

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naropin 2 mg/ml injektio- ja infuusioneste, liuos
Naropin 5 mg/ml injektioneste, liuos
Naropin 7,5 mg/ml injektioneste, liuos
Naropin 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Naropin 2 mg/ml:

1 ml injektionestettä sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 2 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 20 mg ropivakaiinihydrokloridia ja yksi 20 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 40 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Yksi 100 ml infuusiopussi sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 200 mg ropivakaiinihydrokloridia ja yksi 200 ml infuusiopussi sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 400 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Naropin 5 mg/ml:

1 ml injektionestettä sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 5 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 50 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Naropin 7,5 mg/ml:

1 ml injektionestettä sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 7,5 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 75 mg ropivakaiinihydrokloridia ja yksi 20 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 150 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Naropin 10 mg/ml:

1 ml injektionestettä sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 10 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 100 mg ropivakaiinihydrokloridia ja yksi 20 ml:n ampulli sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 200 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

2 mg/ml:

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 1,48 mmol (34 mg) natriumia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 2,96 mmol (68 mg) natriumia.

Yksi 100 ml:n infuusiopussi sisältää 14,8 mmol (340 mg) natriumia.

Yksi 200 ml:n infuusiopussi sisältää 29,6 mmol (680 mg) natriumia.

5 mg/ml:

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 1,37 mmol (31,5 mg) natriumia.

7,5 mg/ml:

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 1,3 mmol (29,9 mg) natriumia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 2,6 mmol (59,8 mg) natriumia.

10 mg/ml:

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 1,2 mmol (28 mg) natriumia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 2,4 mmol (56 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Infuusioneste, liuos

Naropin-injektio-/infuusioneste on steriili, isotoninen, isobaarinen, kirkas liuos. Liuoksen pH säädetään välille 4,0–6,0 natriumhydroksidilla tai suolahapolla. Valmiste ei sisällä säilöntäaineita ja se on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naropin 7,5 mg/ml on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille: kirurgiseen anestesiaan:

- epiduraalipuudutus kirurgisissa toimenpiteissä, myös keisarileikkauksessa.
- suuret johtopuudutukset
- paikallispuudutukset.

Naropin 10 mg/ml on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille: kirurgiseen anestesiaan:

- epiduraalipuudutus kirurgisissa toimenpiteissä.

Naropin 5 mg/ml on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille kirurgiseen anestesiaan:

- intratekaalinen anto.

1–12-vuotiaille lapsille akuutin kivun hoitoon (leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen):

- yksittäisen perifeerisen hermon johtopuudutus.

Naropin 2 mg/ml on tarkoitettu akuutin kivun hoitoon

Aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille:

- epiduraalinen kestoinfuusio tai jaksottainen bolusannostelu, esim. postoperatiivinen kipu, tai synnytyskipujen hoito alatiesynnytyksessä
- paikallispuudutukset
- perifeerisen hermon kestopuudutus, esim. postoperatiivisen kivun hoito. Anto joko infuusiona tai toistuvina injektioina.

1–12-vuotiaille lapsille akuutin kivun hoitoon (leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen):

- yksittäisen perifeerisen hermon johtopuudutus ja perifeerisen hermon kestopuudutus

0–12-vuotiaille lapsille (leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeen):

- kaudaalinen epiduraalipuudutus
- jatkuva epiduraali-infuusio.

4.2 Annostus ja antotapa

Naropinia saavat käyttää vain puudutuksiin perehtyneet lääkärit, tai sitä voidaan käyttää heidän valvonnassaan.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Oheisessa taulukossa on ohjeet yleisimmin käytetyistä puuduteannoksista. Lääkärin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä.

Kirurginen anestesia edellyttää yleensä (esim. epiduraalipuudutuksessa) taulukossa mainittujen suurempien puudutepitoisuuksien ja annosten käyttöä. Analgesiaan suositellaan yleensä 2 mg/ml:n pitoisuutta, paitsi intra-artikulaariseen injektioon, jolloin suositellaan käytettäväksi 7,5 mg/ml:n pitoisuutta.

Taulukko 1. Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

	Pitoisuus mg/ml	Määrä ml	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus min	Puudu- tuksen kesto tuntia
KIRURGINEN ANESTESIA					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
▪ Kirurgiset toimenpiteet	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
▪ Keisarileikkaus	7,5	15-20	113-150	10-20	3-5
Torakaalinen epiduraalipuudutus					
▪ Puudutuksen aikaansaamiseksi postoperatiivisen kivun hoidossa	7,5	5-15	38-113	10-20	ei sov.
Intratekaalinen puudutus					
▪ Kirurgia	5,0	3-4	15-20	1-5	2-6
Suuret johtopuudutukset (esim. hartiapunospuudutus)	7,5	10-40	75-300 ¹⁾	10-25	6-10
Paikallispuudutus (esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
AKUUTIN KIVUN HOITO					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
▪ Boluksena	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
▪ Jaksoittaiset injektiot (lisäannokset) (esim. synnytyskipuissa)	2,0	10-15 (lyhin antoväli 30 min)	20-30		
▪ Kestoinfuusio, esim. alatiesynnytyskipujen hoito	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	ei sov.	ei sov.
Postoperatiivisen kivun hoito	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	ei sov.	ei sov.
Torakaalinen epiduraalipuudutus					
▪ Kestoinfuusio (esim. postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	ei sov.	ei sov.
Paikallispuudutus (esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
Intra-artikulaarinen injektio ³⁾ (esim. kertainjektio polvinivelen tähytyksen jälkeen)	7,5	20	150 ²⁾	ei sov.	2-6

Perifeerisen hermon kestopuudutus (hartiapunospuudutus, reisihermon puudutus) Kestoinfuusio tai toistuvat injektiot (esim. postoperatiivisen kivun hoidossa)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	ei sov.	ei sov.
--	-----	-----------	------------	---------	---------

Taulukossa esitetyt annokset on katsottu riittäviksi puudutuksen aikaansaamiseen, ja niitä tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina aikuisille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy puudutuksen alkamisen ja keston suhteen. Esitetyt luvut kolumnissa ”Annos” kuvaavat tarvittavia keskimääräisiä annosvälejä. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

ei sov. = ei sovellettavissa

1) Suuriin johtopuudutuksiin tarkoitetut annokset on sovittava annostelupaikan ja potilaan terveydentilan mukaisiksi. Interskaleenisissa ja supraklavikulaarisissa hartiapunoskesta puudutuksissa voi esiintyä useammin haittavaikutuksia käytettyä paikallispuudutuksesta riippumatta. Ks. kohta 4.4.

