

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju:

1 ml otopine za injekciju sadrži 7,5 mg ropivakainklorida.

1 ampula od 10 ml sadrži 75 mg ropivakainklorida.

1 ampula od 20 ml sadrži 150 mg ropivakainklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ml sadrži 3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju

Otopina za injekciju.

Sterilna, bistra, bezbojna, izotonična vodena otopina s pH između 4,0-6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju indiciran je u odraslih i adolescenata iznad 12 godina:

Kirurška anestezija

- epiduralna anestezija zbog operacije, uključujući carski rez

- blokada velikih živaca

- površinska anestezija

Ropivacaine Molteni 2 mg/ml otopina za infuziju indiciran je u odraslih i adolescenata iznad 12 godina:

- kontinuirana epiduralna infuzija ili intermitentna primjena u bolusu zbog poslijeoperacijskih ili porođajnih bolova

- površinska anestezija

- kontinuirana blokada perifernog živca putem kontinuirane infuzije ili intermitentne primjene injekcijom u bolusu, npr. za uklanjanje poslijeoperacijske boli

U dojenčadi iznad 1 godine i djece do i uključujući 12 godina (tijekom i poslije operacije):

- jednokratna i kontinuirana blokada perifernog živca

U novorođenčadi, dojenčadi i djece do i uključujući 12 godina (tijekom i poslije operacije):

Zbrinjavanje akutne boli u pedijatriji (tijekom i poslije operacije)

- kaudalna epiduralna blokada
- kontinuirana epiduralna infuzija

4.2. Doziranje i način primjene

Ropivakainklorid se smije primjenjivati samo uz nadzor ili osobno od strane kliničara s iskustvom u regionalnoj anesteziji.

Doziranje

ODRASLI I ADOLESCENTI STARIJI OD 12 GODINA

Sljedeća tablica može poslužiti kao vodič u određivanju doza za češće korištene blokade. Primjenjuje se najniža potrebna doza koja izaziva učinkovitu blokadu. U određivanju doze važnu ulogu imaju iskustvo kliničara i poznavanje fizičkog statusa bolesnika.

Tablica 1	Odrasli i adolescenti iznad 12 godina				
	Koncentracija mg/ml	Volumen ml	Doza (§) mg	Početak min	Trajanje sat
KIRURŠKA ANESTEZIJA					
Lumbalna epiduralna primjena					
Kirurški zahvat	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
Carski rez	7,5	15-20	113-150 ⁽¹⁾	10-20	3-5
Torakalna epiduralna primjena					
Da bi se uspostavila blokada za poslijeoperacijsko uklanjanje boli	7,5	5-15 (ovisno o razini primjene injekcije)	38-113	10-20	n/p ⁽²⁾
Blokada velikih živaca*					
Blokada brahijalnog plexusa	7,5	30-40	225-300 ⁽³⁾	10-25	6-10
Površinska anestezija (npr., blokada manjih živaca i infiltracija)					
	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI					
Lumbalna epiduralna primjena					
U bolusu	2	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Ponovljene injekcije (održavanje) (npr., uklanjanje porođajnih bolova)	2	10-15 (minimalni interval od 30 minuta)	20-30		
Kontinuirana infuzija npr., porođajni bolovi	2	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/p	n/p
Zbrinjavanje poslijeoperacijske boli	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Torakalna epiduralna primjena					
Kontinuirana infuzija (zbrinjavanje poslijeoperacijske boli)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Površinska anestezija (npr., blokade manjih živaca i infiltracija)					
	2	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blokada perifernog živca (femoralna ili interskalenska blokada)					

Kontinuirana infuzija ili intermitentne injekcije (npr., zbrinjavanje poslijeoperacijske boli)	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/p	n/p
--	---	-----------	------------	-----	-----

