

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ropivacaină Infomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat monohidrat de ropivacaină, echivalent cu clorhidrat de ropivacaină 2 mg.

Fiecare pungă a 100 ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat de ropivacaină 200 mg.
Fiecare pungă a 200 ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat de ropivacaină 400 mg.
Fiecare pungă a 500 ml soluție perfuzabilă conține clorhidrat de ropivacaină 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare pungă a 100 ml conține sodiu 14,7 mmol (338 mg).
Fiecare pungă a 200 ml conține sodiu 29,4 mmol (676 mg).
Fiecare pungă a 500 ml conține sodiu 73,5 mmol (1690 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră lipsită de particule vizibile
pH = 4,0 – 6,0

Osmolalitate = 270 – 320 mOsmol/Kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ropivacaină Infomed 2 mg/ml este indicat pentru tratamentul durerii acute:

La adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, pentru:

- Perfuzie epidurală continuă sau administrare intermitentă în bolus în tratamentul durerii postoperatorii sau din travaliu
- Anestezie locală
- Anestezie continuă de nerv periferic, prin perfuzie continuă sau administrare intermitentă în bolus, de exemplu în tratamentul durerii postoperatorii

La sugari cu vârsta peste 1 an și copii cu vârsta până la 12 ani (peri și post operator) , pentru:

- Anestezie unică și continuă de nerv periferic

La nou-născuți, sugari și copii cu vârsta până la 12 ani inclusiv, pentru (peri- și postoperator):

- Anestezie epidurală caudală
- Perfuzie epidurală continuă

4.2 Doze și mod de administrare

Ropivacaină Infomed trebuie utilizat fie de către medici cu experiență în efectuarea anesteziei regionale, fie sub supravegherea acestora.

Doze

Tabel 1 :Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Tabelul prezentat în continuare este un ghid pentru dozele recomandate în cele mai frecvente tipuri de anestezie utilizate .Se va utiliza cea mai mică doză necesară pentru obținerea unei anestezii eficiente. Pentru alegerea dozei, sunt importante experiența și cunoștințele medicului și cunoașterea stării de sănătate a pacientului.

	Concentrație	Volum	Doză	Debutul	Durață
	mg/ml	ml	mg	minute	ore
CONTROLUL DURERII ACUTE					
Administrare epidurală lombară					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0.5-1.5
Injecție intermitentă (top-up) (de exemplu, tratamentul durerii din travaliu)	2,0	10-15 (minim interval 30 minute)	20-30		
Perfuzie continuă, de exemplu tratamentul durerii din travaliu	2,0	6-10 ml/oră	12-20 mg/oră	n/a	n/a
Combaterea durerii postoperatorii	2,0	6-14 ml/oră	12-28 mg/oă	n/a	n/a
Administrare epidurală toracică					
Perfuzie continuă (tratamentul durerii postoperatorii)	2,0	6-14 ml/oră	12-28 mg/oră	n/a	n/a
Anestezie locală					
(de exemplu anestezia nervilor periferici și infiltrații)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
Anestezie de nerv periferic (Anestezie femurală sau interscalenică)					
Perfuzie continuă sau injecție intermitentă (de exemplu, controlul durerii postoperatorii)	2,0	5-10 ml/oră	10-20 mg/oră	n/a	n/a

Dozele prezentate în tabel sunt cele considerate necesare pentru producerea unei anestezii eficiente și trebuie privite ca recomandări pentru utilizarea la adulți. Variații individuale apar în debutul și durata acțiunii. Cifrele din coloana "doze" reflectă intervalul anticipat al dozelor medii necesare. Pentru informații referitoare la factorii care influențează tehnicile specifice de bloc anestezic și necesitățile individuale ale pacienților, se vor consulta manuale de specialitate.

n/a = nu se aplică

Mod de administrare

Administrare perineurală și epidurală prin perfuzare

Se recomandă aspirația atentă înainte și în timpul injecției, pentru a preveni injectarea intravasculară. Când urmează să fie administrată o doză mare, se recomandă administrarea unei doze test constând în 3-5 ml de lidocaină (lignocaina) cu adrenalină (epinefrină). O injecție intravasculară accidentală poate fi recunoscută printr-o creștere temporară a ritmului cardiac, iar injectarea intratecală accidentală prin semne de bloc spinal.

Aspirarea trebuie repetată înainte și în timpul administrării dozei principale, care trebuie introdusă lent sau în doze crescătoare, cu o rată de 25-50 mg/minut, timp în care se vor monitoriza funcțiile vitale ale pacientului și se va menține contactul verbal. Dacă apar simptome de toxicitate, injectarea trebuie întreruptă imediat.

