

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacaine BioQ 2 mg/ml infuusioneste, liuos, antovälineistö

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusioliuosta sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 2 mg ropivakaiinihydrokloridia.

1 annostelulaite (Readyfusor -kipupumppu) sisältää 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta vastaten 500 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 0,15 mmol (3,4 mg) natriumia. Yksi yksikkö sisältää 37 mmol (850 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos, antovälineistö

Kirkas, väritön liuos haitaripullossa, joka on annostelulaitteessa (Readyfusor -kipupumppu, ks. kohta 6.6).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ropivacaine BioQ on tarkoitettu akuutin postoperatiivisen kivun hoitoon aikuisille.

Ropivacaine BioQ -valmistetta käytetään:

- perifeerisen hermon jatkuvan kestopuudutuksen ylläpitoon jatkuvan infuusion avulla.
- jatkuvaan haavan infiltraatioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ropivacaine BioQ -valmistetta saa ainoastaan käyttää regionaaliseen anestesiaan perehtynyt lääkäri tai hänen valvonnassaan työskentelevä henkilö.

Annostus

Aikuiset

Annostelulaitteesta, Readyfusor -kipupumpusta saadaan liuoksen kulkunopeudeksi noin 5 ml/tunti, joka vastaa 10 mg:aa tunnissa enintään 48 tunnin ajan.

Säädetyllä infuusionopeudella 5 ml (10 mg) tunnissa saadaan riittävä kivuttomuus, johon liittyy vain heikko non-progressiivinen motorinen salpaus useimmissa kohtalaisen tai kovan postoperatiivisen kivun hoidon tapauksissa.

Potilaan kliinisen tilanten mukaan on harkittava muiden suun kautta otettavien kipulääkkeiden määräämistä (potilaan itse säätelemä kivunhoito) tai paikallispuudutteen ylimääräisiä bolusinjektioita. Muiden lääkevalmisteiden valmistetietoihin on myös silloin tutustuttava.

Pediatriset potilaat

Ropivacaine BioQ -valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai nuorille.

Antotapa

Perineuraalinen käyttö ja infiltraatio.

Jatkuvan perifeerisen hermosalpauksen ylläpitoon suositellaan seuraavaa tapaa:

- Ellei perioperatiivisesti annettu, salpaus aikaansaadaan ropivakaiinin annoksella 7,5 mg/ml.
- Sen jälkeen puudutusta ylläpidetään Ropivacaine BioQ -valmisteella.

Jatkuvaan haavan infiltraatioon käytetään ikkunallista katetria, joka asetetaan haavaan kirurgisen toimenpiteen aikana (ks. kohdat 6.5 ja 6.6).

Analgeettista vaikutusta on seurattava huolellisesti, jotta kivun hoito voidaan lopettaa niin pian kuin kiputilanne sen sallii.

Varotoimenpiteet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa

Lääkevalmisteen valmistusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille adimityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Laskimonsisäinen alueellinen anestesia
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Intravaskulaarinen käyttö
- Intratekaalinen käyttö
- Aivojensisäinen käyttö
- Nivelensisäinen käyttö

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Regionaalinen anestesia on aina suoritettava asianmukaisesti varustetussa tilassa ja pätevän henkilöstön toimesta. Potilaan valvontaan ja elvytykseen tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineiden ja -lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla. Toimenpiteestä vastaavalla lääkärillä on oltava asianmukainen koulutus ja kokemus mahdollisten haittavaikutusten, systeemisten toksisuuksien ja muiden komplikaatioiden tunnistamisesta ja hoidosta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Seuraavat tiedot liittyvät ropivakaiini 2 mg/ml luoksen kaikkiin antoreitteihin kattaen turvallisuustietojen koko kirjon.

Sydän ja verisuonet

Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni), on seurattava tarkoin ja harkita EKG-seurantaa, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia.

Sydämenpysähdyksiä on raportoitu harvoin käytettäessä ropivakaiinia perifeerisiin hermosalpauksiin, erityisesti tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä vanhuksilla ja potilailla, joilla on samanaikainen sydänsairaus. Joissakin tapauksissa elvytys on ollut vaikeaa. Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan tarvita pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä onnistuneen lopputuloksen mahdollisuuden parantamiseksi.

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 paikallispuudutteen kanssa on otettava huomioon.