- (§) Doze u tablici odnose se na ropivakainklorid. Te se doze smatraju neophodnima za uspješnu blokadu i trebale bi služiti kao smjernice za doziranje u odraslih. Početak i trajanje djelovanja mogu varirati od bolesnika do bolesnika. Vrijednosti u stupcu "Doze" predstavljaju očekivani prosječni raspon potrebne doze ropivakainklorida. Čimbenici koji utječu na pojedinu tehniku blokade i na potrebe pojedinog bolesnika opisani su u standardnim udžbenicima.
- * U vezi s blokadom velikih živaca, može se preporučiti jedino doza potrebna za blokadu brahijalnog plexusa. Za blokadu drugih velikih živaca mogu biti potrebne manje doze. Međutim, trenutno nema iskustva na temelju kojeg bi se mogle preporučiti određene doze za blokadu drugih živaca.
- (1) Doza se mora postupno povećavati, s time da se početna doza od oko 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) daje tijekom 3-5 minuta. Dodatne dvije doze, ukupno 50 mg, se primjenjuju po potrebi.
- (2) n/p = nije primjenjivo
- (3) Doza za blokadu velikih živaca mora se prilagoditi ovisno o mjestu primjene i stanju bolesnika. Interskalenski i supraklavikularni blok brahijalnog plexusa mogu biti povezani s većom učestalošću ozbiljnih nuspojava, bez obzira na primjenu lokalnog anestetika (vidjeti dio 4.4.).

Općenito je u kirurškoj anesteziji (npr. epiduralna primjena) potrebno primijeniti više koncentracije i doze. Za analgeziju (npr. epiduralna primjena za uklanjanje akutne boli) se preporučuju niže koncentracije i doze.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Preporučuje se pažljiva aspiracija prije i tijekom primjene injekcije kako bi se spriječilo intravaskularno ubrizgavanje. Ako se planira primijeniti veća doza, preporučuje se probna doza od 3-5 ml lidokaina s adrenalinom. Nehotična intravaskularna primjena može se prepoznati po privremenom ubrzanju srčanog ritma, a nehotična intratekalna injekcija po znakovima spinalne blokade.

Aspiracija se mora provesti prije i tijekom primjene glavne doze, koja se mora ubrizgavati sporo ili postupno povećavati, brzinom od 25-50 mg/min, pri čemu treba pažljivo nadzirati vitalne funkcije bolesnika i održavati verbalni kontakt. Ako se pojave toksični simptomi, primjena injekcije se mora odmah prekinuti.

Za epiduralnu blokadu kod operacije primijenjene su jednokratne doze ropivakainklorida do 250 mg, koje su se dobro podnosile.

Jednokratna doza od 300 mg primijenjena je za blokadu brahijalnog plexusa u ograničenog broja bolesnika koji su je dobro podnijeli.

Kad se koristi dugotrajna blokada pomoću kontinuirane infuzije ili ponovljene injekcije u bolusu, postoji rizik da se dosegne toksična koncentracija u plazmi ili izazove lokalna ozljeda živca, što se mora uzeti u obzir. Odrasli bolesnici dobro su podnijeli kumulativne doze do 675 mg ropivakaina primijenjene zbog operacije i poslijeoperacijske analgezije tijekom 24 sata, kao i poslije operacijske kontinuirane epiduralne infuzije primijenjene brzinom do 28 mg/sat tijekom 72 sata. U ograničenog broja bolesnika primijenjene su veće doze do 800 mg/dan s relativno malo nuspojava.

Za liječenje poslijeoperacijske boli preporučuje se sljedeća tehnika. Ako se već nije provela prije operacije, epiduralna blokada s ropivakainkloridom 7,5 mg/ml primjenjuje se putem epiduralnog katetera. Analgezija se održava pomoću ropivakainklorid 2 mg/ml otopine za infuziju.

Brzine infuzije od 6-14 ml (12-28 mg) na sat u većini slučajeva omogućuju odgovarajuću analgeziju umjerene do jake poslijeoperacijske boli, uz blagu i neprogresivnu motoričku blokadu. Maksimalno trajanje epiduralnog bloka iznosi 3 dana. Međutim, analgetički učinak mora se pažljivo nadzirati kako bi se kateter mogao ukloniti čim to razina boli dopusti. Uz ovu tehniku opažena je značajno smanjena potreba za opioidima.

