

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2 mg ropivakaiinihydrokloridia.
Yksi 100 ml pussi sisältää 200 mg ropivakaiinihydrokloridia
Yksi 200 ml pussi sisältää 400 mg ropivakaiinihydrokloridia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 100 ml pussi sisältää 14,8 mmol (tai 340 mg) natriumia.
Yksi 200 ml pussi sisältää 29,6 mmol (tai 680 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas väritön liuos, jonka pH on 4,0-6,0 ja osmolaliteetti 255-305 mosml/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusionestettä käytetään akuutin kivun hoitoon

- Aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille
 - Epiduraalinen kestoinfuusio tai jaksottainen bolusannostelu postoperatiiviseen kipuun tai synnytyskipuun
 - Paikallispuudutukset
 - Perifeerisen hermon kestopuudutus, esim. postoperatiivisen kivun hoito. Anto joko infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina
- 1–12-vuotiaille lapsille (peri- ja postoperatiivisesti)
 - Perifeerisen hermon kerta- tai kestopuudutus
- Vastasyntyneille, imeväisikäisille ja enintään 12-vuotiaille lapsille (peri- ja postoperatiivisesti)
 - Kaudaalinen epiduraalipuudutus
 - Jatkuva epiduraali-infuusio

4.2 Annostus ja antotapa

Ropivacain Fresenius Kabiä 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. Pienintä annosta tehokkaan puudutuksen aikaansaamiseksi on käytettävä. Lääkäriin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä.

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus min	Puudutuksen kesto tuntia
AKUUTIN KIVUN HOITO					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
Boluksena	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Jaksottaiset injektiot (lisäannokset) (esim. synnytyskivuissa)	2,0	10-15 (lyhyin antoväli 30 min)	20-30		
Kestoinfuusio esim. synnytyskivuissa	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Postoperatiivisen kivun hoito	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Torakaalinen epiduraalipuudutus					
Kestoinfuusio (postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Paikallispuudutus					
(esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifeerisen hermon puudutus					
(Reisihermon puudutus tai interskaleeninen puudutus)					
Kestoinfuusio tai toistuvat injektiot (esim. postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	ei sovellu	ei sovellu

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

n/a = ei sovellu (not applicable)

Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspirointia ennen ruiskutusta ja sen aikana. Ennen suuren annoksen ruiskutusta suositellaan 3-5 ml:n koeannosta lidokaiinilla, johon on lisätty adrenaliinia (epinefriiniä). Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisenä kohoamisena ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksen merkinä.

Aspirointi suoritetaan ennen pääannoksen antoa ja sen aikana. Annos tulee ruiskuttaa hitaasti tai osannoksina nopeudella 25-50 mg/min. Samalla seurataan tarkasti potilaan elintoimintoja ja ylläpidetään jatkuvaa puhekontaktia hänen kanssaan. Jos myrkytysoireita ilmenee, ruiskutus on lopetettava välittömästi.

Kun käytetään pitkäkestoisia puudutuksia joko kestituusiona tai toistettuina bolusannoksina, on muistettava, että on olemassa riski toksiseen pitoisuuteen plasmassa tai paikallisten hermovaurioiden syntyyn. Leikkauksissa ja postoperatiivisessa analgesiaassa aikuiset ovat sietäneet ropivakaiinia hyvin

kumulatiivisina annoksina aina 675 mg:aan asti 24 tunnin aikana annettuna. Aikuiset ovat sietäneet hyvin myös postoperatiivisia, epiduraalisia kestoinfuusioita aina nopeuteen 28 mg/tunti asti 72 tunnin aikana annettuina. Rajalliselle määrälle potilaita on annettu jopa annoksia 800 mg/vrk ja haittavaikutuksia on esiintynyt suhteellisen vähän.