Potilaat, joilla on huono yleiskunto

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilaan yleiskunnon ollessa huono iän tai muiden tekijöiden kuten osittaisen tai täydellisen sydämen johtumishäiriön, vakavan maksasairauden tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi siitä huolimatta, että alueellinen puudutus on usein indisoitu näille potilaille.

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.

Akuutti porfyria

Ropivacaine BioQ -valmisteen infuusio-/injektioneesteet 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.

Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat jatkuvaa nivelensisäistä puuduteinfuusiota leikkauksen jälkeen, ropivakaiini mukaan lukien. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Jatkovaa nivelensisäistä infuusiota Ropivacaine BioQ -valmisteella on vältettävä, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu.

Pitkäkestoinen anto

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

Kun jatkuvaa infuusiota käytetään pitkittynyttä salpausta varten, on muistettava, että on olemassa riski toksiseen pitoisuuteen plasmassa tai paikallisten hermovaurioiden syntyyn. Ropivakaiinin kumulatiiviset 675 mg:n enimmäisannokset annettuna aikuisille 24 tunnin kuluessa postoperatiivisessa analgesiassa olivat hyvin siedettyjä, niin olivat myös postoperatiiviset jatkuvat epiduraali-infuusiot korkeintaan antonopeudella 28 mg/tunti 72 tunnin ajan. Rajalliselle lukumäärälle potilaita on annettu suurempia, enintään 800 mg:n vuorokausiannoksia, joihin on liittynyt suhteellisen harvoja haittavaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu ropivakaiinin 2 mg/ml:n epiduraali-infuusio yksin tai yhdessä fentanyylin 1 - 4 µg/ml:n annoksen kanssa postoperatiivisen kivun hoitoon enintään 72 tunnin ajan. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmällä kivun lievitys parani, mutta se aiheutti opioidien haittavaikutuksia. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmää on tutkittu vain ropivakaiinin vahvuudella 2 mg/ml.

Pediatriset potilaat

Ropivacaine BioQ -valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi lapsille tai nuorille.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,4 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,17 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ropivacaine BioQ -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita tai rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita muistuttavia aineita, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten lidokaiinia ja meksiletiiniä, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Ropivacaine BioQ -valmisteen samanaikainen käyttö yleisanestesia-aineiden tai opioidien kanssa saattaa vahvistaa näiden lääkeaineiden (haitta)vaikutuksia. Erityisiä interaktiotutkimuksia ropivakaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta suositellaan (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 CYP1A2:n estäjää. Siten voimakkaat CYP1A2:n estäjät, kuten fluvoksamiini ja enoksasiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti Ropivacaine BioQ -valmisteen pitkäaikaisen annon aikana. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa on vältettävä 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 ei kuitenkaan todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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).

Varovaisuussyistä suositetaan Ropivacaine BioQ -valmisteen käytön välttämistä raskauden aikana.

Imetys

Ropivakaiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa.

Imetys on väliaikaisesti keskeytettävä Ropivacaine BioQ -valmistetta käytettäessä. Maito on pumpattava ja hävitettävä tänä aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja ei ole saatavissa. Paikallispuudutteet saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa lievästi henkiseen suorituskykyyn ja koordinaatioon, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan havaittavissa. Paikallispuudutteet saattavat siten tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Ropivacaine BioQ -valmisteen haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muilla pitkävaikutteisilla amidityyppisillä paikallispuudutteilla. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista.

Seuraavassa taulukossa käytetyt esiintymistiheydet ovat seuraavat: 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 |
| | Melko harvinainen | Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal -kouristukset, kouristuskohtaukset, heikotus tai pyörrytys, parestesia suun ympärillä, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypestesia |
| | Tuntematon | Dyskinesia |
| Sydän | Yleinen | Bradykardia, takykardia |
| | Harvinainen | Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Hypotensio |
| | Yleinen | Hypertensio |
| | Melko harvinainen | Synkopet |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Melko harvinainen | Hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi |
| | Yleinen | Oksentelu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen | Selkikipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | Yleinen | Virtsaumpi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen | Lämmönnousu, vilunväristykset |
| | Melko harvinainen | Hypotermia |

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

Luokkavaikutuksiin liittyvät haittavaikutukset

Neurologiset komplikaatiot

Regionaalisen 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).