U kliničkim ispitivanjima primjenjivala se epiduralna infuzija samog ropivakainklorida 2 mg/ml ili pomiješanog s fentanilom od 1-4 µg/ml za uklanjanje poslijeoperacijske boli tijekom najviše 72 sata. Kombinacija ropivakainklorida i fentanila omogućila je bolje uklanjanje boli, ali je prouzročila opioidne nuspojave. Kombinacija ropivakainklorida s fentanilom ispitivala se samo za ropivakainklorid 2 mg/ml.

Kad se koriste dugotrajnije blokade perifernih živaca, bilo putem kontinuirane infuzije ili ponovnom primjenom injekcije, postoji rizik da se dosegne toksična koncentracija u plazmi i izazove lokalna ozljeda živca, što se mora uzeti u obzir. U kliničkim se ispitivanjima blokada femoralnog živca prije operacije postigla pomoću 300 mg ropivakainklorida 7,5 mg/ml, a interskalenska blokada pomoću 225 mg ropivakainklorida 7,5 mg/ml. Analgezija se potom održavala pomoću ropivakainklorida 2 mg/ml. Brzina infuzije ili ponovljene injekcije od 10-20 mg na sat tijekom 48 sati osigurala je primjerenu analgeziju i dobro se podnosila.

Nema podataka o primjeni koncentracije ropivakainklorida veće od 7,5 mg/ml za carski rez.

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju ne preporučuje se za primjenu u djece mlađe od 12 godina budući da nema podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti ove koncentracije.

PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

Tablica 2 Epiduralna blokada: Pedijatrijski bolesnici od 0 (novorođenčad) do i uključujući 12 godina

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza (§) mg/kg
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI (tijekom i poslije operacije)			
Jednokratna kaudalna epiduralna blokada			
Blokade ispod T12, u djece tjelesne težine do 25 kg	2	1	2
Kontinuirana epiduralna infuzija			
u djece tjelesne težine do 25 kg			
0 DO 6 MJESECI			
Bolus doza ^(a)	2	0,5-1	1-2
Infuzija u trajanju do 72 sata	2	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6 DO 12 MJESECI			
Bolus doza ^(a)	2	0,5-1	1-2
Infuzija u trajanju do 72 sata	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1 DO 12 GODINE			
Bolus doza ^(b)	2	1	2
Infuzija u trajanju do 72 sata	2	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

(§) Doza u tablici odnosi se na ropivakainklorid i treba se koristiti kao smjernica za primjenu u pedijatriji. Moguće su individualne varijacije. U djece povećane tjelesne težine često je potrebno postupno smanjenje doze koja se treba temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini. Volumen otopine za jednokratnu kaudalnu epiduralnu blokadu i volumen epiduralne bolus doze ne smiju biti veći od 25 ml ni u jednog bolesnika. Čimbenici koji utječu na određenu tehniku blokade i potrebe pojedinog bolesnika navedeni su u standardnim udžbenicima.

(a) Doze u donjem dijelu raspona doza preporučuju se za torakalnu epiduralnu blokadu, dok se više doze preporučuju za lumbalnu ili kaudalnu epiduralnu blokadu.

(b) Preporučuje se za lumbalnu epiduralnu blokadu. Dobra je praksa smanjiti bolus dozu za torakalnu epiduralnu analgeziju.

Primjena Ropivacaina 7,5 mg/ml može u djece biti povezana sa sistemskim i centralnim toksičnim učincima. Manje jačine (2 mg/ml) su prikladnije za primjenu u toj populaciji.

Nema podataka o primjeni ropivakaina u nedonoščadi.

Tablica 3 Blokada perifernog živca: Dojenčad i djeca od 1-12 godina

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza (§) mg/kg
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI (tijekom i poslije operacije)			
Jednokratna kaudalna epiduralna blokada	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Jednokratna injekcija za blokadu perifernog živca npr. blokada ili ingvinalnog živca, blokada brahijalnog pleksusa, blokada odjeljka Fascie iliaca (fascia iliaca compartment block)			
Višestruka blokada	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Kontinuirana blokada perifernog živca u djece od 1 do 12 godina	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

Infuzija u trajanju do 72 sata

(§) Doza u tablici odnosi se na ropivakainklorid i treba se koristiti kao smjernica za primjenu u pedijatriji. Moguće su individualne varijacije. U djece povećane tjelesne težine često je potrebno postupno smanjenje doze koja se treba temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini. Čimbenici koji utječu na određenu tehniku blokade i potrebe pojedinog bolesnika navedeni su u standardnim udžbenicima.

