

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ropivacaina Kabi 10 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă conține clorhidrat de ropivacaină 10 mg.

Fiecare fiolă a 10 ml conține clorhidrat de ropivacaină 100 mg.

Fiecare fiolă a 20 ml conține clorhidrat de ropivacaină 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare fiolă a 10 ml conține sodiu 1,2 mmol (sau 28 mg).

Fiecare fiolă a 20 ml conține sodiu 2,4 mmol (sau 56 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, cu pH cuprins între 4,0 și 6,0 și osmolalitate cuprinsă între 255 și 305 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ropivacaina Kabi 10 mg/ml este indicată la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, pentru:

- Anestezie în chirurgie:
 - Anestezie epidurală în chirurgie

4.2 Doze și mod de administrare

Ropivacaina Kabi trebuie administrată fie de către medici cu experiență în efectuarea anesteziei regionale, fie sub supravegherea acestora.

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Tabelul 1 următor reprezintă un ghid privind dozele recomandate în cele mai frecvente tipuri de anestezie utilizate. Se va folosi cea mai mică doză necesară pentru obținerea unei anestezii eficiente. Pentru alegerea dozei, sunt importante experiența clinicianului și cunoașterea stării de sănătate a pacientului.

Tabelul 1

	Concentrație mg/ml	Volum ml	Doză mg	Debutul acțiunii minute	Durata acțiunii ore
ANESTEZIE ÎN INTERVENȚII CHIRURGICALE					
Administrare epidurală lombară					
Chirurgie	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Operație cezariană	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Administrare epidurală toracică					
Pentru asigurarea anesteziei pentru ameliorarea durerii postoperatorii	7,5	5-15 (în funcție de nivelul la care se face injectarea)	38-113	10-20	n/a ²⁾
Anestezie tronculară *					
Anestezia plexului brahial	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Anestezie locală (de exemplu, anestezia nervilor periferici și infiltrații)					
	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

Dozele din tabel sunt cele considerate a fi necesare pentru a obține o anestezie de succes și trebuie privite drept recomandări pentru administrarea la adulți. Există variații individuale în ceea ce privește debutul și durata. Valorile din coloana „Doză” reflectă intervalul mediu al dozei care se anticipează a fi necesară. Pentru factori care influențează tehnicile specifice de anestezie și necesitățile individuale ale pacientului, trebuie consultate manuale de specialitate.

* Cu privire la anestezia tronculară, doza este recomandată numai pentru anestezia plexului brahial. Este posibil ca în cazul altor anestezii tronculare să fie necesare doze mai mici. Totuși, până în prezent, nu există experiență în ceea ce privește recomandarea unor doze specifice pentru alte anestezii.

1) Dozele trebuie crescute progresiv, pornind de la o doză inițială de aproximativ 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml), administrată în decurs de 3-5 minute. La nevoie, pot fi administrate două doze suplimentare, însumând 50 mg.

2) n/a = nu este cazul.

3) Doza pentru anestezia tronculară trebuie ajustată în funcție de locul de administrare și de starea de sănătate a pacientului. Anestezia plexului brahial la nivel interscalenic și supraclavicular se poate asocia cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave, indiferent de anestezicul local utilizat. (vezi pct. 4.4).

În general, anestezia din intervenții chirurgicale (de exemplu, administrarea epidurală) necesită utilizarea concentrațiilor și dozelor mai mari. Ropivacaina Kabi 10 mg/ml este indicat pentru anestezia epidurală în cazul în care este esențială o anestezie motorie completă pentru intervenția chirurgicală. Pentru analgezie (de exemplu, administrarea epidurală pentru tratamentul durerii acute) se recomandă concentrațiile și dozele mai mici.

Mod de administrare

Pentru a preveni injectarea intravasculară, se recomandă aspirarea cu atenție înainte și în timpul injectării. În situația în care urmează să fie injectată o doză mare, se recomandă administrarea în prealabil a unei doze test de 3-5 ml lidocaină (lignocaină) cu adrenalină (epinefrină). Injectarea intravasculară accidentală poate fi recunoscută printr-o creștere temporară a frecvenței cardiace, iar injectarea intratecală accidentală poate fi recunoscută prin semne de anestezie spinală.

Aspirarea trebuie efectuată înainte și în timpul administrării dozei principale, care trebuie injectată lent sau în doze crescătoare, cu o viteză de 25-50 mg/minut, în timp ce vor fi monitorizate atent funcțiile vitale ale

pacientului și se va menține contactul verbal. Dacă apar simptome de toxicitate, injectarea trebuie întreruptă imediat.