Când se utilizează blocuri prelungite prin perfuzie continuă sau prin administrare repetată în bolus, trebuie luate în considerare riscurile de a atinge concentrații plasmatiche toxice sau de provocare de leziuni locale la nivelul nervilor. Doze cumulative de 675 mg ropivacaină clorhidrat pentru intervenții chirurgicale și analgezie postoperatorie, administrate pe parcursul unor intervale de peste 24 de ore, au fost bine tolerate de adulți, același lucru fiind observat și în cazul perfuzărilor epidurale postoperatorii continue, la debite de până la 28 mg/oră ropivacaină clorhidrat, timp de 72 ore. La un număr limitat de pacienți, s-au administrat doze mai mari, de până la 800 mg pe zi, cu relativ puține reacții adverse.

Pentru tratamentul durerii postoperatorii, este recomandată următoarea tehnică: dacă nu se începe tratamentul înainte de intervenție, un bloc epidural este indus cu o concentrație de ropivacaină de 7,5 mg / ml, cu ajutorul unui cateter epidural. Analgezia este menținută cu perfuzarea de Ropivacaină Infomed 2 mg / ml. Viteza de perfuzare de 6-14 ml (12-28 mg) pe oră asigură analgezie adecvată în majoritatea cazurilor de durere postoperatorie moderată până la severă cu bloc motor ușor și neprogresiv. Durata maximă a blocului epidural este de 3 zile. Totuși, trebuie atent monitorizat efectul analgezic, pentru a efectua îndepărtarea cateterului de îndată ce intensitatea durerii o permite. Prin folosirea acestei tehnici s-a observat o reducere semnificativă a necesității administrării de opioizi.

În cadrul unor studii clinice s-a administrat o perfuzie epidurală cu ropivacaină 2 mg/ml asociată cu fentanil 1-4 μg/ml pentru controlul durerii postoperatorii timp de până la 72 de ore. Asocierea dintre ropivacaină și fentanil a asigurat o reducere mai eficientă a durerii, dar a provocat reacții adverse specifice opioizilor. S-au realizat investigații privind asocierea dintre ropivacaină și fentanil numai pentru doza de ropivacaină 2 mg/ml.

Atunci când se induc blocuri nervoase periferice pe o perioadă lungă, fie prin perfuzie continuă fie prin injecții repetate, se vor lua în considerare riscurile de a ajunge la o concentrație plasmatică toxică sau de a induce leziuni locale ale nervilor. În studiile clinice, apariția blocului nervului femural a fost observată la o doză de ropivacaină 300 mg - 7,5 mg / ml, și un bloc de interscalen la doza de ropivacaină 225 mg - 7,5 mg / ml, respectiv, înainte de intervenția chirurgicală. Analgezia a fost menținută cu ropivacaină 2 mg/ml. O rată de perfuzie sau injecție intermitentă a 10-20 mg pe oră, pentru 48 de ore, a dus la analgezia corespunzătoare și a fost bine tolerată.

Populația pediatrică

Tabel 2: Anestezie epidurală: Pacienți pediatrici de la 0 (nou-născuți la termen) până la vârsta de 12 ani inclusiv

	Concentrație	Volum	Doză
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
TRATAMENTUL DURERII ACUTE			

(pre și post chirurgical)			
Anestezie epidurală caudală unică			
Anestezie sub T12 , la copii cu greutate mai mică de 25 kg	2,0	1	2
Perfuzie epidurală continuă			
Copii cu o greutate mai mică de 25 kg <i>0 -6 luni</i>			
Doză în bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfuzie cu durata de până la 72 ore <i>6-12 luni</i>	2,0	0,1 ml/kg/oră	0,2 mg/kg/oră
Doză în bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfuzie cu durata de până la 72 ore <i>1 -12 ani</i>	2,0	0,2 ml/kg/oră	0,4 mg/kg/oră
Doză în bolus ^b	2,0	1	2
Perfuzie cu durata de până la 72 ore	2,0	0,2 ml/kg/oră	0,4 mg/kg/oră

Dozele enumerate în tabelul 2 ar trebui să fie considerate ca linii directoare pentru utilizarea pediatrică. Există variații individuale. La copiii cu greutate corporală mai mare, este adesea necesar să se reducă doza treptat, deoarece doza trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală.

Volumul de anestezic în cazul anesteziei epidurale caudale unice și volumul în cazul dozelor administrate epidural în bolus nu trebuie să depășească 25 ml, la niciun pacient. Se va consulta literatura de specialitate în ceea ce privește factorii care influențează tehnicile specifice de bloc anestezic și pentru necesitățile individuale ale pacientului.