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermostoon sekä sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Nämä reaktiot aiheutuvat suurista paikallispuudutteiden pitoisuuksista veressä, joita saattaa 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 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 saattaa 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 paikallispuuduteiden 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 paikallispuuduteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvallyöntisyyttä, 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.

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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Tahattomat suonensisäiset paikallispuuduteinjektiot saattavat aiheuttaa välittömiä (muutaman sekunnin tai minuutin kuluessa) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyse on yliannostuksesta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan injektio kohdasta riippuen vasta 1–2 tunnin kuluttua, ja tällöin systeemisen toksisuuden merkit ilmaantuvat viiveellä (ks. kohta 4.8).

Hoito

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, paikallispuudutteen anto on lopetettava heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) on hoidettava välittömästi riittävällä hengitysteiden/hengityksen tukihoidolla sekä antamalla antikonsvulsanteja.

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 inotropista lääkitystä.

Sydänpysähdysten hoito saattaa vaatia pitkäaikaisia elvytystoimenpiteitä, jotta päästään onnistuneeseen tulokseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ropivakaiini on pitkävaikutteinen amidityyppinen paikallispuudute, 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-etenevä motorinen salpaus.

Vaikutusmekanismi koostuu hermosyiden solukalvon läpäisevyyden vähenemisestä reversiibelisti natriumioneille. Tämän seurauksena depolarisaationopeus pienenee ja eksitaatiokynnys nousee, mikä johtaa paikalliseen hermoimpulssien salpautumiseen.

Ropivakaiinihydrokloridille tyypillisin piirre on vaikutuksen pitkäkestoisuus. Paikallispuuduttavan vaikutuksen tehon alku ja kesto riippuvat annoksesta ja antopaikasta, kun taas vasokonstriktoreiden (esim. adrenaliinin [epinefriinin]) käyttö ei vaikuta näihin.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Ropivakaiinilla on kiraalinen keskipiste ja se on puhdas S-enantiomeeri. Se on erittäin rasvaliukoinen. Sen kaikilla metaboliiteilla on paikallinen puudutusvaikutus, joka on merkittävästi heikompi ja lyhytkestoisempi kuin ropivakaiinin.

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 aikuisilla. 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 kokonaisplasmaphdistuma on keskimäärin 440 ml/min, munuaispuhdistuma 1 ml/min, vakaan tilan jakaantumistilavuus 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.

Koska ropivakaiinilla on kohtalainen tai alhainen erittymissuhde maksassa, sen poistumisnopeuteen tulisi vaikuttaa sitoutumattoman lääkeaineen 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 lääkeaineen pitoisuus plasmassa liittyy systeemisiin farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja toksisuuteen.

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

Ropivakaiini metaboloituu suurelta osin ja 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 konjugoituneena. Noin 1-3 % annoksesta erittyy virtsaan 4-hydroksiropivakaiinin, N-dealkyloidun metaboliitin (PPX) ja 4-hydroksidealkyloidun metaboliitin muodossa. Konjugoitunutta ja konjugoitumatonta 3-hydroksiropivakaiinia esiintyy plasmassa hyvin pieninä, juuri havaittavissa olevina pitoisuuksina.

Munuaisten vajaatoiminnalla on vain vähän tai ei ollenkaan vaikutusta ropivakaiinin farmakokinetiikkaan. PPX:n munuaispuhdistuma korreloi merkitsevästi 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 alhaisen 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.

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

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
Natriumhydroksidiliuos tai suolahappo pH:n säätämiseksi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Emäksisissä liuksissa saattaa tapahtua saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, kun pH > 6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Readyfusor -kipupumppu on oranssinvärinen sylinteri, jonka kummassakin päässä on musta korkki. Sylinterin sisällä on läpinäkyvä HDPE-haitaripullo, joka sisältää 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta. Lateksiton, Luer lock -liittimellä varustettu letku on siihen pysyvästi kiinnitetty.

Jokainen pakkaus sisältää yhden Readyfusor -kipupumpun ja kantopussin. Lisävälineistö, johon kuuluu haavaan asetettava steriili, lateksiton haavakatetri (pituudeltaan 6,5 cm tai 15 cm), on myös saatavissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ropivacaine BioQ -valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia eikä säiliö ole vaurioitunut.