Jednokratna injekcija za blokadu perifernog živca (npr. blokada ili ingvinalnog živca, blokada brahijalnog pleksusa) ne smije premašiti 2,5-3,0 mg/kg.

Doze za perifernu blokadu u dojenčadi i djece daje smjernice za primjenu u djece koja ne boluju od teških bolesti. Za djecu koja boluju od teških bolesti preporučuje se primjena znatno konzervativnijih doza i pomni nadzor.

Način primjene

Za perineuralnu (oko živca) i epiduralnu primjenu.

Preporučuje se oprezna aspiracija prije i tijekom davanja injekcije kako bi se spriječilo intravaskularno ubrizgavanje. Za vrijeme primjene injekcije potreban je strog nadzor vitalnih funkcija bolesnika. Ako se pojave toksični simptomi, ubrizgavanje se mora odmah prekinuti.

Jedna kaudalna epiduralna injekcija ropivakainklorida 2 mg/ml izazvat će primjerenu poslijeoperacijsku analgeziju ispod razine T12 u većine bolesnika kad se primijeni doza od 2 mg/kg u volumenu od 1 ml/kg. Volumen kaudalne epiduralne injekcije može se prilagoditi kako bi se postigla različita raspodjela senzoričke blokade, kao što se preporučuje u standardnim udžbenicima. Doze do 3 mg/kg ropivakaina u koncentraciji od 3 mg/ml ispitivale su se u djece starije od 4 godine. Međutim, ta je koncentracija povezana s povećanom incidencijom motoričke blokade.

Preporučuje se frakcionirana primjena izračunate doze lokalnog anestetika, bez obzira na put primjene.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili druge lokalne anestetike iz amidne skupine.
- Opće kontraindikacije za epiduralnu anesteziju moraju se uzeti u obzir, bez obzira na to koji se lokalni anestetik primjenjuje.
- Intravenska regionalna anestezija.
- Opstetrička paracervikalna anestezija.
- Hipovolemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Postupci regionalne anestezije uvijek se moraju provoditi u primjereno opremljenom prostoru i u prisutnosti stručnog osoblja. Potrebno je imati brz pristup opremi i lijekovima za nadzor bolesnika i hitnu reanimaciju. Bolesnici koji primaju velike blokade moraju biti optimalnog zdravstvenog stanja i imati uvedenu intravensku liniju prije postupka blokade.

Kliničar koji provodi blokadu mora poduzeti potrebne mjere opreza da bi se izbjeglo intravaskularno ubrizgavanje anestetika (vidjeti dio 4.2.) i biti odgovarajuće obučeni i upoznat s dijagnostikom i liječenjem nuspojava, sistemske toksičnosti i drugih komplikacija (vidjeti dio 4.8. i dio 4.9.), kao što je nehotična subarahnoidalna injekcija koja može proizvesti jaku spinalnu blokadu s apnejom i hipotenzijom. Konvulzije se najčešće javljaju nakon blokade brahijalnog pleksusa i epiduralne blokade. Najvjerojatnije je to rezultat slučajne intravaskularne injekcije ili prebrze apsorpcije s mjesta primjene injekcije.

Potreban je oprez kako bi se spriječila primjena injekcije u području upale.

Kardiovaskularna

Bolesnici koji primaju antiaritmike skupine III (npr., amiodaron) moraju biti pod strogim nadzorom i EKG kontrolom, zbog mogućih aditivnih učinaka na srce.

Rijetko su prijavljeni slučajevi srčanog zastoja tijekom korištenja ropivakaina za epiduralnu anesteziju ili blokadu perifernih živaca, osobito nakon nehotične slučajne intravaskularne primjene u starijih bolesnika i u bolesnika s postojećom srčanom bolešću. U nekim slučajevima je bila otežana reanimacija. U slučaju srčanog zastoja, može biti potrebna dugotrajna reanimacija kako bi se povećala mogućnost uspješnog ishoda.