Pentru anestezia epidurală în cadrul intervențiilor chirurgicale, au fost utilizate doze unice de până la 250 mg ropivacaină, care au fost bine tolerate.

Pentru anestezia plexului brahial, o doză unică de 300 mg a fost folosită la un număr limitat de pacienți și a fost bine tolerată.

Când se induce anestezia prelungită, prin perfuzie continuă sau prin bolusuri repetate, trebuie avute în vedere riscurile atingerii unei concentrații plasmatice toxice sau ale inducerii unor leziuni nervoase locale. Doze cumulative de ropivacaină de până la 675 mg, administrate pe parcursul a 24 de ore, pentru intervenții chirurgicale și pentru analgezie postoperatorie au fost bine tolerate, la adulți; de asemenea, a fost bine tolerată și administrarea postoperatorie în perfuzie epidurală continuă, cu viteze de perfuzare de până la 28 mg/oră, timp de 72 de ore. La un număr limitat de pacienți, au fost administrate doze mai mari, de până la 800 mg pe zi, care au determinat relativ puține reacții adverse.

Pentru tratamentul durerii postoperatorii, este recomandată următoarea tehnică: dacă nu a fost instituit preoperator, se induce anestezie epidurală cu ropivacaină 7,5 mg/ml administrată printr-un cateter epidural. Analgezia este menținută cu ropivacaină 2 mg/ml administrată în perfuzie. Viteza de perfuzare de 6-14 ml (12-28 mg) pe oră asigură o analgezie adecvată cu anestezie motorie ușoară și neprogresivă, în majoritatea cazurilor de durere postoperatorie moderată până la severă. Durata maximă a anesteziei epidurale este de 3 zile. Totuși, trebuie monitorizat atent efectul analgezic, pentru a îndepărta cateterul de îndată ce intensitatea durerii o permite. Prin folosirea acestei tehnici, s-a observat o scădere semnificativă a necesității administrării opioizilor.

În studii clinice, ropivacaina în concentrație de 2 mg/ml a fost administrată pentru tratamentul durerii postoperatorii, în perfuzie epidurală, în monoterapie sau în asociere cu fentanil 1-4 μg/ml, timp de până la 72 de ore. Asocierea ropivacainei cu fentanil a îmbunătățit controlul durerii, însă a determinat apariția reacțiilor adverse produse de opioizi. Asocierea ropivacainei cu fentanil a fost studiată numai pentru ropivacaină 2 mg/ml.

Atunci când se realizează anestezia prelungită de nerv periferic, fie prin perfuzie continuă, fie prin injectare repetată, trebuie avute în vedere riscurile atingerii unei concentrații plasmatice toxice sau ale producerii unei leziuni nervoase locale. În studii clinice, s-a realizat preoperator anestezia de nerv femural cu doza de 300 mg ropivacaină 7,5 mg/ml, respectiv anestezia interscalenică cu doza de 225 mg ropivacaină 7,5 mg/ml. Analgezia a fost ulterior menținută cu ropivacaină 2 mg/ml. Viteze de perfuzare sau injectări intermitente a 10-20 mg pe oră timp de 48 ore au asigurat o analgezie adecvată și au fost bine tolerate.

Administrarea de ropivacaină în concentrație mai mare de 7,5 mg/ml nu este documentată în operația cezariană.

Insuficiență renală

În mod normal, nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, în cazul tratamentului cu doză unică sau a tratamentului pe termen scurt (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Ropivacaina este metabolizată la nivel hepatic; în consecință, va fi administrată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice severe. Din cauza eliminării întârziate, poate fi necesar să se reducă dozele repetate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 (nou-născuți la termen) și până la 12 ani inclusiv

Administrarea ropivacainei 10 mg/ml poate fi asociată cu evenimente toxice centrale și sistemice, la copii. Concentrația mai mică (2 mg/ml) este mai adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la ropivacaină sau la alte anestezice locale de tip amidic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Contraindicațiile generale legate de anestezia epidurală, indiferent de anestezicul local folosit, trebuie luate în considerare
- Anestezie regională intravenoasă
- Anestezie paracervicală în intervenții obstetricale
- Hipovolemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tehnicile de anestezie regională trebuie efectuate întotdeauna în secții dotate cu aparatură și personal adecvat. Trebuie să fie imediat disponibile echipamentul și medicamentele necesare pentru monitorizare și resuscitare de urgență.

Pacienții cărora li se induce o anestezia tronculară trebuie să aibă o stare generală optimă și să aibă montată o linie venoasă înainte de procedura de anestezie.