^a Dozele de la limita inferioară a intervalului sunt recomandate în cazul anesteziei epidurale toracice, în timp ce dozele de la limita superioară a intervalului sunt recomandate în cazul anesteziei lombare sau anesteziei epidurale caudale.

^b Recomandat pentru anestezie epidurală lombară. În practica este bine să se reducă doza utilizată în bolus în analgezia epidurală toracică.

Utilizarea Ropivacainei la nou- născuți prematuri nu a fost studiată.

Tabel 3: Anestezie periferică la nou născuți și copii cu vârsta între 1-12 ani

	Concentrație	Volum	Doză
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
CONTROLUL DURERII ACUTE (pre și post chirurgical)			
O injecție unică pentru blocarea nervilor periferici (exemplu blocarea nervului ilioinghinal, blocul plexului brahial și al compartimentului fasciei iliace)	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Bloc multiplu	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Perfuzie continuă pentru anestezia nervilor periferici la copii cu vârsta între 1 și 12 ani.	2,0	0,1-0,3 ml/kg/oră	0,2-0,6 mg/kg/oră

Dozele enumerate în tabel ar trebui să fie considerate ca linii directoare pentru utilizarea pediatrică. Există variații individuale. La copiii cu greutate corporală mai mare, este adesea necesar să se reducă doza treptat, deoarece doza trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală. Trebuie consultate Manualele standard pentru factorii care afectează tehnicile de bloc anestezic specifice și pentru cerințele individuale ale pacienților

Injecțiile unice pentru blocul nervos periferic (de exemplu blocul nervos ilioinghinal, blocul plexului brahial, blocul compartimentului fasciei iliace) nu trebuie să depășească 2,5-3 mg/kg.

Dozele pentru blocul periferic la sugari și copii oferă îndrumări pentru utilizare la copiii fără boli severe.

Dozele mai conservatoare și monitorizarea atentă sunt recomandate în cazul copiilor cu boli severe.

Mod de administrare

Administrare epidurală prin perfuzare

Pentru a preveni injectarea intravasculară, se recomandă aspirarea atentă înaintea și în timpul injectării.

Se vor monitoriza funcțiile vitale ale pacientului în timpul injectării. Dacă apar simptome toxice, se va întrerupe imediat administrarea.

La majoritatea pacienților o injecție unică epidurală caudală cu ropivacaină 2 mg / ml asigură o analgezie postoperatorie adecvată sub nivelul T12, atunci când se administrează o doză de 2 mg / kg, la un volum de 1 ml / kg. Volumul de anestezic injectat epidural caudal poate fi ajustat pentru a se obține o distribuție diferită a anesteziei senzitive, după cum se recomandă în manualele de specialitate. La copii cu vârsta peste 4 ani, au fost studiate doze mai mari de 3 mg/kg, cu o concentrație de ropivacaină 3 mg/ml. Totuși, această concentrație este asociată cu o incidență crescută a blocului motor.

Este recomandată fracționarea dozei calculate de anestezic local, indiferent de calea de administrare.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Procedurile de anestezie regională trebuie efectuate întotdeauna în secții dotate cu aparatură și personal adecvate. Echipamentul și medicația necesară monitorizării și resuscitării de urgență trebuie să fie disponibile.

Pacienții care sunt supuși anesteziei majore trebuie să aibă o stare optimă de sănătate și să li se introducă o linie intravenoasă înainte de începerea procedurii.

Medicul responsabil trebuie să ia în considerare precauțiile necesare evitării introducerii intravasculare a anestezicului (vezi pct.4.2), să fie instruit în mod adecvat și să cunoască diagnosticul și tratamentul aplicabil în caz de apariție a unor reacții adverse, efecte toxice sistemice și alte complicații (vezi pct. 4.8 și 4.9), precum injectarea accidentală subarahnoidiană, care poate produce o anestezie spinală

marcată, cu apnee și hipotensiune arterială. Convulsiile apar mai ales după anestezia plexului brahial și epidural. Acestea rezultă cel mai probabil fie din cauza injecțiilor accidentale intravasculare, fie din cauza absorbției rapide la locul de administrare a injecției.

Se recomandă prudență pentru a preveni administrarea de injecții în zonele inflamate.

Risc cardiovascular

Anestezia epidurală și intratecală poate determina apariția hipotensiunii și a bradicardiei. Hipotensiunea poate fi tratată prompt cu medicație intravenoasă vasopresoare și cu aport vascular de fluide adecvat.