Postoperatiivisen kivun hoitoon voidaan suositella seuraavaa menetelmää: jos puudutusta ei ole tehty ennen leikkausta, annetaan epiduraalipuudutus Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml -valmisteella epiduraalikatettrin kautta. Analgesiaa ylläpidetään Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusiolla. 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. Epiduraalisen salpauksen maksimaalinen kesto on 3 vuorokautta. Analgeettista vaikutusta on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jotta katetri voidaan poistaa heti kiputilan salliessa. Tällä menetelmällä opioidien tarvetta on voitu vähentää merkittävästi.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty postoperatiivisen kivun hoitoon ropivakaiinia 2 mg/ml yksinään tai yhdistettynä fentanyliin 1-4 mikrog/ml epiduraali-infusiona enimmillään 72 tunnin ajan. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmä lievitti kipua tehokkaammin, mutta aiheutti opioidien haittavaikutuksia. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmää on tutkittu vain ropivakaiinin 2 mg/ml vahvuudella.

Infuusion tai toistuvien injektioiden avulla aikaansaadun perifeerisen hermon kestopuudutuksen yhteydessä on pidettävä mielessä vaara lääkeaineen pitoisuuden suurenemiseen toksiseen pitoisuuteen ja paikallisen hermovaurion riski. Kliinisissä tutkimuksissa reisihermon johtopuudutus aikaansaatiin 300 mg:n ja interskaleeninen johtopuudutus 225 mg:n ropivakaiiniannoksen vahvuudella 7,5 mg/ml ennen leikkausta. Tämän jälkeen analgesiaa ylläpidettiin ropivakaiini 2 mg/ml vahvuudella. Riittävä ja hyvin siedetty analgesia saatiin aikaan infuusionopeudella tai toistuvilla injektioilla 10-20 mg/tunti 48 tunnin ajan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilailla, jos kyseessä on kerta-annos tai lyhytkestoinen puudutus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Ropivakaiini metaboloituu maksassa ja sitä on sen vuoksi käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksasairaus. Toistuvia annoksia käytettäessä annosta voidaan joutua pienentämään eliminaation hidastumisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Epiduraalipuudutus: Pediatriiset potilaat täysiaikaisista vastasyntyneistä 12-vuotiaisiin lapsiin (0–12-vuotiaat)

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml/kg	Annos mg/kg
AKUUTIN KIVUN HOITO (peri- ja postoperatiivinen)			
Kaudaalinen epiduraalipuudutus			
Puuduttaa T12:n alapuolelta enintään 25 kg painavilla lapsilla	2,0	1	2
Jatkuva epiduraali-infuusio			
Lapset, paino enintään 25 kg			
<i>0–6 kuukauden ikäiset</i>			
Bolusannos ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infuusio enintään 72 tunnin	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h

ajan			
<i>6–12 kuukauden ikäiset</i>			
Bolusannos ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infuusio enintään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1–12-vuotiaat</i>			
Bolusannos ^b	2,0	1	2
Infuusio enintään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

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

^a Annoksia annosvaihtelun alapäästä suositellaan käytettäväksi torakaalisiin epiduraalipuudutuksiin, kun taas annoksia annosvaihtelun yläpäästä lumbaaliseen ja kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen.

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

Ropivakaiinin käyttöä keskosilla ei ole tutkittu.

Perifeerisen hermon johtopuudutus: 1–12-vuotiaat lapset:

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml/kg	Annos mg/kg
AKUUTIN KIVUN HOITO (peri- ja postoperatiivinen)			
Kertainjektio perifeerisen hermon johtopuudutukseen			
esim. ilioingvinaalisen hermon johtopuudutus, brakiaalinen pleksuspuudutus, fascia iliaca -puudutus	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
Moninkertaiset puudutukset	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
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. Yksilöllistä 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.

Injektio perifeerisen hermon kertapuudutusta varten (esim. ilioingvinaalisen hermon puudutus, brakiaalinen pleksuspuudutus, fascia iliaca -puudutus) ei saa ylittää 2,5–3,0 mg/kg.

Perifeerisen puudutuksen suositusannoksia tulee käyttää suuntaa antavina lapsille, joilla ei ole vakavaa sairautta. Varovaisempaa annostusta ja tarkkaa seuranta suositellaan lapsille, joilla on vakava sairaus.

Antotapa

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

Kaudaalisen epiduraali-injektiona annettu 2 mg/ml:n kerta-annos ropivakaiinia saa aikaan riittävä leikkauksen jälkeisen analgesian T12:n alapuolella suurimmalla osalla potilaista kun käytetään annosta 2 mg/kg, jolloin volyyymi on 1 ml/kg. Kaudaalisen epiduraali-injektion tilavuutta voidaan säädellä halutun sensorisen salpauksen jakauman aikaansaamiseksi alan oppikirjoissa suositellulla tavalla. Yli 4-vuotiailla lapsilla on tutkittu jopa annoksia 3mg/kg ropivakaiinipitoisuudella 3 mg/ml. Tällä pitoisuudella esiintyi kuitenkin enemmän motorista salpausta.