Medicul responsabil trebuie să ia măsurile de precauție necesare pentru a evita injectarea intravasculară a anestezicului (vezi pct. 4.2) și să fie instruit corespunzător și să cunoască bine diagnosticul și tratamentul reacțiilor adverse, ale efectelor toxice sistemice și ale altor complicații (vezi pct. 4.8 și 4.9), cum sunt injectarea subarahnoidiană accidentală, care poate determina o anestezie spinală înaltă, însoțită de apnee și hipotensiune arterială. Convulsiile au apărut cel mai frecvent după anestezia plexului brahial și după anestezia epidurală. Acestea sunt probabil rezultatul fie al injectării intravasculare accidentale, fie al absorbției rapide la locul de administrare a injectiei.

Se recomandă atenție pentru a preveni injectarea în zonele inflamate.

Efecte cardiovasculare

Anestezia epidurală și intratecală pot produce hipotensiune arterială și bradicardie. Hipotensiunea arterială trebuie tratată prompt cu un medicament vasopresor administrat intravenos, asociat cu administrarea unui substituent volemic adecvat.

Pacienții tratați cu medicamente antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu, amiodaronă) trebuie supravegheați atent și se va avea în vedere monitorizarea ECG, deoarece efectele cardiace pot fi aditive (vezi pct. 4.5).

Au fost raportate, rar, cazuri de stop cardiac în timpul tratamentului cu ropivacaină, în vederea anesteziei epidurale sau anesteziei de nerv periferic, în special după administrarea intravasculară neintenționată la pacienți vârstnici și la pacienți cu afecțiuni cardiace concomitente. În unele cazuri, resuscitarea a fost dificilă. În caz că apare stopul cardiac, pot fi necesare eforturi prelungite de resuscitare pentru a asigura succesul acesteia.

Anestezie la nivelul capului și gâtului

Anumite tehnici de anestezie locală, cum sunt cele care presupun injectarea în regiunea capului și în regiunea gâtului, pot fi asociate cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave, indiferent de anestezicul local folosit.

Anestezie la nivelul trunchiurilor nervoase periferice

Anestezia la nivelul trunchiurilor nervoase periferice poate presupune administrarea unui volum mare de anestezic local în zone bogat vascularizate, adesea în vecinătatea unor vase mari, situație în care există un risc crescut de injectare intravasculară și/sau absorbție sistemică rapidă, ceea ce poate duce la o concentrație plasmatică ridicată.

Hipersensibilitate

Trebuie avută în vedere o posibilă hipersensibilitate încrucișată cu alte anestezice locale de tip amidic (vezi pct. 4.3).

Hipovolemie

Pacienții cu hipovolemie din orice cauză pot prezenta brusc hipotensiune arterială severă în timpul anesteziei epidurale, indiferent de anestezicul local utilizat (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu stare generală de sănătate alterată

Pacienții cu stare generală alterată din cauza vârstei sau a altor factori agravanți, cum sunt tulburări de conducere parțiale sau complete la nivelul inimii (blocuri), afecțiuni hepatice avansate sau insuficiență renală severă, necesită o atenție specială; cu toate că anestezia regională este indicată frecvent la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică și renală

Ropivacaina este metabolizată la nivel hepatic; în consecință, trebuie administrată cu prudență pacienților cu afecțiuni hepatice severe; este posibil să fie necesară reducerea dozelor repetate, din cauza eliminării întârziate.

În mod normal, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, atunci când anestezicul se administrează în doză unică sau ca tratament pe termen scurt. Acidoza și scăderea concentrației proteinelor plasmatică, întâlnite frecvent la pacienții cu insuficiență renală cronică, pot crește riscul de toxicitate sistemică.

Porfirie acută

Ropivacaina Kabi soluție injectabilă este potențial porfirinogen și va fi indicat pacienților cu porfirie acută numai atunci când nu este disponibilă nicio alternativă terapeutică mai sigură. În cazul pacienților vulnerabili, se vor lua măsuri de precauție adecvate, conform manualelor de specialitate și/sau în urma consultării cu experți în domeniul terapeutic specific.

Condroliză

După punere pe piață a medicamentului, au existat raportări privind apariția condrolizei la pacienți tratați postoperator cu anestezice locale, inclusiv ropivacaină, administrate în perfuzie continuă intraarticulară. Majoritatea cazurilor de condroliză raportate au implicat articulația umărului. Administrarea intraarticulară în perfuzie continuă nu este o indicație aprobată pentru ropivacaină. Administrarea intraarticulară în perfuzie continuă cu Ropivacaina Kabi trebuie evitată, deoarece eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite.

