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in skoraj povsem brez delcev.

Vsebnika ne smete ponovno avtoklavirati: kadar je potrebna sterilna zunanjost, je treba uporabiti intaktno ovit vsebnik.

Polipropilenske ampule so posebej izdelane tako, da se prilegajo na nastavek Luer Lock in z Luerjem opremljene brizge.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Torrex Chiesi Slovenija, d.o.o.
Trdinova 4
1000 Ljubljana

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

5363-I-1385/10 za 10 mg/ml raztopina za injiciranje, pakiranje 5 ampul z 10 ml raztopine
5363-I-1386/10 za 10 mg/ml raztopina za injiciranje, pakiranje 5 ampul z 20 ml raztopine

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2010