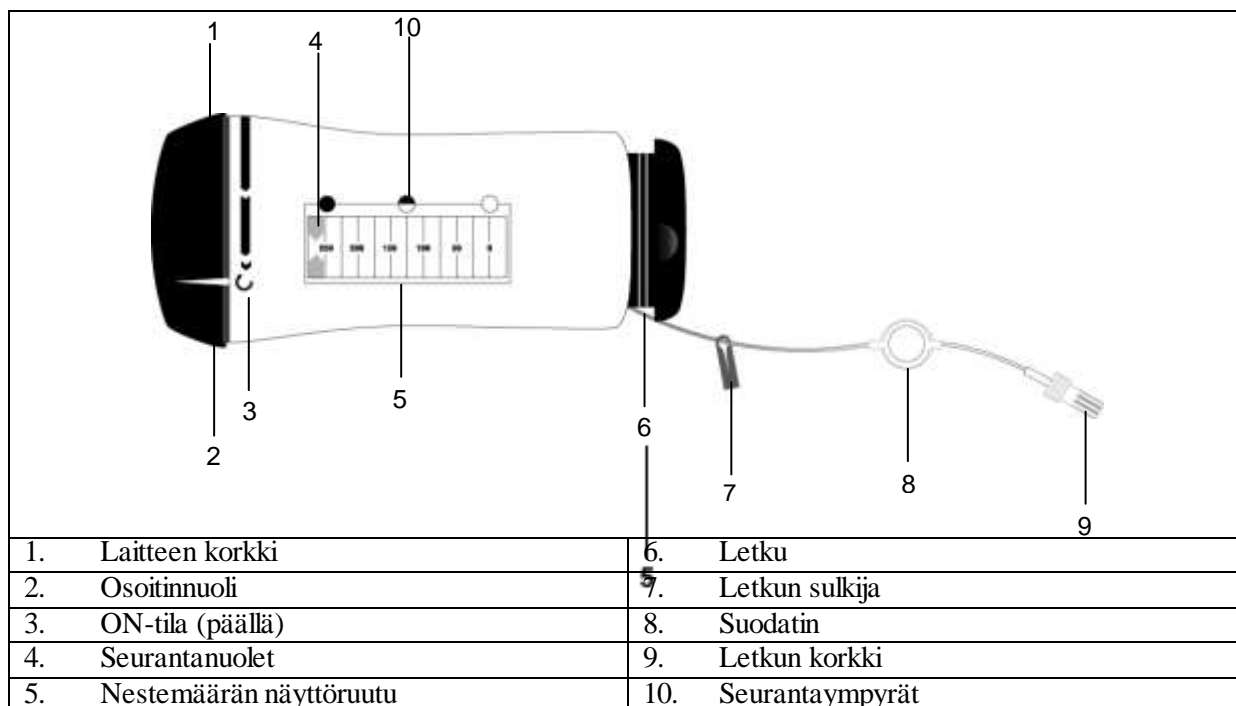
Readyfusor -kipupumppu

Readyfusor -kipupumppu (tästä lähtien sitä kutsutaan nimellä ”annostelija”) on sähkötön lääkeannostelija, joka on suunniteltu hoitopisteessä käytettäväksi.

Annostelija sisältää haitaripullon, jossa on 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta. Luer lock -liittimellä varustettu letku on siihen pysyvästi kiinnitetty. Luer lock -liittimellä varustettu letku ja steriili haavakatetri (jos osana välineistöä) ovat lateksittomia.

Haavakatetri on kirurgisen toimenpiteen aikana asetettava haavaan. Katetrissa, joka kuuluu joihinkin välineistöihin (ks. kohta 6.5), leviää tasaisesti Ropivacaine BioQ -valmistetta koko haavan pituudelta 360 asteen säteellä.

Annostelijassa on nestemäärän osoitin, jonka avulla voidaan seurata jäljellä olevan nesteen määrää hoidon aikana.



Käyttöohjeet

1. Poista väärinkäytöltä suojaava sinetti annostelijasta. Jos sinetti on poistettu tai se ei ole ehjä, älä käytä tätä annostelijaa.



2. Aloita nesteen anto kääntämällä laitteen korkkia (1) myötäpäivään kunnes osoitinnuoli (2) on samassa kohtaa kuin ON-tila (päällä) (3).