Excipienți cu acțiune/efect recunoscut

Acest medicament conține 2,8 mg sodiu pe ml, echivalent cu 0,14% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Administrare prelungită

Se va evita administrarea prelungită a ropivacainei la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină și enoxacină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

- Siguranța și eficacitatea ropivacainei 10 mg/ml nu au fost stabilite la copii cu vârsta de până la 12 ani inclusiv.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ropivacaina Kabi trebuie utilizată cu prudență la pacienții cărora li se administrează alte anestezice locale sau medicamente cu structură asemănătoare anestezicelor locale de tip amidic, de exemplu, anumite antiaritmice ca lidocaina și mexiletina, deoarece efectele toxice sistemice sunt aditive. Administrarea simultană a Ropivacaina Kabi cu anestezice generale sau opioizi poate duce la potențarea reciprocă a

reacțiilor adverse. Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu ropivacaină și medicamente antiaritmice de clasa a III-a (de exemplu, amiodaronă); totuși, se recomandă prudență (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) este implicată în formarea 3-hidroxi-ropivacainei, metabolitul principal.

In vivo, clearance-ul plasmatic al ropivacainei a scăzut cu până la 77% în timpul administrării asociate cu fluvoxamina, un inhibitor selectiv potent al CYP1A2. Prin urmare, inhibitorii puternici ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamina și enoxacina, administrați concomitent în timpul administrării prelungite a Ropivacaina Kabi, pot interacționa cu Ropivacaina Kabi. Administrarea prelungită a ropivacainei trebuie evitată la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2, vezi de asemenea pct. 4.4.

In vivo, clearance-ul plasmatic al ropivacainei a fost scăzut cu 15% în timpul administrării asociate cu ketoconazol, un inhibitor selectiv potent al CYP3A4. Totuși, inhibarea acestei izoenzime nu are, probabil, semnificație clinică.

In vitro, ropivacaina este un inhibitor competitiv al CYP2D6, dar nu pare să inhibe această izoenzimă la concentrațiile plasmatice pe care le atinge în condițiile administrării clinice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În afară de administrarea epidurală în indicațiile din obstetrică, nu există date concludente referitoare la administrarea ropivacainei în timpul sarcinii, la om. Studiile experimentale efectuate la animal nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu sunt disponibile date referitoare la excreția ropivacainei în laptele uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În funcție de doză, anestezicele locale pot avea un efect minor asupra funcțiilor mentale și a coordonării, chiar în absența unor efecte toxice evidente la nivelul sistemului nervos central și pot afecta temporar locomoția și vigilența.

4.8 Reacții adverse

Generalități

Profilul reacțiilor adverse al Ropivacaina Kabi este similar celui întâlnit la alte anestezice locale cu durată lungă de acțiune, de tip amidic. Reacțiile adverse trebuie diferențiate de efectele fiziologice ale anesteziei nervilor în sine, de exemplu, scăderea tensiunii arteriale și bradicardia care apar în timpul anesteziei epidurale/spinale și de reacțiile produse în urma înțepăturii acului (de exemplu, hematoma spinal, cefalee după puncție durală, meningită și abces epidural).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, greața și hipotensiunea arterială, sunt în general foarte frecvente în timpul anesteziei și intervenției chirurgicale și nu se poate face diferența între reacțiile adverse determinate de situația clinică și cele determinate de medicament sau de anestezie.

Procentul pacienților la care este de așteptat apariția reacțiilor adverse diferă în funcție de calea de administrare a Ropivacaina Kabi. Reacțiile adverse sistemice și localizate ale ropivacainei apar, de obicei, din cauza dozelor prea mari, absorbției rapide sau a injectării intravasculare accidentale.

Tabelul 2 Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele utilizate în tabelul 2 din secțiunea 4.8 sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe sisteme și organe	Frecvență	Efecte adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții alergice (reacții anafilactice, șoc anafilactic, edem angioneurotic și urticarie)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii, amețeală, cefalee
	Mai puțin frecvente	Simptome de toxicitate la nivelul sistemului nervos central (convulsii, convulsii de tip grand mal, stare confuzivă, parestezii periorale, senzație de amorțeală la nivelul limbii, hiperacuzie, tinitus, tulburări de vedere, dizartrie, spasme musculare, tremor) *, hipoestezie
	Cu frecvență necunoscută	Dischinezie, Sindrom Horner
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradycardie, tahicardie
	Rare	Stop cardiac, aritmii cardiace
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială ^a
	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături ^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Creșterea temperaturii, rigiditate musculară, frisoane
	Mai puțin frecvente	Hipotermie

a Hipotensiunea arterială este mai puțin frecventă la copii ($> 1/100$ până la $< 1/10$).

b Vărsăturile sunt mai frecvente la copii ($> 1/10$).