2) Jos ropivakaiinia käytetään muitakin antotapoja käyttäen samalle potilaalle ei 225 mg:n kokonaisannosrajaa saa ylittää.

3) Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat jatkuvaa nivelensisäistä puuduteinfuusiota leikkauksen jälkeen. Naropin-valmistetta ei ole hyväksytty tähän käyttöaiheeseen (katso kohta 4.4).

Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspiointia ennen varsinaisen annoksen ruiskutusta sekä sen aikana. Annos tulee ruiskuttaa hitaasti tai osa-annoksina nopeudella 25–50 mg/min. Samalla seurataan tarkasti potilaan elintoimintoja ja ylläpidetään jatkuvaa puhekontaktia hänen kanssaan. Ennen epiduraalipuudutusta suositellaan 3–5 ml:n koeannosta lidokaiinilla (Xylocain 10-20 mg/ml), johon on lisätty adrenaliinia. Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisenä kohoamisena ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksen merkkeinä. Jos myrkytysoireita ilmenee, ruiskutus tulee lopettaa välittömästi.

Intratekaalinen injektio annetaan, kun subaraknoidaalinen tila on löydetty ja lannepistoneulasta valuva tai aspiraatiolla todettu selkäydinneste on kirkasta. Kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvässä epiduraalipuudutuksessa on käytetty jopa 250 mg:n ropivakaiinikerta-annoksia, jotka ovat olleet hyvin siedettyjä.

Kun käytetään pitkäkestoisia puudutuksia, joko kestopuudutuksena tai toistettuina bolusannoksina, tulee aina ottaa huomioon toksisen plasman pitoisuuden tai paikallisten hermovaurioiden syntymisen riski. Leikkauksissa ja postoperatiivisessa analgesiasa aikuiset ovat sietäneet ropivakaiinia hyvin kumulatiivisella annoksella 800 mg:aan asti 24 tunnin aikana annettuna. Hyvin siedettyjä ovat olleet myös postoperatiiviset, epiduraaliset kestopuudutukset aina 28 mg/tunti annokseen asti 72 tunnin aikana annettuina.

Postoperatiivisen kivun hoitoon voidaan suositella seuraavaa menetelmää: Jos epiduraalipuudutusta ei ole tehty ennen leikkausta, se tehdään Naropin 7,5 mg/ml -injektiolla epiduraalikatetria käyttäen. Analgesiaa ylläpidetään Naropin 2 mg/ml -infuusiolla. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että infuusionopeudella 6–14 ml (12–28 mg) tunnissa saadaan useimmiten aikaan riittävä analgesia lievittämään kohtalaista tai kovaa postoperatiivista kipua, ja tällöin analgesiaan liittyy vain heikko ei-progressiivinen motorinen salpaus. Tällä menetelmällä opioidien tarvetta on voitu vähentää merkittävästi.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty postoperatiivisen kivun hoitoon epiduraali-infuusiona yksinään Naropinia 2 mg/ml tai yhdistettynä fentanyliliin 1–4 mikrog/ml enimmillään 72 tunnin ajan. Naropinilla 2 mg/ml (6-14 ml/tunti) saatiin aikaan riittävä kivun lievitys suurimmalla osalla potilaista. Naropinin ja fentanylin yhdistelmä lievitti kipua tehokkaammin, mutta aiheutti opioidien haittavaikutuksia.

Ropivakaiinin intratekaalisesta ja 10 mg/ml pitoisuuden käytöstä epiduraalipuudutukseen keisarileikkausten anestesiassa ei ole tutkimustietoa.

Infuusion tai toistuvien injektioiden avulla aikaansaadun perifeerisen hermon kestopuudutuksen yhteydessä on muistettava paikallisen hermovaurion riski, ja että on olemassa vaara, että lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentaa ja saavuttaa toksisen pitoisuuden. Kliinisissä tutkimuksissa

reisihieron johtopuudutus aikaansaatiin 300 mg:n, ja interskaleeninen johtopuudutus 225 mg:n Naropin 7,5 mg/ml -annoksin ennen leikkausta. Tämän jälkeen analgesiaa ylläpidettiin Naropin 2 mg/ml -valmisteella. Riittävä analgesia saatiin annostuksella 10–20 mg/tunti 48 tunnin ajan (joko säättämällä infuusionopeus sopivaksi tai antamalla toistuvia injektioita). Potilaat sietivät edellä mainitun annoksen hyvin.