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

Au fost raportate, rar, cazuri de stop cardiac în timpul tratamentului cu ropivacaină, în vederea anesteziei epidurale sau anesteziei de nerv periferic, în special după administrarea intravasculară accidentală la pacienții vârstnici și la pacienții cu afecțiuni cardiace asociate. În unele cazuri, resuscitarea a fost dificilă. În cazul în care apare stopul cardiac, pot fi necesare eforturi prelungite de resuscitare, pentru a asigura succesul resuscitării.

Blocuri la nivelul capului și gâtului

Anumite tehnici de anestezie locală, cum sunt injecțiile la nivelul capului și gâtului, pot fi asociate cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave, indiferent de anesteziul local folosit.

Blocuri ale nervilor periferici importanți

Blocurile nervilor periferici importanți pot implica administrarea unui volum mare de anesteziolocal, în zone cu vascularizație bogată, de cele mai multe ori în apropierea unor vase mari, unde există un risc mai mare de injectare intravasculară și/ absorbție sistemică rapidă, ce pot determina concentrații plasmatiche mari.

Hipersensibilitate

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

Hipovolemie

În timpul anesteziei epidurale, pacienții cu hipovolemie pot prezenta o scădere bruscă și severă a tensiunii arteriale, indiferent de anesteziul local utilizat (vezi pct.4.3)

Pacienți cu stare generală de sănătate precară

Pacienții cu stare generală precară din cauza vârstei sau a altor factori, cum sunt bloc parțial sau complet de conducere la nivelul inimii, afecțiuni hepatice avansate sau insuficiență renală severă, necesită o atenție specială; cu toate acestea, anestezia regională este indicată frecvent la astfel de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică și renală

Ropivacaină este metabolizată la nivelul ficatului și, ca urmare, se recomandă prudență la pacienții cu boli hepatice severe, iar dozele repetate trebuie reduse din cauza eliminării întârziate. În mod normal, nu este necesară modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală atunci când se utilizează o doză unică sau în cazul tratamentului de scurtă durată. Acidoza și concentrația redusă a proteinelor plasmatiche, frecvente la pacienții cu insuficiență renală cronică, pot crește riscul de toxicitate sistemică.

Porfirie acută

Este posibil ca Ropivacaină Infomed să aibă un efect porfirinogen și trebuie prescris la pacienții cu porfirie acută doar atunci când nu există o altă alternativă mai sigură. În cazul pacienților vulnerabili,

trebuie luate măsuri adecvate de precauție, conform manualelor standard și/sau în urma consultării cu experții în domeniul terapeutic specific.

Condroliză

Au existat raportări după punerea pe piață de condroliză la pacienții la care s-a administrat post-operator perfuzie intra-articulară continuă cu anestezice locale, incluzând ropivacaină. Majoritatea cazurilor raportate de condroliză au implicat articulația umărului. Din cauza mai multor factori și inconsecvenței din datele din literatura de specialitate cu privire la mecanismul de acțiune, cauzalitatea nu a fost stabilită. Perfuzia intra-articulară continuă nu este o indicație aprobată pentru Ropivacaină Infomed. Perfuzia intra-articulară continuă cu Ropivacaină Infomed trebuie evitată, deoarece eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite.

Infomații importante despre excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 338 mg per punga de 100 ml, echivalent cu 16,9% din doza maximă de 2 g sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

Acest medicament conține sodiu 676 mg per punga de 200 ml, echivalent cu 33,8% din doza maximă de 2 g sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

Acest medicament conține sodiu 1690 mg per punga de 500 ml, echivalent cu 84,5% din doza maximă de 2 g sodiu pentru un adult recomandată de OMS.

Doza maximă zilnică din acest medicament conține sodiu echivalent cu 67,6% din doza maximă de sodiu recomandată de OMS.

Ropivacaină Infomed 2 mg / ml este considerat cu un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special pentru pacienții cu o dietă restrictivă de sodiu.

Administrare prelungită

Administrarea prelungită de ropivacaină trebuie evitată la pacienții tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină și enoxacină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

La nou-născuți, poate fi necesară o atenție deosebită, din cauza imaturității căilor metabolice. Variațiile mai mari ale concentrației plasmatică de ropivacaină observate la nou-născuți în studiile clinice sugerează că la această grupă de vârstă poate exista un risc crescut de toxicitate sistemică, în special în timpul perfuziei epidurale continue. Dozele recomandate la nou-născuți se bazează pe date clinice limitate. Atunci când se administrează ropivacaină la acești pacienți, este necesară monitorizarea regulată a semnelor de toxicitate sistemică (de exemplu, a semnelor de toxicitate la nivelul sistemului nervos central, ECG, SpO₂) și de neurotoxicitate locală (de exemplu, recuperarea lentă), monitorizare care trebuie continuată după oprirea perfuziei, ținând cont de eliminarea lentă a anesteziului la nou-născuți.