Blokade glave i vrata

Određeni postupci lokalne anestezije, primjerice, u području glave i vrata, mogu biti povezani s povećanom učestalošću ozbiljnih nuspojava, bez obzira na to koji se lokalni anestetik primjenjuje.

Blokade velikih perifernih živaca

Pri blokadi velikih perifernih živaca moguća je primjena velikog volumena lokalnog anestetika u dobro prokrvljena područja, često u blizini velikih krvnih žila gdje postoji povećan rizik od intravaskularnog ubrizgavanja i/ili brze sistemske apsorpcije, što može dovesti do visokih koncentracija u plazmi.

Preosjetljivost

Potrebno je uzeti u obzir mogućnost križne preosjetljivosti s drugim lokalnim anestheticima iz skupine amida.

Hipovolemija

U bolesnika s hipovolemijom bilo koje etiologije može se iznenada razviti teška hipotenzija tijekom epiduralne anestezije, bez obzira na to koji se lokalni anestetik primjenjuje.

Bolesnici lošeg općeg stanja

Bolesnici lošeg općeg stanja zbog uznapredovale dobi ili drugih kompromitirajućih čimbenika, kao što su djelomični ili potpuni atrioventrikularni blok, uznapredovala bolest jetre ili teški poremećaj funkcije bubrega, zahtijevaju posebnu pozornost, premda je regionalna anestezija često indicirana u takvih bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre i bubrega

Ropivakain se metabolizira u jetri pa se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom bolešću jetre. Ponovljene doze mogu se smanjiti zbog produljene eliminacije. Normalno nema potrebe modificirati dozu u

bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kad se primjenjuje jednokratno ili zbog kratkotrajnog liječenja. Acidoza i smanjena koncentracija proteina plazme, kakva se često vidi u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, može povećati rizik od sistemske toksičnosti.

Akutna porfirija

Ropivakain otopina za injekciju i infuziju može biti porfirinogena i treba se propisivati bolesnicima s akutnom porfirijom samo kada nije dostupan drugi sigurniji lijek. Odgovarajuće mjere opreza treba uzeti u obzir u osjetljivih bolesnika, prema standardnim udžbenicima i/ili u dogovoru sa stručnjacima za ovo područje bolesti.

Hondroliza

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi hondrolize u bolesnika koji su primali postoperativnu unutarzglobnu kontinuiranu infuziju lokalnih anestetika, uključujući ropivakain. Rameni zglobovi su uključeni u većinu prijavljenih slučajeva hondrolize. Unutarzglobna kontinuirana infuzija nije odobrena indikacija za ropivakain te ju treba izbjegavati obzirom da nije utvrđena djelotvornost i sigurnost.

Pomoćne tvari sa prepoznatljivim djelovanjem/učinkom

Ovaj lijek sadrži 3 mg natrija po jednom mililitru, što se mora uzeti u obzir u bolesnika na dijete s ograničenim unosom natrija.

Produljena primjena

Produljena primjena ropivakaina mora se izbjegavati u bolesnika koji se istovremeno liječe jakim inhibitorima CYP1A2, poput fluvoksamina i enoksacina, vidjeti dio 4.5.

Pedijatrijski bolesnici

Posebna je pozornost potrebna u novorođenčadi zbog nezrelosti metaboličkih putova. Veće varijacije u koncentraciji ropivakaina u plazmi novorođenčadi kakve su opažene u kliničkim ispitivanjima upozoravaju na povećan rizik od sistemske toksičnosti, osobito u slučaju kontinuirane epiduralne infuzije. Preporučene doze u novorođenčadi temelje se na ograničenim kliničkim podacima. Kada se ropivakain primjenjuje u novorođenčadi, potrebno je redovito nadzirati bolesnike zbog moguće sustavne toksičnosti (npr., znakovi toksičnosti za središnji živčani sustav, EKG, SpO₂) i lokalne neurotoksičnosti (npr., produljeni oporavak). S nadzorom treba nastaviti i nakon prestanka infuzije, zbog spore eliminacije u novorođenčadi.