Enintään 12–vuotiaat lapset

Annustus

Taulukko 2. 0-12-vuotiaat lapset

	Pitoisuus mg/ml	Määrä ml/kg	Annos mg/kg
AKUUTIN KIVUN HOITO (leikkauksen aikana ja sen jälkeen)			
Kaudaalinen epiduraalipuudutus 0–12-vuotiaille lapsille:* Puuduttaa T12:n alapuolelta Lapsille, jotka painavat enintään 25 kg.	2,0	1	2
Perifeerinen johtopuudutus 1–12-vuotiaille lapsille* (esim. ilioingvinaalinen johtopuudutus)	5,0	0,6	3
Jatkuva epiduraali-infuusio Lapsille, jotka painavat enintään 25 kg.			
• 0–6 kuukauden ikäisille lapsille			
○ Bolusannos ^{a)}	2,0	0,5–1	1–2
○ Infuusio enimmillään 72 tunnin ajan	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
• 6–12 kuukauden ikäisille lapsille			
○ Bolusannos ^{a)}	2,0	0,5–1	1–2
○ Infuusio enimmillään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
• 1–12-vuotiaille*			
○ Bolusannos ^{b)}	2,0	1	2
○ Infuusio enimmillään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
Kertainjektio perifeerisen hermon johtopuudutukseen (esim. ilioingvinaalisen hermon johtopuudutus, hartiapunoshermon johtopuudutus) 1-12-vuotiaille lapsille	5,0	0,5–0,6	2,5–3,0
Jatkuva infuusio perifeerisen hermon johtopuudutukseen 1-12-vuotiaille lapsille Enintään 72 tuntia kestävä infuusio	2,0	0,1–0,3 ml/kg/h	0,2–0,6 mg/kg/h

Taulukossa esitettyjä annoksia tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina lapsipotilaille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy. Ylipainoisilla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisikin perustua ihannepainoon. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten tarpeiden osalta viitataan alan oppikirjoihin. Kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen ja epiduraalipuudutukseen käytettävän puudutteen tilavuus ei saa ylittää 25 ml:a. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

a Annoksia annosvaihteluvälin alapäästä suositellaan käytettäväksi torakaalisiin epiduraalipuudutuksiin, kun taas annoksia annosvaihteluvälin yläpäästä lumbaaliseen tai kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen.

b Suositellaan lumbaaliseen epiduraalipuudutukseen. Hyvä käytäntö on vähentää bolusannosta torakaalisiin epiduraalipuudutuksiin.

* Mukaan lukien 12 vuotta täyttäneet lapset.

Ropivakaiini 7,5 mg/ml:n ja 10 mg/ml:n käyttöön lapsilla saattaa liittyä systeemisiä ja sentraalisia haittavaikutuksia. Pienemmän vahvuudet (2 mg/ml ja 5 mg/ml) sopivat paremmin käytettäväksi näille potilaille.

Vauvojen ja lasten annokset perifeerisen johtopuudutuksen aikaansaamiseksi ohjaavat käyttöä lapsille, joilla ei ole vakavaa sairautta. Konservatiivisia annoksia ja huolellista seuranta suositellaan lapsille,

joilla on vakava sairaus.

Intratekaalista antotapaa vauvoille, pienokaisille ja lapsille ei ole tutkittu.

Ropivakaiinin käyttöä keskosille ei ole dokumentoitu.

Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspirointia ennen ruiskutusta sekä sen aikana. Potilaan elintoimintoja on seurattava tarkkaan ruiskutuksen aikana. Jos myrkytysoireita ilmenee, ruiskutus on lopetettava välittömästi.

Kaudaalisen epiduraali-injektiona annettu 2 mg/ml:n ropivakaiinikerta-annos saa aikaan riittävän leikkauksen jälkeisen analgesian T12:n alapuolelle suurimmalla osalla potilaista, kun käytetään annosta 2 mg/kg, jolloin volyymi on 1 ml/kg. Yli 4-vuotiailla lapsilla on käytetty annoksia 3 mg/kg asti turvallisesti. Kaudaalisen epiduraali-injektion tilavuutta voidaan säädellä halutun sensorisen salpauksen jakauman aikaansaamiseksi alan oppikirjoissa suositellulla tavalla.

Ilioingvinaalisessa puudutuksessa 5 mg/ml ropivakaiinia sisältävä kerta-injektio saa aikaan tehokkaan analgesian, kun käytetään annosta 3 mg/kg, jolloin volyymi on 0,6 ml/kg kohti.

Lasketun puuduteannoksen antamista useammassa erässä suositellaan antotavasta riippumatta.

Yli 5 mg/ml:n pitoisuuksien käytöstä ei ole tietoa lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ropivakaiinille tai muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yleiset epiduraali- tai alueelliseen anestesiaan liittyvät vasta-aiheet on otettava huomioon paikallispuudutteesta riippumatta
- Laskimonsisäinen alueellinen anestesia
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Sentraaliset hermojen johtopuudutukset (epiduraaliset ja intratekaaliset) hypovoleemisille potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Alueellinen anestesia on aina tehtävä hyvin varustetussa tilassa ja asianmukaisen henkilöstön läsnä ollessa. Potilaan valvontaan ja elvyttämiseen tarvittavien laitteiden ja sekä lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla.

Suurten johtopuudutusten yhteydessä potilaan on oltava optimaalisessa kunnossa ja laskimokanyyli on asetettava paikoilleen ennen puudutteen ruiskuttamista.

Toimenpiteestä vastaavan lääkärin on ryhdyttävä tarvittaviin varotoimiin suonensisäisen injektion välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Lääkärin on oltava perehtynyt haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden diagnosointiin ja hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 4.9), kuten tahaton subaraknoidaalinen injektio, joka voi aiheuttaa huomattavaan spinaalisen blokkiin liittyvän hengityksen pysähtymisen ja verenpaineen laskun. Kouristuksia on useimmiten esiintynyt hartiapunospuudutuksen ja epiduraalipuudutuksen jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tahattomasta suonensisäisestä injektioista tai nopeasta absorptiosta injektio kohdasta. Intratekaalisen annon jälkeen ei odoteta systeemisiä haittavaikutuksia, koska annos on pieni. Subaraknoidaaliseen tilaan annosteltu

liiallinen annos saattaa aiheuttaa totaalisen spinaalisen blokin (kohta 4.9).

Varovaisuutta on noudatettava injektioiden välttämiseksi tulehtuneilla alueilla.