* Aceste simptome apar, de obicei, din cauza injectării intravasculare accidentale, supradozajului sau absorbției rapide (vezi pct. 4.9).

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Complicații neurologice

Neuropatiile și disfuncțiile la nivelul măduvei spinării (de exemplu, sindrom de arteră spinală anterioară, arahnoidită, sindrom de coadă de cal), care pot determina în cazuri rare sechele definitive, au fost asociate anesteziei regionale, indiferent de anestezicul local utilizat.

În urma administrării epidurale, difuzia cranială a anestezicului local, în special la femeile gravide, poate

duce ocazional la sindromul Horner, manifestat prin mioză, ptoză palpebrală și anhidroză. Remisia spontană apare la întreruperea tratamentului.

Anestezia totală spinală

Anestezia totală spinală poate apărea, dacă o doză epidurală este administrată accidental intratecal.

Toxicitate sistemică acută

Reacțiile toxice sistemice afectează îndeosebi sistemul nervos central (SNC) și sistemul cardiovascular. Astfel de reacții sunt determinate de o concentrație sanguină mare a unui anestezic local, care poate rezulta ca urmare a injectării intravasculare (accidentale), supradozajului sau absorbției neobișnuit de rapide de la nivelul unor zone bogat vascularizate, vezi de asemenea pct. 4.4. Reacțiile SNC sunt similare pentru toate anestezicele locale de tip amidic, în timp ce reacțiile cardiace depind în mai mare măsură de medicament, atât sub aspect cantitativ, cât și calitativ.

Toxicitate la nivelul sistemului nervos central

Toxicitatea la nivelul sistemului nervos central apare ca un răspuns gradat, cu simptome și semne de gravitate crescândă. Inițial, se observă simptome ca: tulburări vizuale sau auditive, parestizie periorală, amețeală, stare confuzivă, furnicături și parestezii. Disartria, rigiditatea musculară și spasmele musculare sunt manifestări mai severe și pot preceda debutul unor convulsii generalizate. Aceste semne nu trebuie interpretate greșit ca un comportament nevrotic. Este posibil să urmeze pierderea conștienței și convulsii de tip grand mal, care pot dura de la câteva secunde la câteva minute. În timpul convulsiilor, hipoxia și hipercapnia se instalează rapid, din cauza creșterii activității musculare, asociate cu modificarea respirației. În cazuri severe, se poate produce chiar apnee. Acidoza respiratorie și metabolică cresc și prelungesc efectele toxice ale anestezicelor locale.

Revenirea are loc ca urmare a redistribuirii substanței active din sistemul nervos central, urmată de metabolizare și excreție. Revenirea poate fi rapidă, cu excepția situației în care a fost injectată o cantitate mare de medicament.

Toxicitate la nivelul sistemului cardiovascular

Toxicitatea cardiovasculară indică o situație mai gravă. Ca urmare a unor concentrații sistemice mari de anestezice locale pot apărea hipotensiune arterială, bradicardie, aritmii și chiar stop cardiac. La voluntari, administrarea ropivacainei în perfuzie intravenoasă a provocat semne de inhibare a funcțiilor cardiace de conducere și contractilitate.

Efectele toxice cardiovasculare sunt, în general, precedate de semne de toxicitate la nivelul sistemului nervos central, cu excepția cazurilor în care pacientului i se administrează un anestezic general sau în care pacientul este puternic sedat cu medicamente cum sunt benzodiazepinele sau barbituricele.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie similare cu cele raportate la adulți, cu excepția hipotensiunii arteriale care apare mai rar la copii (>1 din 100 până la <1 din 10) și a vărsăturilor care sunt mai frecvente la copii (>1 din 10).

La copii, detectarea precoce a semnelor de toxicitate a anestezicului local poate fi dificilă, deoarece este posibil ca aceștia să nu le poată exprima verbal, vezi de asemenea pct. 4.4.

Tratamentul toxicității sistemice acute

Vezi pct. 4.9.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Injectarea intravasculară accidentală a anestezicelor locale poate determina efecte toxice sistemice imediate (în câteva secunde sau minute). În caz de supradozaj, este posibil ca, în funcție de locul injectării, concentrația plasmatică maximă să fie atinsă abia după 1-2 ore, astfel încât semnele de toxicitate să apară cu întârziere (vezi pct. 4.8).

Tratament

Dacă apar semne de toxicitate acută sistemică, trebuie oprită imediat injectarea anestezicului local și simptomele SNC (convulsii, deprimare SNC) trebuie tratate prompt, cu asigurarea permeabilității căilor respiratorii/asistare respiratorie și administrarea de medicamente anticonvulsivante.