Nesteen anto on alkanut, kun vihreät seurantanuolet (4) tulevat näkyviin nestemäärän näyttöruudulla (5).

Huom: Aktivoitumismekanismin vuoksi saattaa esiintyä pieni hypähdys.



3. Poista letkun korkki (9) ja varmista, että laite on käynnistynyt ja letkua pitkin kulkee nestettä.

Nesteen kulku suodattimesta (8) ylöspäin voidaan havaita muutaman sekunnin kuluessa. Saattaa kulua useita minutteja ennen kuin nesteen tulo on havaittavissa letkun päässä.



4. Liitä annostelijan letku (6) potilaan porttiin.

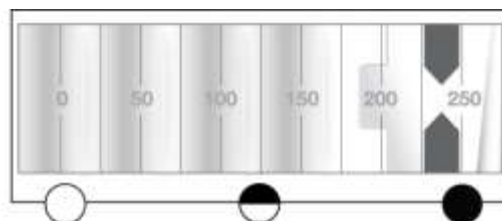
5. Aseta annostelija pakkauksen mukana tulleeseen kantopussiin. Kantopussi voidaan kiinnittää potilaan olkapään yli olkalaukuksi tai vyötärölle vyön tapaan.





6. Nesteen antoa voidaan seurata annostelijan nestemäärän näyttöruudulta (5). Annostelijasta saadaan noin 5 ml nestettä tunnissa.

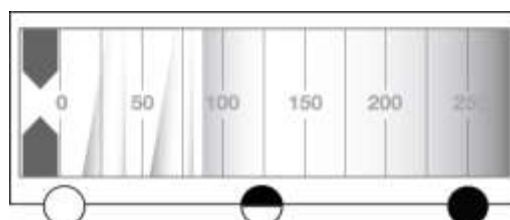
Vihreät seurantanuolet (4) nestemäärän näyttöruudulla osoittavat annostelijassa jäljellä olevan nesteen määrän (millilitroina).



Nesteen antoa voidaan seurata myös seurantaympyröiden (10) avulla. Täysi (suljettu) ympyrä on merkki siitä, että annostelija on täysi, tyhjä (avoin) ympyrä on merkki siitä, että annostelija on tyhjä.

Seuraa nestemäärän osoittajaa tasaisin väliajoin ja huolehdi siitä, ettei nesteen kulku ole liian nopeaa. Ks. yliannostuksen oireita kohdasta 4.9.

7. Anto on päätynyt kun annostelija on tyhjä kuten vihreät seurantanuolet (4) nesteen näyttöruudulla osoittavat.



8. Poista annostelija potilaasta, kun anto on päätynyt.
9. Hävitä tyhjä annostelija käytön jälkeen, kaikki käyttämättä jäänyt neste mukaan lukien.

Varoitukset

- Annostelija on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Älä käytä tai liitä annostelijaa uudelleen.
- Annostelijaa ei saa autoklavoida. Nesteen kulkureitti annostelujärjestelmässä on steriloitu.
- Letkun taittamista on vältettävä, sillä hermon perifeerisen salpauksen ylläpitoa ei letkun taittuessa voida taata. Salpauksen aikaansaamiseksi uudelleen tarvitaan jälleen ropivakaiinin antoa annoksella 7,5 mg/ml (ks. myös kohta 4.2).
- Letkun ympärille ei saa kietoa mitään tiukasti.
- Annostelijaa ei saa käyttää, jos mikä tahansa sen osa on vaurioitunut tai murtunut tai jos letkun liitin näyttää olevan rikki tai murtunut taikka jollain tavoin vaurioitunut.
- Annostelijaa ei saa liittää uudelleen, jos se on vahingossa irrotettu letkusta lääkkeen annon aikana, sillä se saattaa aiheuttaa infektion.
- Potilas ei saa käydä kylvyssä eikä suihkussa käyttäessään annostelijaa tai kun letku on vielä

- paikoillaan ihon alla, sillä tämä voi aiheuttaa infektion.
- Potilaan ei pidä koskea haavasidoksiin tai ihon alla olevaan letkuun, sillä se voi aiheuttaa infektion.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioQ Pharma B.V.
Prins Bernhardplein 200
1097 JB Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33298

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 09.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.04.2019