Sydän ja verisuonet

Epiduraalipuudutus ja intratekaalinen puudutus voivat johtaa verenpaineen laskuun ja sydämen harvalyöntisyyteen, joiden riskiä voidaan pienentää esim. injisoimalla vasopressoria. Verenpaineen lasku on hoidettava ripeästi antamalla sympatomimeettiiä laskimoon, ja antaminen toistetaan tarvittaessa.

Potilaita, joita hoidetaan luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkoin ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia.

Sydämenpysähdyksiä on raportoitu harvoin käytettäessä Naropinia epiduraalipuudutuksiin tai perifeerisiin johtopuudutuksiin, erityisesti tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä vanhuksilla ja potilailla, joilla on samanaikainen sydänsairaus. Joissakin tapauksissa elvytys on ollut vaikeaa. Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan tarvita pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

Pään ja kaulan puudutus

Tiettyihin paikallispuudutusmenetelmiin kuten pään ja kaulan alueen injektioihin saattaa useammin liittyä vakavia haittavaikutuksia käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta.

Suuret johtopuudutukset

Suurissa johtopuudutuksissa voidaan joutua injektoimaan suuria paikallispuudutemääriä verisuonikkaille alueille, usein lähelle suuria verisuonia, joka lisää suonensisäisen injektion ja/tai nopean systeemisen absorption riskiä, joka puolestaan voi johtaa korkeaan plasmapitoisuuteen.

Yliherkkyys

Mahdollinen ristiallergia muiden amidityyppisten paikallispuudutteiden kanssa on otettava huomioon (ks. kohta 4.3).

Hypovolemia

Hypovoleemisille potilaille voi epiduraalipuudutuksen ja intratekaalisen puudutuksen aikana kehittyä äkillinen ja vaikea hypotensio käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta.

Potilaat, joilla on huono yleiskunto

Alueellista puudutusta käytettäessä on erityistä varovaisuutta noudatettava potilaan yleiskunnon ollessa huono iän tai muiden tekijöiden kuten osittaisen tai täydellisen sydämen johtumishäiriön, vakavan maksasairauden tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ropivakaiini metaboloituu maksassa ja siksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea maksasairaus. Toistuvia annoksia käytettäessä annosta voidaan joutua pienentämään eliminaation hidastumisen vuoksi. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annosta yleensä tarvitse pienentää, jos kyseessä on kerta-annos tai lyhytkestoinen puudutus. Asidoosi ja plasman pienentynyt proteiinipitoisuus, joita esiintyy usein kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saattavat lisätä systeemisen toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.2).

Akuutti porfyria

Naropinia infuusio-/injektionesteet ovat mahdollisesti porfyriinogeenisiä ja niitä tulee määrätä akuutissa vaiheessa oleville porfyriapotilaille ainoastaan, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole saatavilla. Asianmukaista varovaisuutta tulee noudattaa kaikkien herkkien potilaiden kohdalla oppikirjojen mukaisesti ja/tai on konsultoitava sairauteen erikoistunutta lääkäriä.

Intra-artikulaarinen anto

Naropinia intra-artikulaarisesti annettaessa on oltava varovainen, jos epäillään äskettäin tapahtunutta suurta intra-artikulaarista traumaa tai jos kirurginen toimenpide on aiheuttanut niveleen laajat

leikkauspinnat. Tällöin absorptio voi tehostua ja aiheuttaa suuria plasmapitoisuuksia.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat jatkuvaa nivelensisäistä puuduteinfuusiota leikkauksen jälkeen. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Koska vaikuttavia tekijöitä on useita ja koska vaikutusmekanismia koskevat tiedot eivät ole yhdenmukaisia tieteellisissä julkaisuissa, syytä ei ole osoitettu. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole Naropin-valmisteen hyväksyty käyttöaihe.

Pitkäkestoinen anto

Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa on vältettävä potilaille, joita hoidetaan voimakkailla CYP1A2:n estäjillä, kuten fluvoksamiinilla tai enoksasiinilla (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet tarvitsevat erityistä huomiota, koska heidän aineenvaihduntareittinsä ovat vielä kehittymättömät. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut plasmapitoisuuksien suuret vaihtelut vastasyntyneillä viittaavat siihen, että tässä ikäryhmässä systeemisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, erityisesti jatkuvan epiduraali-infuusion aikana. Vastasyntyneiden annossuosituksukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuun rajalliseen tietoon. Käytettäessä ropivakaiinia tässä potilasryhmässä, on tarpeellista tarkkailla säännöllisesti systeemisen toksisuuden (esim. keskushermostotoksisuuden merkit, EKG, happisaturaatio) ja paikallisen neurotoksisuuden (esim. pidentynyt toipumisaika) oireita. Tarkkailua on jatkettava infuusion lopettamisen jälkeen, koska eliminaatio on hidasta vastasyntyneillä.

- Ropivakaiini 7,5 mg:n ja 10 mg/ml:n turvallisuutta ja tehoa enintään 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.
- Ropivakaiinin intratekaalisen antotavan turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
- Ropivakaiini 2 mg/ml:n turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten paikallispuudutuksessa ei ole varmistettu.
- Ropivakaiini 2 mg/ml:n ja 5 mg/ml:n turvallisuutta ja tehoa perifeerisessä alle 1-vuotiaiden lasten johtopuudutuksessa ei ole varmistettu.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 3,7 mg natriumia millilitrassa. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Naropinia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita puudutteita tai rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita muistuttavia aineita, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten lidokaiinia ja meksiletiinia, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Naropin samanaikainen käyttö yleisanestesia-aineiden tai opioidien kanssa voi vahvistaa näiden lääkeaineiden (haitta)vaikutuksia. Erityisiä interaktiotutkimuksia lidokaiinilla ja luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 (CYP) 1A2 osallistuu ropivakaiinin päämetaboliitin, 3-hydroksiropivakaiinin muodostumiseen. Ropivakaiinin plasmapuhdistuma aleni jopa 77 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia, selektiivistä ja voimakasta CYP 1A2:n estäjää. Siten tehokkaat CYP 1A2:n estäjät, kuten fluvoksamiini ja enoksasiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti Naropin pitkäaikaisen annon aikana. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa on vältettävä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla CYP 1A2:n estäjillä (ks. kohta 4.4).