În cazul instalării stopului cardiac, trebuie începută imediat resuscitarea cardiorespiratorie. Oxigenarea și ventilația optimă, asistarea sistemului circulator și tratamentul acidozei sunt de importanță vitală.

Dacă apare deprimarea funcției cardiovasculare (hipotensiune arterială, bradicardie), trebuie instituit tratamentul adecvat cu administrare intravenoasă de lichide, vasopresoare și/sau medicamente inotrope. La copii, se vor administra doze corespunzătoare vârstei și greutateii.

Dacă se instalează stopul cardiac, trebuie făcute eforturi prelungite de resuscitare pentru a asigura succesul acesteia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice locale, amide, codul ATC: N01BB09.

Ropivacaina este un anestezic local de tip amidic cu acțiune lungă, cu efect atât anestezic, cât și analgezic. La doze mari, ropivacaina determină anestezie chirurgicală, în timp ce dozele mici determină anestezie senzorială (analgezie) însoțită de anestezie motorie limitată și neprogresivă.

Mecanismul de acțiune constă în scăderea reversibilă a permeabilității membranei fibrei nervoase pentru ioni de sodiu. Ca urmare, viteza de depolarizare scade și pragul de excitabilitate crește, rezultând blocarea locală a impulsurilor nervoase.

Cea mai caracteristică proprietate a ropivacainei este durata lungă de acțiune. Debutul și durata eficacității anesteziei locale depind de locul de administrare și de doză, dar nu sunt influențate de prezența unui vasoconstrictor (de exemplu, adrenalina (epinefrină)). Pentru detalii referitoare la debutul și durata acțiunii Ropivacaina Kabi, vezi pct. 4.2 (Tabelul 1).

Voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat ropivacaină în perfuzie intravenoasă au tolerat bine medicamentul la doze mici, iar la doza maximă tolerată au prezentat simptomele SNC care erau de așteptat. Experiența clinică cu ropivacaina indică o bună marjă de siguranță, dacă medicamentul este administrat în mod adecvat și în dozele recomandate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Ropivacaina are un centru chiral și este disponibilă ca enantiomer S sub formă pură. Substanța are o mare liposolubilitate. Toți metaboliții săi au efect anestezic local, dar cu o potență și cu o durată de acțiune mult mai mici decât ropivacaina.

Nu există dovezi privind racemizarea ropivacainei *in vivo*.

Concentrația plasmatică a ropivacainei depinde de doză, de calea de administrare și de vascularizația la locul unde este injectată. Ropivacaina are o farmacocinetică lineară și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este proporțională cu doza.

Absorbția ropivacainei din spațiul epidural este completă și bifazică, având, la adult, timpii de înjumătățire ai celor două faze de 14 minute și 4 ore. Absorbția lentă este factorul care limitează viteza de eliminare a ropivacainei, ceea ce explică de ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este mai lung în cazul administrării epidurale, decât după administrarea intravenoasă. Ropivacaina are o absorbție bifazică și în cazul administrării în spațiul epidural caudal la copii și adolescenți.

După administrarea intravenoasă, ropivacaina prezintă un clearance plasmatic total mediu de 440 ml/minut, un clearance renal de 1 ml/minut, un volum de distribuție la starea de echilibru de 47 de litri și un timp de înjumătățire plasmatică al fazei terminale de 1,8 ore. Ropivacaina are o rată de extracție hepatică intermediară, de aproximativ 0,4. Se leagă în cea mai mare parte de $\alpha 1$ -glicoproteina acidă din plasmă (AAG), fracția liberă fiind de aproximativ 6%.

În timpul perfuziei continue epidurale și interscalenice, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice totale, fenomen legat de creșterea postoperatorie a $\alpha 1$ -glicoproteinei acide.

Variațiile concentrației fracției libere, cea care este farmacologic activă, au fost mult mai mici decât cele ale concentrației plasmatice totale.

Deoarece ropivacaina are o rată de extracție hepatică medie spre mică, viteza de eliminare a substanței ar trebui să depindă de concentrația plasmatică a fracției libere. O creștere postoperatorie a AAG determină scăderea fracției libere datorită legării crescute de proteine, ceea ce duce la scăderea clearance-ului total și în consecință la creșterea concentrației plasmatice totale, după cum s-a demonstrat în studiile la copii, adolescenți și adulți. Clearance-ul ropivacainei libere rămâne neschimbat, fapt demonstrat de stabilitatea concentrației fracției libere în timpul perfuziei postoperatorii. Factorul care determină efectele farmacodinamice și toxicitatea sistemică este concentrația plasmatică a fracțiunii libere.