Lasketun puuduteannoksen antamista useammassa erässä suositellaan antotavasta riippumatta.

Jos ropivakaiinia suositellaan annettavaksi injektiona, Ropivacain Fresenius Kabi injektionestettä voidaan käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ropivakaiinille tai muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yleiset epiduraalianestesiaan liittyvät vasta-aiheet puudutuksesta riippumatta on otettava huomioon
- Laskimonsisäinen paikallispuudutus
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Hypovolemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Puudutukset tulee aina tehdä asianmukaisesti varustetussa tilassa pätevän henkilöstön toimesta. Potilaan valvontaan tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineistön ja lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla.

Suurten johtopuudutusten yhteydessä potilaan tulee olla optimaalisessa kunnossa ja laskimokanyyli tulee asettaa paikoilleen ennen puudutteen ruiskuttamista.

Toimenpiteestä vastaavan lääkärin tulee ryhtyä tarvittaviin varotoimiin suonensisäisen injektion välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Lääkärin tulee myös olla perehtynyt haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 4.9), kuten tahaton subaraknoidaalinen injektio, mikä voi aiheuttaa merkittävää spinaalisalpausta, johon voi liittyä apneaa ja hypotensiota. Kouristuksia on useimmiten esiintynyt hartiapunospuudutuksen ja epiduraalipuudutuksen jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tahattomasta suonensisäisestä injektioista tai nopeasta imeytymisestä antopaikasta.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta estetään injektiot tulehtuneille alueille.

Sydänvaikutukset

Epiduraalipuudutus ja intratekaalinen puudutus voivat johtaa verenpaineen laskuun ja sydämen harvalyöntisyyteen. Verenpaineen lasku on hoidettava heti laskimoon annettavalla vasopressorilla ja riittäväällä veritilavuuden hoidolla.

Potilaita, joita hoidetaan luokan II antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkoin ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

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

Pään ja kaulan puudutus

Tiettyihin puudutusmenetelmiin kuten pään ja kaulan alueen injektioihin saattaa liittyä muita enemmän vakavia haitallisia reaktioita käytetystä puudutuksesta riippumatta.

Suuret johtopuudutukset

Suurissa johtopuudutuksissa voidaan joutua ruiskuttamaan suuria paikallispuuduteannoksia verisuonikkaille alueille, usein lähelle suuria verisuonia. Tällöin suuria plasmapitoisuuksia aiheuttavan suonensisäisen injektion ja/tai nopean systeemisen imeytymisen riski kasvaa.

Yliherkkyys

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

Hypovolemia

Hypovoleemisille potilaille voi kehittyä äkillinen ja vaikea hypotensio epiduraalipuudutuksen aikana käytetystä puudutuksesta riippumatta (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on huono yleiskunto

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilaan yleiskunnon ollessa huono iän tai muiden tekijöiden vuoksi, esim. osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö, vakava edennyt maksasairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikka paikallispuudutusta käytetään usein näillä potilailla.

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 lyhykestoinen puudutus. Asidoosi ja plasman pienentynyt proteiinipitoisuus, joita esiintyy usein kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saattavat lisätä systeemisen toksisuuden riskiä.

Akuutti porfyria

Ropivacain Fresenius Kabi infuusioneste on mahdollisesti porfyriinogeeninen ja sitä tulee määrätä akuutissa vaiheessa oleville porfyriapotilaille ainoastaan, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole. Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava kaikkien herkkien potilaiden kohdalla oppikirjojen mukaisesti ja/tai konsultoitava sairauteen erikoistunutta lääkärää.

Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat leikkauksen jälkeen jatkuvaa nivelensisäistä infuusiota paikallispuudutteella, kuten ropivakaiinilla. Useimmat raportoituidet kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole ropivakaiinin hyväksytty käyttöaihe. Jatkuvaa nivelensisäistä infuusiota Ropivacain Fresenius Kabi -valmisteella tulisi välttää, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,4 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 0,17 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pitkäkestoinen anto

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

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet vaativat erityistä tarkkailua, koska heidän metaboliareittinsä ovat vielä kehittymättömät. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ropivakaiinin pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti vastasyntyneillä, mikä voi aiheuttaa systeemiseen toksisuuden riskin lisääntymistä tässä ikäryhmässä,

erityisesti jatkuvan epiduraali-infuusion aikana. Vastasyntyneiden annossuosituksot perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuun rajalliseen tietoon. Käytettäessä ropivakaiinia tässä ikäryhmässä systeemisen toksisuuden (esim. keskushermostotoksisuuden merkit, EKG, happisaturaatio) ja paikallisen neurotoksisuuden (esim. pitkittynyt toipuminen) oireiden säännöllinen tarkkailu on tarpeen. Tarkkailua on jatkettava infuusion lopettamisen jälkeen, koska eliminaatio on hidasta vastasyntyneillä.

- Ropivakaiini 2 mg/ml infuusionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten paikallispuudutuksessa ei ole varmistettu.
- Ropivakaiini 2 mg/ml infuusionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten perifeerisen hermon puudutuksessa ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ropivacain Fresenius Kabi -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita, tai aineita, jotka ovat rakenteeltaan sukua amidityypisille paikallispuudutteille, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä, kuten lidokaiinia tai meksiletiinia, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Ropivacain Fresenius Kabin ja yleisanesteettien tai opioidien samanaikainen käyttö saattaa potentoida toistensa (haitta)vaikutuksia. Erityisiä interaktiotutkimuksia ropivakaiinilla ja luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta on noudatettava (ks. myös kohta 4.4).

Sytokromi P450 (CYP) 1A2 liittyy ropivakaiinin päämetaboliitin, 3-hydroksiropivakaiinin, muodostumiseen.

Ropivakaiinin plasmapuhdistuma väheni jopa 77 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia, selektiivistä ja voimakasta CYP1A2:n estäjää. Siten tehokkaat CYP1A2: estäjät, kuten fluvoksamiini ja enoksasiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia samanaikaisesti pitkäkestoisesti annetun Ropivacain Fresenius Kabi -valmisteen kanssa käytettynä. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa tulisi välttää potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla CYP1A2:n estäjillä (ks. myös kohta 4.4).

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

Ropivakaiini on CYP2D6:n kilpaileva estäjä *in vitro*, mutta ei näytä estävän tätä isoentsyymiä kliinisesti mitattavana pitoisuutena plasmassa

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Obstetrin käyttöä lukuun ottamatta ropivakaiinin käytöstä raskauden aikana ihmisellä ei ole riittävästi tietoja. Kokeellisissa eläintutkimuksissa ei voitu osoittaa mitään suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta raskauden kuluun, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehittymiseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ropivakaiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Paikallispuudutteet saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa hyvin lievästi henkiseen tilaan ja koordinaatioon, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan nähtävissä. Ne saattavat tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleistä

Ropivacain Fresenius Kabin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muiden pitkävaikutteisten amidityyppisten paikallispuudutteiden. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista esim. verenpaineen laskusta ja sydämen harvalyöntisyydestä spinaali-/epiduraalipuudutuksen aikana ja neulanpiston aiheuttamista tapahtumista, esim. spinaalihematooma, posturaalisen piston jälkeinen päänsärky, meningiitti ja epiduraaliabskessi.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, pahoinvointia ja verenpaineen laskua, esiintyy hyvin yleisesti anestesian ja leikkausten yhteydessä. Ei ole mahdollista erottaa kliinisestä tilanteesta johtuvia vaikutuksia lääkeaineen tai puudutuksen aiheuttamista.