Eficacitatea și siguranța administrării Ropivacaină Infomed 2 mg/ml pentru anestezia nervilor periferici la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite.

Eficacitatea și siguranța administrării Ropivacaină Infomed 2 mg/ml pentru anestezia nervilor periferici la copii cu vârsta până la 12 ani inclusiv nu au fost stabilite.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ropivacaină Infomed trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează și alte anestezice locale sau substanțe înrudite structural cu anestezicele locale de tip amidic, de exemplu, anumite antiaritmice, cum sunt lidocaină și mexiletină, deoarece efectele sistemice toxice sunt aditive. Utilizarea simultană a Ropivacaină Infomed cu anestezice generale sau opioide poate determina potențarea reciprocă a efectelor (adverse) ale ambelor medicamente. Nu s-au realizat studii specifice privind interacțiunea dintre ropivacaină și medicamentele antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă), dar se recomandă administrarea cu precauție (vezi și pct. 4.4).

Citocromul P450 (CYP) 1A2 este implicat în formarea de 3-hidroxi ropivacaină, care este principalul metabolit.

In vivo, eliminarea plasmatică a ropivacainei a fost redusă cu până la 77% în timpul administrării concomitente cu fluvoxamină, un inhibitor al CYP1A2 selectiv și puternic. Astfel, inhibitorii puternici ai CYP1A2, de exemplu, fluvoxamina și enoxacina, administrați concomitent în timpul utilizării de lungă durată de Ropivacaină Infomed, pot interacționa cu aceasta. Administrarea prelungită de ropivacaină trebuie evitată la pacienții tratați concomitent cu inhibitorii puternici ai CYP1A2 (vezi pct. 4.4).

In vivo, eliminarea din plasmă a ropivacainei a fost redusă cu 15% în timpul administrării concomitente cu ketoconazol, un inhibitor selectiv și puternic al CYP3A4. Totuși, este puțin probabil ca inhibarea acestei izoenzime să aibă relevanță clinică.

In vitro, Ropivacaină este un inhibitor competitiv al CYP2D6, dar nu pare să inhibe această izoenzimă la concentrațiile plasmatice realizate clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În afară de administrarea epidurală necesară în obstetrică, nu există informații adecvate privind utilizarea ropivacainei la femeile gravide. Studiile experimentale la animale nu indică existența unor efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu există date disponibile privind excreția Ropivacainei în laptele uman.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind fertilitatea.

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

Nu există date disponibile. În funcție de doză, anestezicele locale pot avea un efect minor asupra funcțiilor mentale și asupra coordonării, chiar și în absența unei toxicități evidente la nivelul sistemului nervos central și pot afecta temporar locomoția și vigilența.

4.8 Reacții adverse

Generalități

Profilul reacțiilor adverse la ropivacaină este asemănător cu cel al altor anestezice locale cu durată lungă de acțiune de tip amidic. Reacțiile adverse trebuie diferențiate de efectele fiziologice ale anesteziei nervilor în sine, de exemplu scăderea tensiunii arteriale și bradicardia care apar în timpul anesteziei epidurale/spinale.

Tabel 4. reacțiilor adverse la medicament

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

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1,000$	Foarte rare $< 1/10000$	Frecvență necunoscută
----------------------------	---------------------------------	--	--	--	----------------------------	-----------------------

						(care nu poate fi estimată din datele disponibile).
Tulburări ale sistemului imunitar				reacții alergice (reacții anafilactice, șoc anafilactic, angioedem și urticarie)		
Tulburări psihice			Anxietate			
Tulburări ale sistemul nervos		parestezie, amețeli cefalee	simptome de toxicitate la nivelul SNC (convulsii, convulsii generalizate, stare confuzională, parestezii periorale, senzație de amorțelă la nivelul limbii, hiperacuzie, tinitus, tulburări de vedere, dizartrie, spasme musculare, tremor)*, hipoestezie			Diskinezie
Tulburări cardiace		bradicardie, tahicardie		stop cardiac, aritmii cardiace		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ^a	hipertensiune arterială	sincopă			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee			
Tulburări gastrointestinale	greață	vărsături ^b				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		lombalgie				
Tulburări renale și ale căilor urinare		retenție urinară				

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Hipertermie, frisoane	hipotermie			
---	--	-----------------------	------------	--	--	--

^a Hipotensiunea arterială este mai puțin frecventă la copii (>1/100).