- Sigurnost i djelotvornost ropivakaina 7,5 mg/ml primijenjenog u djece do i uključujući 12 godina nije utvrđena.
- Sigurnost i djelotvornost ropivakaina 2 mg/ml primijenjenog za površinsku analgeziju u djece do i uključujući 12 godina nije utvrđena.
- Sigurnost i djelotvornost ropivakaina 2 mg/ml primijenjenog za blokadu perifernog živca u djece do i uključujući 1 godinu nije utvrđena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ropivakain se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju druge lokalne anestetike ili lijekove koji imaju sličnu strukturu amidskom tipu lokalnih anestetika, npr., određene antiaritmike poput lidokaina i meksiletina, budući može nastati sustavna toksičnost zbog aditivnih učinaka. Prilikom istovremene primjene ropivakaina i općih anestetika ili opioida može doći do međusobnog pojačanja (štetnih) učinaka tih lijekova. Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s ropivakainom i antiaritmičkim lijekovima skupine III (npr., amiodaronom), ali savjetuje se oprez (vidjeti također dio 4.4.).

Citokrom P450 (CYP) 1A2 sudjeluje u stvaranju glavnog metabolita 3-hidroksi ropivakaina. *In vivo* je klirens ropivakaina iz plazme bio smanjen i do 77% tijekom istovremene primjene fluvoksamina, selektivnog i jakog inhibitora CYP1A2. Kad se tako jaki inhibitori CYP1A2, poput fluvoksamina i enoksacina, daju istovremeno tijekom produljene primjene ropivakaina, može nastupiti interakcija s ropivakainom. Produljena primjena ropivakaina mora se izbjegavati u bolesnika koji se istovremeno liječe jakim CYP1A2 inhibitorima, vidjeti također dio 4.4.

In vivo je klirens ropivakaina iz plazme bio smanjen za 15% kad se istovremeno primjenjivao ketokonazol, selektivni i jaki inhibitor CYP3A4. Međutim, inhibicija tog izoenzima najvjerojatnije nema nikakvu kliničku važnost.

Ropivakain se *in vitro* ponaša kao kompetitivni inhibitor CYP2D6, ali čini se da pri klinički dosegnutim koncentracijama u plazmi nema inhibicijski učinak na taj izoenzim.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Osim za epiduralnu primjenu u opstetričke svrhe, nema odgovarajućih podataka o uporabi ropivakaina u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Nema dostupnih podataka o izlučivanju ropivakaina u majčino mlijeko.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ovisno o dozi, lokalni anestetici mogu blago utjecati na mentalne funkcije i koordinaciju, čak i kad nema očitih toksičnih učinaka na središnji živčani sustav, i privremeno narušiti motoričke sposobnosti i budnost.

4.8. Nuspojave

Opće

Profil nuspojava ropivakaina sličan je profilu lokalnih anestetika dugog djelovanja iz skupine amida. Nuspojave se moraju razlikovati od fizioloških posljedica same blokade živca, kao što je sniženje krvnog tlaka i bradikardija tijekom spinalne/epiduralne blokade.

Tablica 4

Tablica nuspojava

Učestalost nuspojava u dijelu 4.8. opisuje se prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Manje često	Tjeskoba

<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često Manje često	Parestezija, omaglica, glavobolja Simptomi toksičnosti SŽS (konvulzije, grand mal, epileptički napadaji, ošamućenost, perioralna parestezija, obamrlost jezika, hiperakuzija, tinitus, poremećaji vida, disartrija, titranje mišića, tremor)*, hipoestezija
<i>Srčani poremećaji</i>	Često Rijetko	Bradikardija, tahikardija Srčani zastoj, srčane aritmije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Vrlo često Često Manje često	Hipotenzija ^(a) Hipertenzija Sinkope
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Manje često	Dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često Često	Mučnina Povraćanje ^(b)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	Urinarna retencija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često Manje često Rijetko	Povišena temperatura, rigor, križobolja Hipotermija Alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije, anafilaktički šok, angioneurotski edem i urtikarija)

(a) Hipotenzija je manje česta u djece (> 1/100).