Ropivakaiinin plasmapuhdistuma väheni 15 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin ketokonatsolia, joka on selektiivinen ja voimakas CYP3A4:n estäjä. Tämän isoentsyymien estolla ei kuitenkaan

todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Ropivakaiini on CYP2D6:n kilpaileva estäjä *in vitro*, mutta se ei näytä estävän tätä isoentsyymiä kliinisissä plasmapitoisuuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Obstetrista käyttöä lukuunottamatta ropivakaiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehittymiseen (ks. kohta 5.3).

Intratekaalista puudutusta ei ole dokumentoitu käytettäväksi keisarileikkauksessa.

Imetys

Ropivakaiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoa valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole. Paikallisuudutteen saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa lievästi henkiseen suorituskäyttöön ja koordinaatioon, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan havaittavissa. Paikallisuudutteen saattavat siten tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleistä

Naropinin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muilla pitkävaikutteisilla amidityyppisillä paikallisuudutteilla. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermoston fysiologisista vaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja sydämen harvavyöntisyys spinaali- tai epiduraalipuudutuksen aikana) sekä neulanpiston aiheuttamista vaikutuksista (esim. spinaalilemmatooma, duraalipunktion jälkeinen päänsärky, meningiitti ja epiduraaliabsessi). Monet yleisimmät raportoidut haittavaikutukset, kuten pahoinvointi, oksentelu ja verenpaineen lasku, esiintyvät hyvin usein anestesian ja leikkausten yhteydessä yleisesti, eikä ole mahdollista erottaa kliinisestä tilanteesta johtuvia vaikutuksia lääkeaineen tai puudutuksen aiheuttamista vaikutuksista.

Kaikki paikallisuudutteen voivat aiheuttaa totaalisen spinaalisen blokin, jos epiduraaliannos annetaan vahingossa intratekaalisesti tai jos intratekaalisesti annettava annos on liian suuri. Naropinin aiheuttamia systeemisiä ja paikallisia haittavaikutuksia esiintyy yleensä yliannostuksesta, nopeasta absorptiosta tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista johtuen. Käytettäessä pieniä annoksia intratekaalissa anestesiassa ei systeemistä toksisuutta kuitenkaan oleteta esiintyvän.

Taulukko 3. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheydet: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema ja nokkosihottuma)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Parestesia, huimaus, päänsärky ^c

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal -kouristukset, kouristuskohtaukset, heikotus tai pyöritys, parestesia suun ympärillä, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypoestesia ^c
	Tuntematon	Dyskinesia
Sydän	Yleinen	Bradykardia ^c , takykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio ^a
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Synkopee ^c
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus ^c
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu ^{b, c}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaretentio ^c
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Lämmönnousu, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Hypotermia ^c

a Verenpaineen laskua esiintyy lapsilla vähemmän (> 1/100).b Oksentelu on lapsilla yleisempää (> 1/10).
c Nämä haittavaikutukset ovat ilmoitettua yleisempiä intratekaalisen annostelun yhteydessä.

* Oireet johtuvat yleensä tahattomasta suonensisäisestä injektioista, yliannostuksesta tai nopeasta imeytymisestä (ks. kohta 4.9).

Luokkavaikutuksiin liittyvät haittavaikutukset

Neurologiset komplikaatiot

Alueellisen anestesian yhteydessä on käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta esiintynyt neuropatiaa ja selkäytimen toimintahäiriöitä, jotka ovat saattaneet johtaa pysyviin harvinaisiin jälkitauteihin (esim. spinalis anterior -oireyhtymä, araknoidiitti, cauda equina -oireyhtymä).

Totaalinen spinaalisalpaus

Totaalista spinaalisalpausta voi esiintyä, jos epiduraalipuudutukseen tarkoitettu annos ruiskutetaan vahingossa intratekaalisesti, tai jos intratekaalinen annos on ollut liian suuri.

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermostoon sekä sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Nämä reaktiot aiheutuvat suurista paikallispuudutteiden pitoisuuksista veressä, joita voi esiintyä (tahattoman) suonensisäisen injektion tai yliannostuksen seurauksena, tai jos

puudute imeytyy poikkeuksellisen nopeasti verisuonikkailta alueilta (ks.kohta 4.4). Keskushermoston oireet ovat samanlaisia kaikilla amidityyppisillä paikallispuudutteilla, kun taas sydänoireet riippuvat enemmän käytetystä lääkeaineesta, sen määrästä ja tyypistä.

Keskushermostotoksisuus

Keskushermostotoksisuus ilmenee siten, että oireet ja merkit pahenevat asteittain. Ensimmäisiä oireita ovat näkö- tai kuulohäiriöt, suunympäryksen tunnottomuus, huimaus, heikotus tai pyörrytys, pistely ja parestesiat. Dysartria, lihasjäykkyys ja lihasnykäykset ovat vakavampia oireita, ja ne saattavat edeltää yleisen kouristelun alkamista. Nämä oireet tulee erottaa neuroottisesta käyttäytymisestä. Seuraavaksi voi ilmetä tajuttomuutta ja grand mal -kouristuksia, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hapenpuutetta ja veren liiallista hiilidioksidipitoisuutta ilmenee nopeasti kouristusten aikana lihastoiminnan lisääntymisen ja normaalin hengityksen häiriintymisen vuoksi. Vakavissa tapauksissa voi esiintyä jopa apneaa. Respiratorinen ja metabolinen asidoosi lisäävät ja pidentävät paikallispuudutteiden toksisia vaikutuksia.