^b Varsăturile sunt mai frecvente la copii (>1/10).

* Aceste simptome se întâlnesc în mod frecvent în cazul injectării intravasculare accidentale, supradozajului sau absorbției rapide (vezi pct. 4.9)

Reacții adverse specifice clasei de medicamente

Complicații neurologice

Neuropatia și disfuncțiile la nivelul măduvei spinării (de exemplu, sindromul arterei spinale anterioare, arahnoidita, sindromul de coada de cal-cauda equina), care pot determina în cazuri rare sechele permanente au fost asociate cu anestezia regională, indiferent de anestezicul local utilizat.

Bloc spinal total

Blocul spinal total poate apărea dacă o doză epidurală este administrată inadecvat intratecal.

Toxicitate sistemică acută

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

Toxicitate la nivelul sistemului nervos central

Toxicitatea la nivelul sistemului nervos central apare ca un răspuns gradat, cu simptome și semne de severitate crescândă. Inițial se observă simptome ca: tulburări de vedere sau auditive, parestezie periorală, amețeli, stare confuzională, furnicăături și paretezii. Disartria, rigiditatea musculară și tremorul sunt manifestări mai grave și pot precede debutul unor convulsii generalizate. Aceste semne nu trebuie interpretate greșit ca semne ale unei afecțiuni neurologice concomitente. Este posibil să urmeze pierdere a conștienței și convulsii tonico-clonice (grand mal) care pot dura de la câteva secunde la câteva minute. În timpul convulsiilor, se instalează rapid hipoxia și hipercapnia, din cauza creșterii activității musculare, asociată cu modificarea respirației. În cazuri severe, se poate produce apnee. Acidoza respiratorie și metabolică determină augmentarea și prelungirea efectelor toxice ale anestezicelor locale.

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

Toxicitate cardiovasculară

Toxicitatea cardiovasculară indică o situație mai gravă. Din cauza unei concentrații sistemice mari de anestezic local pot apărea hipotensiune arterială, bradicardie, aritmii și chiar stop cardiac. La voluntari administrarea de ropivacaină în perfuzie intravenoasă a provocat semne de inhibare a funcțiilor cardiace de conducere și contractilitate.

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

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

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt de așteptat să fie aceleași ca la adulți, cu excepția hipotensiunii arteriale care apare mai rar la copii (<1 din 10) și a vărsăturilor care apar mai des la copii (> 1 din 10).

La copii și adolescenți, detectarea precoce a semnelor de toxicitate a anestezicului local poate fi dificilă, deoarece este posibil ca aceștia să nu le poată exprima verbal sau în situația în care se află sub anestezie generală (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Tratamentul toxicității sistemice acute

Vezi pct 4.9.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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

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

Dacă apare deprimarea funcției cardiovasculare (hipotensiune arterială, bradicardie) trebuie instituit tratamentul adecvat, cu administrare intravenoasă de lichide, vasopresoare și/sau medicamente inotrope. Copiilor trebuie să li se administreze doze în funcție de vârstă și greutate.

Când apare stopul cardiac, trebuie făcute eforturi prelungite de resuscitare, pentru a obține un rezultat pozitiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: aneștize, aneștize locale, amide, codul ATC: N01BB09

Mecanism de acțiune

Ropivacaină este un anesteziec local cu acțiune prelungită de tip amidic, cu efecte atât anestezice, cât și analgezice. La doze mari, Ropivacaină produce anestezie chirurgicală, în timp ce dozele mici produc bloc senzorial (analgezie) cu bloc motor limitat și non-progresiv.

Mecanismul constă în reducerea reversibilă a permeabilității membranei fibrei nervoase pentru ionii de sodiu. În consecință, viteza de depolarizare este redusă și crește pragul de excitabilitate, rezultând un blocaj local al impulsurilor nervoase.

Efect farmacodinamic

Cea mai caracteristică proprietate a Ropivacainei este durata sa lungă de acțiune. Debutul acțiunii și durata eficacității anestezicului local depind de locul de administrare și de doză, dar nu sunt influențate de prezența unui vasoconstrictor (de exemplu, adrenalina (epinefrina)). Pentru detalii privind debutul efectului și durata de acțiune a Ropivacaină Infomed, vezi Tabelul 1 din secțiunea 4.2

Eficacitatea clinică și siguranța

Voluntarii sănătoși expuși la perfuzii intravenoase au tolerat bine Ropivacaină în doze mici și în cazul administrării dozei maxime tolerate au prezentat simptome la nivelul SNC așteptate. Experiența clinică cu acest medicament indică o marjă de siguranță bună, atunci când este utilizat în mod adecvat și la dozele recomandate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ropivacaină are un centru chiral și este disponibilă sub forma unui S-(-)-enantiomer pur. Acesta este foarte liposolubil. Toți metaboliții au un efect anestezic local, dar cu o potență și cu o durată de acțiune mult mai mici decât Ropivacaină.