Ropivacain Fresenius Kabin antotavalla on vaikutusta siihen, kuin monen potilaan voidaan odottaa kokevan haittavaikutuksia. Ropivacaiinin aiheuttamia systeemisiä ja paikallisia haittavaikutuksia esiintyy yleensä johtuen yliannostuksesta, nopeasta imeytymisestä tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa kohdassa 4.8 käytetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat: 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot, angioneuroottinen edeema ja nokkosihottuma)
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Paraestesia, heitehuimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal –kouristukset, kouristuskohtaukset, pyöritys, sirkumoraalinen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypoestesia
	Tuntematon	Dyskinesia
Sydän	Yleinen	Bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio ^a
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Pyörtyminen
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaretentio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Lämmönnousu, jäykkyys, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Hypotermia

^a Verenpaineen laskua esiintyy vähemmän lapsilla (>1/100)

^b Oksentelu on yleisempää lapsilla (> 1/10)

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

Luokkavaikutuksiin liittyvät haitat

Neurologiset komplikaatiot

Puudutuksen yhteydessä on käytetystä puudutteesta riippumatta esiintynyt neuropatiaa ja selkäytimen toimintahäiriötä (esim. spinalis anterior -oireyhtymä, araknodiitti, cauda equina -oireyhtymä), jotka harvinaisissa tapauksissa voivat johtaa pysyviin seuraamuksiin.

Totaalinen spinaalisalpaus

Totaalista spinaalisalpausta voi esiintyä, jos epiduraalipuudutukseen tarkoitettu annos ruiskutetaan vahingossa intratekaalisesti.

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermostoon sekä sydämeen 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. myös kohta 4.4. Keskushermoston oireet ovat samanlaisia kaikilla amidityyppisillä paikallispuudutteilla, kun taas sydänoireet riippuvat enemmän käytetyn lääkeaineen määrästä ja laadusta.

Keskushermostotoksisuus

Keskushermoston toksisuus ilmenee siten, että oireiden vakavuus pahenee asteittain. Yleensä ensimmäisiä oireita ovat näkö- ja kuulohäiriöt, suun ympäristön ja kielen tunnottomuus, huimaus, pyörrytys, pistely ja parestesiat. Dysartria, lihasnykäykset ja -vapina 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. Hypoksiaa ja hyperkarbiaa ilmenee nopeasti kouristusten aikana lihastoiminnan lisääntymisen vuoksi. Edelliseen liittyy myös normaalin hengityksen häiriintyminen. Respiratorinen ja metabolinen asidoosi lisäävät ja pidentävät paikallispuudutteiden toksisia vaikutuksia.

Potilas toipuu, kun paikallispuudute poistuu keskushermostosta ja sen jälkeen metaboloituu ja erittyy pois elimistöstä. Toipuminen voi olla nopeaa, jos ei ole käytetty suuria puuduteannoksia.

Sydän- ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus

Sydämeen ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus on merkki vakavammasta tilanteesta. Kun paikallispuudutteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvalyöntisyyttä, rytmihäiriötä ja jopa sydänpysähdys. Vapaaehtoisille tutkimushenkilöille laskimonsisäinen ropivakaiini-infuusio aiheutti merkkejä johtumishäiriöistä ja supistumiskyvyn heikkenemisestä.

Sydämeen ja verenkiertojärjestelmään kohdistuvaa 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 oksentelua, jota esiintyy lapsilla useammin (yli 1 potilaalla kymmenestä).

Lapsilla puudutteen aiheuttaman toksisuuden 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 ilmeneviä) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyseessä on yliannostuksesta, huippupitoisuuden plasmassa saavuttaminen saattaa kestää injektio kohdasta riippuen jopa yli 1-2 tuntia ja toksisuuden merkit voivat siten ilmetä viiveellä (ks. kohta 4.8)

Hoito

Jos akuutin systeemisen toksisuuden merkkejä ilmenee, tulee paikallispuudutteen anto lopettaa heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) hoitaa välittömästi riittäväällä hengitysteiden/hengityksen tukemiseen sekä antamalla antikonvulsantteja.

Jos verenkiertolama uhkaa, välitön elvytys tulee käynnistää. Optimaalinen hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierron tukeminen kuten myös asidoosin hoitaminen ovat elintärkeitä.

Jos kardiovaskulaarinen depressio uhkaa (verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys), tulee harkita riittävää laskimonsisäistä nesteytystä, vasopressoria ja/tai inotrooppista lääkitystä. Lapsille annettavat annokset tulee suhteuttaa lapsen ikään ja painoon.

Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan vaatia pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Amidityypiset paikallispuudutteet, ATC-koodi: N01BB09

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

Ropivakaiini vähentää reversiibelisti hermosyiden solukalvon läpäisevyyttä natriumioneille. Tämän seurauksena depolarisaationopeus pienenee ja eksitaatiokynnys nousee, mikä johtaa paikalliseen hermoimpulssien salpautumiseen.

Ropivakaiinille tyypillinen piirre on vaikutuksen pitkäkestoisuus. Paikallispuuduttavan vaikutuksen alku ja kesto riippuvat annoksesta ja antopaikasta eikä vasokonstriktorilla (esim. adrenaliini) ole vaikutusta siihen. Yksityiskohtaiset tiedot Ropivacain Fresenius Kabin vaikutukset alkamisesta ja kestosta, ks. kohta 4.2.

Terveille vapaaehtoisille annetut laskimonsisäiset infuusiot pieninä annoksina olivat hyvin siedettyjä ja suurin siedetty annos aiheutti odotettavissa olevia keskushermosto-oireita. Kliinisen kokemuksen mukaan ropivakaiinilla on hyvä turvallisuusmarginaali, kun sitä käytetään asianmukaisesti suositelluilla annoksilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Ropivakaiinilla on kiraalinen keskus ja se on puhdas S(-)-enantiomeeri. Se on erittäin rasvaliukoinen. Kaikilla metaboliiteilla on paikallinen anesteettinen vaikutus, mutta se on heikompi ja kestoaltaan lyhyempi kuin ropivakaiinin.

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

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

Ropivakaiini imeytyy epiduraalitalasta täydellisesti ja kaksivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa aikuisilla 14 minuuttia ja 4 tuntia. Hidas imeytyminen on ropivakaiinin eliminaationopeutta rajoittava tekijä. Tämä selittää sen, miksi eliminaation puoliintumisaika on näennäisesti pidempi epiduraalipuudutuksen kuin laskimonsisäisen injektion jälkeen. Ropivakaiini imeytyy kaudaalista epiduraalitalasta kaksivaiheisesti myös pediatriassa potilailla.

Ropivakaiinin kokonaisplasmaphdistuma on keskimäärin 440 ml/min ja munuaispuhdistuma on 1 ml/min. Jakautumistilavuus tasapainotilassa 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-glykproteiiniin, sitoutumattoman lääkeaineen osuus on noin 6 %.

Epiduraalisen ja interskaleenisen kestoinfuusion aikana on todettu kokonaispitoisuuden suurenemista plasmassa. Tämä liittyy happaman alfa1-glykproteiinin (AAG) määrän lisääntymiseen leikkauksen jälkeen.

Sitoutumattoman, ts. farmakologisesti aktiivisen, pitoisuuden vaihtelu on ollut paljon vähäisempää kuin kokonaispitoisuuden vaihtelu plasmassa.

Koska ropivakaiinilla on kohtalainen tai alhainen erittymissuhde maksassa, sen poistumisnopeuteen tulisi vaikuttaa sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa. AAG:n määrän lisääntyminen leikkauksen jälkeen pienentää sitoutumatonta fraktiota lisääntyneen proteiineihin sitoutumisen vuoksi. Tämä alentaa kokonaispuhdistumaa ja johtaa kokonaispitoisuuksien nousuun plasmassa, kuten lapsilla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma pysyy muuttumattomana, mikä on todettu sitoutumattoman ropivakaiinin vakaista pitoisuuksista postoperatiivisen infuusion aikana. Sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa liittyy farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja toksisuuteen.

Ropivakaiini läpäisee istukan helposti ja tasapainotila äidin ja sikiön välillä sitoutumattoman lääkeaineen suhteen saavutetaan nopeasti. Koska sitoutuminen plasman proteiineihin on sikiöllä vähäisempää kuin äidillä, kokonaispitoisuus plasmassa on sikiöllä pienempi kuin äidillä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ropivakaiini metaboloituu suurelta osin, pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Annoksesta 86 % erittyy virtsaan laskimonsisäisen annoksen jälkeen ja tästä vain noin 1 % muuttumattomana lääkeaineena. Päämetaboliitti on 3-hydroksiropivakaiini, josta 37 % erittyy virtsaan pääosin konjugoituna. 4-hydroksiropivakaiinin. N-dealkylaatiometaboliitin (PPX) ja 4-hydroksidealkylaatiometaboliitin virtsaan erittyminen on 1-3 %. Konjugoitunutta ja konjugoitumatonta 3-hydroksiropivakaiinia on plasmassa vain havaittavina pitoisuuksina.