Potilas toipuu, kun puudute poistuu keskushermostosta, metaboloituu ja poistuu elimistöstä. Toipuminen voi olla nopeaa, jos ei ole käytetty suuria puuduteannoksia.

Sydän ja verisuonijärjestelmän toksisuus

Kardiovaskulaarinen toksisuus on merkki vakavammasta tilanteesta. Kun paikallispuudutteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvalyöntisyyttä, rytmihäiriöitä ja jopa sydänpysähdys. Vapaaehtoisille tutkimushenkilöille laskimonsisäinen ropivakaäini-infuusio aiheutti merkkejä sydämen johtumishäiriöistä ja supistumisvireyden heikkenemisestä.

Kardiovaskulaarista toksisuutta edeltävät yleensä keskushermoston myrkytysoireet, paitsi jos potilas on yleisanestesiassa tai voimakkaasti sedatoitu esim. bentsodiatsepiineillä tai barbituraateilla.

Pediatriset potilaat

Lapsilla todettavien haittojen esiintyvyyden, tyyppin ja vaikeusasteen odotetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta hypotensiota, jota esiintyy lapsilla harvemmin (alle 1 potilaalla kymmenestä) ja oksentelu, jota esiintyy lapsilla useammin (yli 1 potilaalla kymmenestä). Lapsilla paikallispuudutteiden aiheuttamien haittavaikutusten ensimmäisiä merkkejä saattaa olla vaikea havaita, sillä lapset eivät välttämättä kykene sanallisesti ilmaisemaan itseään (ks. myös kohta 4.4).

Akuutin systeemisen toksisuuden hoitaminen

Ks. kohta 4.9.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Tahattomat suonensisäiset paikallispuuduteinjektiot voivat aiheuttaa välittömiä (sekuntien tai muutamien minuuttien kuluttua) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyse on yliannostuksesta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan injektio kohdasta riippuen vasta 1–2 tunnin kuluttua, ja tällöin

systemisen toksisuuden merkit ilmaantuvat viiveellä (ks. kohdat 4.8 Akuutti systeeminen toksisuus, keskushermostotoksisuus sekä sydän ja verisuonijärjestelmän toksisuus). Intratekaalisen annon jälkeen ei odoteta systeemisiä haittavaikutuksia, koska annos on pieni. Subaraknoidaaliseen tilaan annosteltu liiallinen annos saattaa aiheuttaa totaalisen spinaalisen blokin.

Hoito

Akuutin systeemisen toksisuuden oireiden ilmetessä, on puudutteen anto lopetettava heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) on hoidettava välittömästi riittäväällä hengitysteiden/hengityksen tukihoidolla sekä antamalla antikonvulsanteja.

Verenkierron pysähtyessä välitön sydän- ja keuhkoelvytys on käynnistettävä. Optimaalinen hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierron tukeminen kuten myös asidoosin hoitaminen ovat elintärkeitä.

Sydämen ja verisuoniston lamautuessa (hypotensio, bradykardia), on harkittava riittävää nesteytystä, vasopressoria ja/tai inotrooppista lääkitystä. Lapsille annettavat annokset tulee suhteuttaa lapsen ikään ja painoon.

Sydänpysähdyksen hoito saattaa vaatia pitkäaikaisia elvytystoimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Amidityyppiset paikallispuudutteet. ATC-koodi: N01BB09.

Vaikutusmekanismi

Ropivakaiini on pitkävaikutteinen amidityyppinen puudute, jolla on sekä anesteettinen että analgeettinen vaikutus. Suuria annoksia käytettäessä se saa aikaan kirurgisen anestesian, kun taas pienemmillä annoksilla saadaan aikaan sensorinen salpaus (analgesia), johon liittyy vain vähäinen ja ei-kehittyvä motorinen salpaus.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Naropinin paikallispuuduttavan vaikutuksen alku ja kesto riippuvat annoksesta ja antopaikasta.

Adrenaliinilisä ei paranna ropivakaiinipuudutuksen kestoja eikä tehoa.

Ropivakaiini, kuten muutkin puudutteet, salpaa reversiibelisti impulssien johtumisen hermosyitä pitkin estämällä natriumionien pääsyn hermosyiden solukalvon läpi sisälle soluun.

Puudutteilla voi olla samanlainen salpaava vaikutus myös esim. aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittävillä kalvoilla. Jos liikaa puudutetta joutuu nopeasti verenkiertoon, voi ilmetä toksisuuden oireita pääasiassa keskushermostossa ja verenkiertoelimistössä.

Eläimillä suoritettavat *in vivo* -tutkimukset, joissa tutkittiin ropivakaiinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia, osoittivat että ropivakaiinin sydäntoksisuus on pienempi kuin bupivakaiinin.

Tiineet lampaat eivät olleet sen herkempiä saamaan ropivakaiinista systeemisiä toksisia vaikutuksia kuin lampaat, jotka eivät olleet tiineenä.

Terveet vapaaehtoiset, joille annettiin ropivakaiinia keskushermostotoksisia annoksia puudutetta infuusiona laskimoon, saivat ropivakaiinin annostelun jälkeen merkitsevästi vähemmän kardiovaskulaarisia oireita kuin bupivakaiinin annostelun jälkeen.

Epäsuoria kardiovaskulaarisia vaikutuksia (verenpaineen lasku, sydämen tiheälyöntisyys) saattaa esiintyä epiduraalipuudutuksen jälkeen riippuen sympaattisen hermoston samanaikaisen salpauksen laajuudesta. Lapsilla niitä esiintyy vähemmän kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ropivakaiinilla on kiraalinen keskipiste ja se on puhdas S-enantiomeeri. Ropivakaiinin pKa on 8,1 ja jakautumisvakio 141 (25 °C n-oktanol/fosfaattipuskuri pH 7,4). Ropivakaiinin metaboliittien farmakologinen vaikutus on heikompi kuin ropivakaiinin.