Nu există dovezi ale racemizării *in vivo* a Ropivacainei.

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

Ropivacaină prezintă o absorbție completă și bifazică, având la adult timpi de înjumătățire pentru cele două faze de 14 minute și 4 ore. Absorbția lentă este factorul care limitează viteza de eliminare a Ropivacainei, ceea ce explică de ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent este mai lung în cazul administrării epidurale, comparativ cu administrarea intravenoasă. La copii Ropivacaină are o absorbție bifazică și în cazul administrării în spațiul epidural caudal.

Distribuție

Ropivacaină are un clearance plasmatic total de 440 ml/min, un clearance renal de 1 ml/min, un volum de distribuție la starea de echilibru de 47 litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1,8 ore, după administrarea i.v. Ropivacaină are un raport de excreție hepatică intermediară de aproximativ 0,4. În plasmă, este legată în principal de $\alpha 1$ -acid glicoproteină, iar fracțiunea liberă reprezintă aproximativ 6%.

În timpul perfuziei epidurale continue și interscalenice s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatic totale, fenomen legat de creșterea postoperatorie a concentrației $\alpha 1$ -glicoproteinei acide. Variațiile concentrației fracției libere, cea care este farmacologic activă, au fost mult mai mici decât cele ale concentrației plasmatic totale.

Eliminare

Deoarece Ropivacaină are o rată de excreție hepatică medie spre mică, viteza de eliminare a substanței ar trebui să depindă de concentrația plasmatică a fracției libere. O creștere postoperatorie a concentrației de AAG determină scăderea fracției libere datorită legării crescute de proteine, ceea ce duce la scăderea clearance-ului total și, în consecință, la creșterea concentrației plasmatic totale, după cum s-a demonstrat în studiile la copii și adulți. Clearance-ul ropivacainei libere rămâne neschimbat,

fapt demonstrat de stabilitatea concentrației fracției libere în timpul perfuziei postoperatorii. Factorul care determină efectele farmacodinamice și toxicitatea sistemică este concentrația plasmatică a fracțiunii libere.

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

Ropivacaină este metabolizată în proporție mare, în special prin hidroxilare aromatică. După administrarea intravenoasă, 86% din doză este excretată în urină, din care doar 1% este nemodificată. Principalul metabolit este 3-hidroxi-Ropivacaină, din care aproximativ 37% este excretată în urină, predominant sub formă conjugată. Excreția urinară de 4-hidroxi-ropivacaină, metabolit N-dealchilat (PPX) și metabolit 4-hidroxi-dealchilat reprezintă 1 - 3%. 3-hidroxi Ropivacaină conjugată și neconjugată au concentrații abia detectabile în plasmă.

Un comportament similar al metaboliților a fost constatat și la copii cu vârsta peste un an.

Insuficiența renală are un efect limitat sau nu are influență asupra farmacocineticii Ropivacainei. Clearance-ul renal de PPX este semnificativ corelat cu clearance-ul creatininei. O lipsă de corelare între expunerea totală, exprimată ca ASC, cu clearance-ul creatininei indică faptul că clearance-ul total al PPX include o eliminare non-renală, în plus față de excreție renală. Unii pacienți cu insuficiență renală pot prezenta o expunere crescută la PPX, care are ca rezultat un clearance non-renal redus. Datorită toxicității la nivel SNC reduse a PPX, comparativ cu Ropivacaină, consecințele clinice sunt considerate neglijabile în cazul tratamentului pe termen scurt. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă nu au fost incluși în studii.

Copii și adolescenți

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

Clearance-ul fracțiunii libere de ropivacaină (Cl_u) la subiecți cu vârsta peste 6 luni a ajuns la valori situate în limitele corespunzătoare celor observate la adult. Valorile clearance-ului total al Ropivacainei (Cl) prezentate în tabelul de mai jos nu sunt influențate de creșterea postoperatorie a concentrației AAG.