Metabolaatio on yllä kuvatun mukainen myös yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla aikuisiin verrattuna.

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-altistus voi lisääntyä vähäisen ei-renaalisen puhdistuman vuoksi. Ropivakaiiniin verrattuna PPX:n keskushermostotoksisuus on vähäisempää, ja sen vuoksi kliiniset seuraukset ovat vähäisiä lyhytkestoisessa hoidossa. Dialyysia saavia loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

Ropivakaiinin farmakokinetiikka tarkastettiin yhdistetyssä farmakokineettisessä populaatioanalyysissä, jossa oli yhteensä 192 lasta (0-12-vuotiaita). Sitoutumattoman ropivakaiinin ja PPX:n puhdistuma sekä sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus riippuvat sekä kehon painosta että tiettyyn ikään asti maksan toiminnan kysymisestä, myöhemmin pääosin kehon painosta. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuman kypsyminen on täydellistä 3 vuoden iässä, PPX:n 1 vuoden iässä ja sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuuden kypsyminen 2 vuoden iässä. Sitoutumattoman PPX:n jakautumistilavuus riippuu ainoastaan kehon painosta. Koska PPX:n puoliintumisaika on pidempi ja puhdistuma pienempi, sitä voi kertyä elimistöön epiduraali-infuusion aikana.

Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma (Cl_u) on yli 6 kuukauden iässä saavuttanut aikuisten puhdistuma-arvojen vaihteluvälin. Seuraavassa taulukossa esitettyihin ropivakaiinin kokonaispuhdistumaa (Cl) kuvaaviin arvoihin AAG:n määrän lisääntyminen leikkauksen jälkeen ei vaikuta.

Arvioidut PK-parametrit, jotka on saatu yhdistetystä farmakokineettisestä populaatioanalyysistä lapsilla

Ikä	Paino^a	Cl_u^b	V_u^c	Cl^d	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2\text{ppx}}^f$
Ryhmä	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Vastasyntyneet	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 kk	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 kk	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 v	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 v	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 v	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Tietyn ikäisen keskimääräinen paino WHO:n mukaan

^b Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma

^c Sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus

^d Ropivakaiinin kokonaispuhdistuma

^e Ropivakaiinin terminaalinen puoliintumisaika

^f PPX:n terminaalinen puoliintumisaika

Simuloitu keskimääräinen sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa ($C_{u\text{max}}$) kaudaalisen kertapudutuksen jälkeen on yleensä suurempi vastasyntyneillä. $C_{u\text{max}}$:n saavuttamiseen kulunut aika (t_{max}) lyhenee, kun lapsi vanhenee. Simuloitu keskimääräinen sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa 72 tunnin epiduraalisen kestoinfuusion lopussa on myös suurempi vastasyntyneillä muihin lapsiin verrattuna, kun käytetään suositeltuja annoksia. Ks. myös kohta 4.4.

Simuloitu keskimääräinen ja havaittu sitoutumattoman ropivakaiinin Cu_{max} :n vaihteluväli kaudaalisen kertapuudutuksen jälkeen

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

^a Sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa

^b Aika, joka kuluu sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa

^c Havaittu ja annoksen suhteen normalisoitu sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa

Käännekohta muuttaa kestoepiduraali-infuusion annostussuositusta on 6 kuukauden ikä, jolloin sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma on 34 % ja sitoutumattoman PPX:n 71 % täysiaikaisesta arvostaan. Systeeminen altistus on suurempi vastasyntyneillä ja myös hieman suurempi 1-6-kuukauden ikäisillä lapsilla verrattuna vanhempiin lapsiin, mikä liittyy maksan toiminnan kypsymättömyyteen. Tämä kuitenkin kompensoituu osittain suositellulla 50 % alemmalla annosnopeudella, kun alle 6 kuukauden ikäisille lapsille annetaan kestoinfuusio.