Ropivacaina traversează cu ușurință placenta și echilibrul concentrațiilor fracției libere este rapid atins. Gradul de legare de proteinele plasmatice la făt este mai mic decât la mamă, ceea ce determină concentrații plasmatice totale mai mici la făt față de mamă.

Biotransformare și eliminare

Ropivacaina este metabolizată în proporție mare, în special prin hidroxilare aromatică. După administrarea intravenoasă, 86% din doză este excretată în urină, din care doar 1% reprezintă medicament nemodificat. Principalul metabolit este 3-hidroxi-ropivacaina, din care aproximativ 37% este excretată în urină, predominant sub formă conjugată. Excreția urinară a 4-hidroxi-ropivacainei, a metabolitului N-dealchilat (PPX) și a metabolitului 4-hidroxi-dealchilat reprezintă 1-3%. 3-hidroxi-ropivacaina conjugată și neconjugată se găsesc în plasmă în concentrații abia detectabile.

La copii și adolescenți cu vârsta mai mare de un an, caracteristicile metaboliților sunt similare cu cele întâlnite la adulți.

Alterarea funcției renale are o influență mică sau nu are nicio influență asupra farmacocineticii ropivacainei.

Clearance-ul renal de PPX este semnificativ corelat cu clearance-ul creatininei. O lipsă de corelare între expunerea totală, exprimată ca ASC, și clearance-ul creatininei indică faptul că clearance-ul total al PPX include o eliminare pe altă cale decât cea renală, în plus față de excreția renală. Unii pacienți cu insuficiență renală pot prezenta o expunere crescută la PPX care rezultă dintr-un clearance non-renal redus. Datorită toxicității reduse a PPX la nivelul SNC comparativ cu ropivacaina, consecințele clinice sunt considerate neglijabile în tratament pe termen scurt. Pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care efectuează sedințe de dializă nu au fost studiați.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ropivacainei a fost caracterizată în urma unei analize farmacocinetice la un grup de pacienți cumulat din mai multe studii, datele fiind obținute la 192 de copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 ani. Clearance-ul fracțiunii libere a ropivacainei și clearance-ul PPX și volumul de distribuție al ropivacainei libere depind atât de greutatea corporală, cât și de vârstă, până la maturizarea funcției hepatice, iar după aceea, depind în mare măsură de greutatea corporală. Maturizarea clearance-ului ropivacainei libere pare să fie completă în jurul vârstei de 3 ani, iar pentru PPX în jurul vârstei de 1 an și pentru volumul de distribuție al ropivacainei libere în jurul vârstei de 2 ani. Volumul de distribuție al PPX liber depinde numai de greutatea corporală. Deoarece PPX are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung și un clearance mai scăzut, acest metabolit se poate acumula în timpul perfuziei epidurale.

Clearance-ul ropivacainei libere (Cl_u) corespunzător vârstelor mai mari de 6 luni a ajuns la valori situate în limitele corespunzătoare adultului. Valorile clearance-ului total al ropivacainei (Cl) prezentate în Tabelul 3 de mai jos sunt acelea neafectate de creșterea postoperatorie a AAG.

Tabelul 3 Valori estimative ale parametrilor farmacocinetici obținuți la grupul de copii și adolescenți din analiza farmacocinetică

Grupa de vârstă	Greutate ^a kg	Cl_u ^b (l/oră și kg)	V_u ^c (l/kg)	Cl ^d (l/oră și kg)	$t_{1/2}$ ^e (ore)	$t_{1/2PPX}$ ^f (ore)
Nou-născut	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 lună	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 luni	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ani	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ani	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Valoarea mediană a greutății corporale corespunzătoare vârstei respective din baza de date OMS

^b Clearance-ul ropivacainei libere

^c Volumul de distribuție al ropivacainei libere

^d Clearance-ul total al ropivacainei

^e Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ropivacainei

^f Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al PPX

Media simulată a concentrațiilor plasmatice maxime (Cu_{max}) ale fracțiunii libere după o anestezie caudală unică a avut tendința de a fi mai mare la nou-născuți și intervalul de timp până la atingerea Cu_{max} (t_{max}) a scăzut pe măsura creșterii vârstei (Tabelul 4). Media simulată a concentrațiilor plasmatice ale fracțiunii libere la sfârșitul unei perfuzii epidurale continue cu durată de 72 ore, în dozele recomandate, a indicat de asemenea niveluri mai mari la nou-născuți, comparativ cu valorile de la sugari și copii. Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

Tabelul 4 Media simulată și limitele valorilor observate ale Cu_{max} al fracțiunii libere, după o anestezie caudală unică