Tabel 5 : Valori estimative ale parametrilor farmacocinetici obținuți la grupul de copii și adolescenți din studiul farmacocinetic

Grup de vârstă	Greutate corporală ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	Cl ^d	$t_{1/2}$ ^e	$t_{1/2ppx}$ ^f
	kg	(l/oră/kg)	(l/kg)	(l/oră/kg)	(ore)	(ore)
Nou născuți	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 lună	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 luni	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5

1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ani	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ani	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Greutatea corporala medie pentru vârsta respectivă din baza de date OMS.

^b Clearance ropivacaină liberă

^c Volum de distribuție a fracțiunii libere de ropivacaină.

^d Clearance total ropivacaină.

^e Timp de înjumătățire final pentru ropivacaină.

^f Timp de înjumătățire final PPX .

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

Tabel 6 : Media simulată și limitele valorilor observate ale Cu_{max} ale fracțiunii libere, după anestezie caudală unică

Grupa de varstă	Doza (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (ore)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 luni	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 luni	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (m=18)
6-12 luni	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 ani	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentrația plasmatică maximă a fracțiunii libere

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

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

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

Simulările privind suma concentrațiilor plasmatiche de ropivacaină nelegată și PPX, pe baza parametrilor FC și a variabilității acestora în analiza populației, indică faptul că, pentru un singur bloc caudal, doza recomandată trebuie crescută cu un factor de 2,7 în grupul cu vârsta cea mai mică și cu un factor de 7,4 în grupul cu vârsta de la 1 la 10 ani, pentru ca limita superioară a intervalului de încredere de 90% să atingă pragul de toxicitate sistemică. Factorii corespunzători pentru perfuzia epidurală continuă sunt 1,8 și, respectiv, 3,8.

Simulările privind suma concentrațiilor plasmatiche de ropivacaină nelegată și PPX, pe baza parametrilor FK și a variabilității acestora în analiza populației, indică faptul că pentru sugarii și copiii cu vârsta între 1 și 12 ani la care se administrează periferic (ilioinghinal) doza unică de 3 mg / kg pentru anestezia caudală, concentrația plasmatică maximă mediană de ropivacaină nelegată, atinsă după 0,8 ore, este de 0,0347 mg / l, reprezentând o zecime din pragul de toxicitate (0,34 mg / l). Intervalul superior de

încredere de 90% pentru concentrația plasmatică maximă de ropivacaină nelegată este de 0,074 mg / l, reprezentând o cincime din pragul de toxicitate. În mod similar, pentru blocul periferic continuu (0,6 mg ropivacaină / kg timp de 72 de ore), precedat de un bloc nervos periferic cu doza unică de 3 mg / kg, concentrația plasmatică maximă mediană de ropivacaină nelegată este de 0,053 mg / l. Intervalul de încredere de 90% pentru concentrația plasmatică maximă de ropivacaină nelegată este de 0,088 mg / l, reprezentând un sfert din pragul de toxicitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Perioada de valabilitate după deschidere:

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare și condițiile anterioare administrării sunt responsabilitatea utilizatorului. Pentru utilizare în asociere, vezi pct.6.6

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită cerințe speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungi transparente din poliiolefină, prevăzute cu două tuburi- un port de răsucire din poliiolefină și unul de injecție din policarbonat. Fiecare pungă este sigilată într-o folie protectoare .

Cutii cu 5, 10 și 20 pungi

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se utiliza imediat după deschiderea foliei protectoare.

Soluția perfuzabilă de Ropivacaină Infomed 2mg/ml este compatibilă din punct de vedere fizico-chimic cu următoarele medicamente:

Concentrația de ropivacaină: 1-2 mg/ml	
Medicament asociat	Concentrație*
Citrat de fentanil	1,0 – 10,0 micrograme/ml
Citrat de sufentanil	0,4 – 4,0 micrograme/ml
Sulfat de morfină	20,0 – 100,0 micrograme/ml
Clorhidrat de clonidină	5,0 – 50,0 micrograme/ml

* Intervalele de concentrație prezentate în tabelul de mai sus sunt mai mari decât cele utilizate în practica clinică. Perfuzarea epidurală a asocierilor de ropivacaină / citrat de sufentanil, ropivacaină / sulfat de morfină și ropivacaină / clorhidrat de clonidină nu au fost evaluate în studii clinice.

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată doar dacă este limpede, practic lipsită de particule și ambalajul trebuie să fie intact.

Amestecurile sunt stabile din punct de vedere fizico-chimic pentru o perioadă de 72 de ore, la temperaturi de 20° C până la 30° C.

Din punct de vedere microbiologic, amestecurile trebuie să fie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului .

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Infomed Fluids Srl
Bulevard Theodor Pallady
NR. 50, Sector 3
București, 032266
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13645/2021/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023