Mikään ei viittaa siihen, että ropivakaiini rasemoituisi *in vivo*.

Ropivakaiinin pitoisuus plasmassa riippuu annoksesta, antotavasta ja injektiokohdan verisuonikkuudesta. Ropivakaiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka, ja plasman huippupitoisuus on annoksesta riippuva.

Ropivakaiini imeytyy epiduraalitalasta täydellisesti ja kaksivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa 14 minuuttia ja 4 tuntia. Hidas imeytyminen on eliminaationopeutta rajoittava tekijä. Tämä selittää sen, miksi eliminaation puoliintumisaika on näennäisesti pidempi epiduraalipuudutuksen kuin laskimonsisäisen injektion jälkeen. Ropivakaiini imeytyy kaudaalitalasta kaksivaiheisesti myös lapsilla. Ropivakaiinin kokonaisplasmapuhdistuma on keskimäärin 440 ml/min, josta sitoutumattoman ropivakaiinin plasmapuhdistuma on 8 l/min. Munuaispuhdistuma on 1 ml/min.

Jakautuminen

Laskimoon annetun ropivakaiinin vakaan tilan jakautumistilavuus on 47 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika 1,8 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ropivakaiinin keskimääräinen erittymissuhde maksassa on noin 0,4. Se sitoutuu pääosin plasman happamaan alfa₁-glykoproteiiniin, ja sitoutumattomana esiintyy noin 6 %.

Epiduraalisen ja interskaleenisen kestoinfuusion aikana on todettu plasman kokonaispitoisuuden suurenemista, joka liittyy happaman alfa₁-glykoproteiinin määrän lisääntymiseen leikkauksen jälkeen. Vapaan, ts. farmakologisesti aktiivisen, pitoisuuden vaihtelu on ollut paljon vähäisempää kuin vaihtelut plasman kokonaispitoisuudessa.

Ropivakaiini läpäisee istukkaesteen helposti ja tasapainotila äidin ja sikiön välillä vapaan, sitoutumattoman lääkkeen suhteen saavutetaan nopeasti. Koska plasman proteiinisidonnaisuus on sikiöllä alhaisempi kuin äidillä, plasman kokonaispitoisuus on sikiöllä pienempi.

Eliminaatio

Ropivakaiini metaboloituu suurelta osin maksassa, pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. 3-hydroksiropivakaiiniksi sytokromi P4501A2:n välityksellä ja N-dealkylaatiolla PPX:ksi CYP3A4:n välityksellä. Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen noin 37 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan sekä vapaana että konjugoituna päämetaboliittina 3-hydroksiropivakaiinina. Pieniä 3-hydroksiropivakaiinin pitoisuuksia on löydetty plasmasta. PPX:n ja muiden metaboliittien erittyminen virtsaan on alle 3 % annoksesta.

Epiduraali-infuusion aikana sekä PPX että 3-hydroksiropivakaiini ovat virtsaan erittyviä päämetaboliitteja. PPX:n kokonaispitoisuus plasmassa on noin puolet ropivakaiinin kokonaispitoisuudesta. Jatkuvan, 72 tuntia kestäneen epiduraali-infuusion jälkeen keskimääräiset, sitoutumattomat PPX:n pitoisuudet olivat kuitenkin 7-9 kertaa suuremmat kuin sitoutumattoman ropivakaiinin. Keskushermostotoksisten PPX:n sitoutumattomien plasmapitoisuuksien kynnyсарvo rotilla on noin 12 kertaa suurempi kuin sitoutumattoman ropivakaiinin.

Munuaisten vajaatoiminnalla on vain vähän tai ei ollenkaan vaikutusta ropivakaiinin farmakokinetiikkaan. PPX:n munuaispuhdistuma korreloi merkittävästi kreatiniinipuhdistuman kanssa. AUC-arvona ilmoitetun kokonaisaltistuksen ja kreatiniinipuhdistuman korrelaation puuttuminen osoittaa, että PPX:n kokonaispuhdistuma sisältää munuaisten kautta tapahtuvan erityksen lisäksi myös ei-renaalisen eliminaation. Joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, PPX-altitus voi lisääntyä alhaisen ei-renaalisen puhdistuman vuoksi. Ropivakaiiniin verrattuna PPX:n keskushermostotoksisuus on vähäisempää, ja sen vuoksi kliiniset seuraukset ovat vähäisiä lyhytkestoisessa hoidossa.

Pediatriset potilaat

Ropivakaiinin farmakokinetiikkaa tarkasteltiin yhteensä 192 lapsella, joiden ikäjakauma oli 0-12 vuotta. Sitoutumattoman ropivakaiinin ja PPX:n puhdistuma sekä sitoutumattoman ropivakaiinin jakaantumistilavuus riippuvat sekä kehon painosta että maksan toiminnan kehittymisestä, myöhemmin pääosin kehonpainosta. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuman kehittyminen kestää 3-vuotiaaksi, PPX:n 1-vuotiaaksi ja sitoutumattoman ropivakaiinin jakaantumistilavuus 2-vuotiaaksi. Sitoutumattoman PPX:n jakaantumistilavuus riippuu ainoastaan kehonpainosta.

Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma on vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla 2,4–3,6 l/h/kg ja nousee 6 kuukauden ikäisillä lapsilla noin 8-16 l/h/kg, joka vastaa aikuisten arvoja. Ropivakaiinin kokonaispuhdistuma-arvot kehon painokiloa kohti nousevat vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla arvosta noin 0,10–0,15 l/h/kg ja 6 kuukauden ikäisillä lapsilla noin 0,3-0,6 l/h/kg. Sitoutumattoman ropivakaiinin jakaantumistilavuus kehon painokiloa kohti nousee vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla arvosta noin 22–26 l/kg ja on 6 kuukauden ikäisillä lapsilla 42–66 l/kg. Ropivakaiinin kokonaispuhdistuman jakaantumistilavuus kehon painokiloa kohti nousee vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla arvosta 0,9-1,0 l/kg ja on yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla 1,7–2,6 l/kg. Ropivakaiinin terminaalinen puoliintumisaika on pidempi vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla, 6-5 tuntia, kun se on vanhemmilla lapsilla noin 3 tuntia. PPX:n terminaalinen puoliintumisaika on myös pidempi vastasyntyneillä ja 1 kuukauden ikäisillä lapsilla, 43–26 tuntia, kun se on vanhemmilla lapsilla noin 15 tuntia.