Grupa de vârstă	Doza (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	t_{max} ^b (ore)	Cu_{max} ^c (mg/l)
0-1 luni	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 luni	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)

6-12 luni	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 ani	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentrația plasmatică maximă a fracțiunii libere

^b Intervalul de timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fracțiunii libere

^c Concentrația plasmatică maximă a fracțiunii libere observată și normalizată în funcție de doză

La vârsta de 6 luni, vârsta limită pentru modificarea vitezei de perfuzare epidurale continue recomandate, clearance-ul fracțiunii libere a ropivacainei a ajuns la 34%, iar cel al PPX libere, la 71% din valoarea de la maturitate. Expunerea sistemică este mai mare la nou-născuți și, de asemenea, ceva mai mare la sugarii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 luni, în comparație cu valorile de la copii mai mari, situație datorată imaturității funcției hepatice. Totuși, această diferență este compensată parțial prin scăderea recomandată cu 50% a dozei în cazul perfuziei continue la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni.

Simulările pentru suma concentrațiilor ropivacainei libere și PPX, pe baza parametrilor farmacocinetici și a variației acestora în analiza populațională, indică faptul că doza recomandată pentru o anestezie caudală unică trebuie crescută de 2,7 ori la grupa de vârstă cea mai mică și de 7,4 ori la grupa de vârstă 1-10 ani, pentru ca limita superioară a intervalului de încredere 90% să atingă pragul de toxicitate sistemică. Factorii corespunzători perfuziei epidurale continue sunt de 1,8 ori și respectiv 3,8 ori.

Simulările pentru suma concentrațiilor ropivacainei și PPX libere, pe baza parametrilor farmacocinetici și a variației acestora în analiza populațională, indică faptul că pentru sugari și copii cu vârstă cuprinsă între 1 și 12 ani care primesc anestezie (ileoinghinal) de nerv periferic în doză unică de 3 mg/kg, concentrația maximă mediană a fracției libere atinsă după 0,8 ore este de 0,0347 mg/l, reprezentând o zecime din pragul de toxicitate (0,34 mg/l). Limita superioară a intervalului de încredere 90% pentru concentrația serică maximă de medicament liber este de 0,074 mg/l, reprezentând o cincime din pragul de toxicitate. Similar, pentru anestezia periferică continuă, (0,6 mg ropivacaină/kg timp de 72 de ore) precedată de o anestezie de nerv periferic în doză unică de 3 mg/kg, concentrația maximă mediană a fracției libere este de 0,053 mg/l. Limita superioară a intervalului de încredere 90% pentru concentrația serică maximă de medicament liber este de 0,088 mg/l, reprezentând un sfert din pragul de toxicitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea la doze unice și repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, potențialul mutagen și toxicitatea locală, nu au fost identificate alte riscuri la om în afară de cele care sunt de așteptat pe baza acțiunii farmacodinamice a unor doze mari de ropivacaină (de exemplu, semne SNC, incluzând convulsii și cardiotoxicitate).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

În soluții alcaline, se poate produce precipitarea, deoarece ropivacaina are solubilitate redusă la pH > 6,0.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate înainte de deschidere: 3 ani

Perioada de valabilitate după deschidere: a se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă transparentă din polipropilenă a 10 ml.

Fiolă transparentă din polipropilenă a 20 ml.

Fiolele din polipropilenă a 10 ml sau 20 ml sunt proiectate special pentru a se adapta la seringi Luer lock și Luer fit.

Mărimi de ambalaj:

Cutie cu o fiolă din polipropilenă a 10 ml soluție injectabilă, în blister.

Cutie cu 5 fiole din polipropilenă a câte 10 ml soluție injectabilă, în blister.

Cutie cu 10 fiole din polipropilenă a câte 10 ml soluție injectabilă, în blister.

Cutie cu o fiolă din polipropilenă a 20 ml soluție injectabilă, în blister.

Cutie cu 5 fiole din polipropilenă a câte 20 ml soluție injectabilă, în blister.

Cutie cu 10 fiole din polipropilenă a câte 20 ml soluție injectabilă, în blister.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Ropivacaina Kabi este destinat unei singure administrări. Se va arunca orice cantitate de soluție rămasă neutilizată.

Medicamentul trebuie controlat vizual înainte de utilizare. Soluția va fi folosită numai dacă este limpede, practic fără particule și dacă ambalajul este nedeteriorat.

Recipientul intact nu trebuie reautoclavat.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL

Strada Henri Coandă, Nr. 2,

Oraș Ghimbav, Județ Brașov,

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5865/2013/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025