Ropivakaiinin ja PPX:n yhteenlaskettujen sitoutumattomien pitoisuuksien simuloinnit perustuvat PK-parametreihin ja niiden varianssiin populaatioanalyysissä. Simulointitulokset osoittavat, että kaudaalista kertapuudutusta varten suositusannosta on nostettava kertoimella 2,7 nuorimmassa ikäryhmässä ja kertoimella 7,4 1-10-vuotiaiden ryhmässä, jotta ennuste 90 %:n luottamusvälin ylärajaksi osuu systeemisen toksisuuden kynnyksarvoon. Vastavat kertoimet epiduraalikestoinfuusiolle ovat 1,8 ja 3,8.

Plasmasta mitattujen sitoutumattomien ropivakaiinin ja PPX:n yhteenlaskettujen pitoisuuksien simuloinnit perustuvat PK-parametreihin ja näiden varianssiin populaatioanalyysissä. Simulointitulokset osoittavat, että kun 1–12-vuotiaille imeväisikäisille ja lapsille annetaan 3 mg/kg ropivakaiinia perifeerisen hermon (suoliluvunivushermon) kertapuudutusta varten, 0,8 tunnin kuluttua saavutettava sitoutumattoman huippupitoisuuden mediaani on 0,0347 mg/l, mikä on yksi kymmenesosa toksisuuskynnyksestä (0,34 mg/l). Plasmasta mitattavan sitoutumattoman enimmäispitoisuuden 90 %:n luottamusvälin yläraja on 0,074 mg/l, mikä on yksi viidesosa toksisuuskynnyksestä. Vastaavasti perifeerisen hermon kestoapuudutuksessa (0,6 mg ropivakaiinia/kg 72 tunnin ajan), jota edeltää perifeerisen hermon kertapuudutus 3 mg:lla/kg ropivakaiinia sitoutumattoman huippupitoisuuden mediaani on 0,053 mg/l. Plasmasta mitattavan sitoutumattoman enimmäispitoisuuden 90 %:n luottamusvälin yläraja on 0,088 mg/l, mikä on yksi neljäsosa toksisuuskynnyksestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, reproduktiotoksisuutta, mutageenisuutta ja paikallista toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, jota voidaan odottaakin suurten ropivakaiiniannosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireet kuten kouristukset ja sydäntoksisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuutta ei ole tutkittu muiden liuosten kuin kohdassa 6.6. mainittujen kanssa.
Alkalisissa liuoksissa saattaa tapahtua saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, jos pH on yli 6,0.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus
2 vuotta

Avattu pakkaus
Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä ylittä 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

Kestoaika sekoittamisen jälkeen, ks. kohta 6.6.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 ml läpinäkyvä polyolefiinipussi
200 ml läpinäkyvä polyolefiinipussi

Pakkauskoot:
1 pussi suojapussissa
5 pussia suojapusseissa
10 pussia suojapusseissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely
Ropivacain Fresenius Kabi -valmisteet ovat säilytysaineettomia ja tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämätön liuos.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain jos se on kirkasta, ei sisällä hiukkasia ja pakkaus on vahingoittumaton.

Ehjästä pakkausta ei saa uudelleen autoklavoida. Jos vaatimuksena on steriili ulkopinta, on valittava pussi, joka on suojapussissa.

Ropivakaiini-liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva seuraavien lääkkeiden kanssa:

Ropivacain Fresenius Kabin pitoisuus: 1-2 mg/ml	
Lisättävä aine	Pitoisuus*
Fentanylisitraatti	1,0–10,0 mikrog/ml

Sufentaniilisitraatti	0,4–4,0 mikrog/ml
Morfiinisulfaatti	20,0–100,0 mikrog/ml
Klonidiinihydrokloridi	5,0–50,0 mikrog/ml

* Taulukossa mainitut pitoisuusvälit ovat suurempia kuin kliinisessä käytössä olevat. Seuraavia epiduraali-infuusioita ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa: Ropivacain Fresenius Kabi / sufentaniilisitraatti, Ropivacain Fresenius Kabi / morfiinisulfaatti ja ropivakaiini / klonidiinihydrokloridi.

Seokset ovat kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileja 30 vuorokautta 20-30 °C:ssa. Mikrobiologise lta kannalta katsoen seokset tulisi käyttää heti. Jos niitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2 mg/ml infuusioneste, liuos: 27492

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.1.2011
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 31.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.7.2019