Käännekohta muuttaa kestoepiduraalin annossuositusta on 6 kuukauden ikä, jolloin sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma on jo 34 % ja sitoutumattoman PPX:n 71 % lopullisesta aikuisarvostaan.

Systeeminen altistus on korkeampi vastasyntyneillä ja myös hieman korkeampi 1-6 -kuukauden ikäisillä lapsilla verrattuna vanhempiin lapsiin, joka osoittaa maksan toiminnan kehittymättömyyttä. Jatkuva infuusiota annettaessa tämä on osaksi korvattu 50 % pienemmällä annossuosituksella.

Sitoutumattoman ropivakaiinin ja PPX:n yhteenlasketun määrän simuloinnit perustuvat PK-parametreihin ja niiden varianssiin populaatioanalyysissä. Simulointitulokset osoittavat, että kaudaalista kertapuudutusta varten suositusannosta on nostettava kertoimella 2,7 nuorimmassa potilasryhmässä ja kertoimella 7,4 1-10 -vuotiaiden ryhmässä, jotta ennusteessa päästäisiin 90 % luottamustasolle. Vastaavat kertoimet epiduraaliselle kestoinfuusiolle ovat 1,8 ja 3,8.

Periferaalisen kertapuudutuksen simulaatio 1-12-vuotiailla vauvoilla ja lapsilla osoittaa että sitoutumattoman aineen huippupitoisuuden mediaanin 0,8 h kohdalla päästään yhteen kymmenesosaan toksisuuskyynyksestä ja sitoutumattoman aineen maksimipitoisuus plasmassa 90 %:n luottamustasolin ylärajalla lähestyy yhtä viidesosaa toksisuuskyynyksestä. Jatkuvan perifeerisen johtopuudutuksen (0,6 mg/kg ropivakaiinia 72 tunnin ajan) simulaatiot, joita edeltää kerta-annoksena annettu bolusinjektio (3 mg/kg), viittaavat siihen, että sitoutumattoman aineen huippupitoisuuden mediaanin arvioidaan saavuttavan yhden kuudesosan toksisuuskyynyksestä. Sitoutumattoman aineen maksimipitoisuuden plasmassa 90 %:n luottamustasolin ylärajalla arvioidaan olevan neljäsosa toksisuuskyynyksestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisissä turvallisuustutkimuksissa koskien farmakologiaa, yksittäisen ja toistetun annoksen toksisuutta, lisääntymisprosessiin liittyvää toksisuutta, mutageenisuutta ja paikallista toksisuutta ei todettu muita ihmiselle koituvia riskejä kuin niitä, joita voidaan odottaakin suurten ropivakaiiniannosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireita, kuten kouristukset ja sydäntoksisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo pH:n säätämiseksi
Natriumhydroksidi pH:n säätämiseksi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Alkalisiaatio saattaa aiheuttaa saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, jos pH on yli 6.

6.3 Kestoaika

Polypropeeniampullit (Polyamp): 3 vuotta
Polypropeenipussit (Polybag): 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Naropin 2 mg/ml injektio- ja infuusioneste

Polypropeeniampullit (Polyamp) 10 ja 20 ml läpipainopakkauksissa. Ampullit sopivat Luer-liitäntään ja Luer-ruiskuihin. *Pakkauskoot:* 5 x 10 ml ja 5 x 20 ml.

Polypropeeni-infuusio pussit (Polybag) 100 ja 200 ml läpipainopakkauksissa. *Pakkauskoot:* 5 x 100 ml ja 5 x 200 ml.

Naropin 5 mg/ml, 7,5 mg/ml ja 10 mg/ml injektioesteet

Polypropeeniampullit (Polyamp) 10 ja 20 ml läpipainopakkauksissa. Ampullit sopivat Luer-liitäntään ja Luer-ruiskuihin. *Pakkauskoot:* 5 x 10 ml ja 5 x 20 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Ehjää pakkausta ei tule autoklavoida uudelleen. Jos vaaditaan steriiliä ulkopintaa, tulee valita läpipainopakkaus.

Naropin infuusioneste muovisessa infuusio pussissa (Polybag) on kemiallisesti ja fysikaalisesti sopiva seuraavien valmisteiden kanssa:

Naropin-pitoisuus 1-2 mg/ml	
Lisäaine	Pitoisuus
Fentanyylisitraatti	1,0-10,0 mikrog/ml
Sufentanyylisitraatti	0,4-4,0 mikrog/ml
Morfiinisulfaatti	20,0-100,0 mikrog/ml
Klonidiinihydrokloridi	5,0-50,0 mikrog/ml

Seokset ovat kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileja 30 päivän ajan aina 30 °C:een lämpötilaan asti. Mikrobiologisesti kannalta seokset tulisi käyttää välittömästi. Jos näin ei menetellä, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Naropin 2 mg/ml injektio- ja infuusioneste: 11985
Naropin 5 mg/ml injektioneste: 15442
Naropin 7,5 mg/ml injektioneste: 11988
Naropin 10 mg/ml injektioneste: 11989

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Naropin 2 mg/ml injektio- ja infuusioneste:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.10.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.5.2006

Naropin 5 mg/ml injektioneste:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.4.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.2.2010

Naropin 7,5 mg/ml injektioneste:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.10.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.5.2006
Naropin 10 mg/ml injektioneste:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.10.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.10.2017