(b) Povraćanje je češće u djece (> 1/10).

* Ovi simptomi obično nastaju zbog nehotične intravaskularne injekcije, predoziranja ili prebrze apsorpcije, vidjeti dio 4.9.

Nuspojave prema klasifikaciji

Neurološke komplikacije

Neuropatija i poremećaji funkcije kralježničke moždine (npr., sindrom prednje spinalne arterije, arahnoiditis, cauda equina), koji u rijetkim slučajevima mogu imati trajne posljedice, povezuju se s regionalnom anestezijom neovisno o vrsti lokalnog anestetika.

Potpuna spinalna blokada

Ako se epiduralna doza nehotično primijeni intratekalno, može nastupiti potpuna spinalna blokada.

Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične reakcije prvenstveno zahvaćaju središnji živčani sustav (SŽS) i kardiovaskularni sustav (KVS). Takve su reakcije prouzročene visokom koncentracijom lokalnog anestetika u krvi, koja može

nastati zbog (slučajnog) intravaskularnog ubrizgavanja, predoziranja ili u iznimnim slučajevima, prebrze apsorpcije iz dobro prokrvljenih područja, vidjeti također dio 4.4. Reakcije središnjeg živčanog sustava slične su za sve lokalne anestetike iz skupine amida, dok srčane reakcije više ovise o količini i vrsti djelatne tvari.

Toksičnost za središnji živčani sustav

U slučaju toksičnosti za središnji živčani sustav, simptomi i znakovi se postupno javljaju i pogoršavaju. U početku se javljaju simptomi kao što su poremećaj vida ili sluha, perioralna utrnulost, omaglica, ošamućenost, trnci i parestezija. Disartrija, ukočenost i trzanje mišića su ozbiljniji znakovi i mogu prethoditi nastupu generaliziranih konvulzija. Ti se znakovi ne smiju zamijeniti za neurotično ponašanje. Mogu uslijediti nesvjestica i konvulzije tipa grand mal, koje mogu trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Za vrijeme konvulzija naglo se razvijaju hipoksija i hiperkarbija zbog povećane mišićne aktivnosti i ometanja disanja. U težim slučajevima može nastupiti i apneja. Respiratorna i metabolička acidoza pojačavaju i produljuju toksične učinke lokalnih anestetika.

Oporavak slijedi nakon preraspodjele lokalnog anestetika iz središnjeg živčanog sustava, njegove razgradnje i izlučivanja iz organizma. Oporavak može biti brz, osim u slučaju ako su ubrizgane velike količine djelatne tvari.

Toksičnost za kardiovaskularni sustav

U težim situacijama nastupa kardiovaskularna toksičnost. Hipotenzija, bradikardija, aritmija, pa čak i srčani zastoj mogu nastupiti kao rezultat visokih sistemskih koncentracija lokalnih anestetika. U dobrovoljaca je intravenska infuzija ropivakaina izazvala znakove depresije provodnog sustava i kontraktilnosti srca. Kardiovaskularnim toksičnim učincima općenito prethode znakovi toksičnih učinaka na središnji živčani sustav, osim u slučaju kad bolesnik prima opći anestetik ili je pod utjecajem jakog sedativa, poput benzodiazepina ili barbiturata.

Rane znakove toksičnosti lokalnog anestetika može biti teško zamijetiti u djece, budući da ih oni možda neće moći verbalno iskazati. Vidjeti također dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je učestalost, tip i težina nuspojava u djece ista kao i u odraslih osim hipotenzije, koja je rjeđa u djece (< 1 od 10) i povraćanja koje je češće u djece (> 1 od 10).

Rane znakove toksičnosti lokalnog anestetika može biti teško zamijetiti u djece, budući da ih oni možda neće moći verbalno iskazati (vidjeti također dio 4.4.).

Liječenje akutne sistemske toksičnosti

Vidjeti dio 4.9.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajna intravaskularna injekcija lokalnih anestetika može neposredno prouzročiti (u roku od nekoliko sekundi do par minuta) sistemske toksične reakcije. U slučaju predoziranja, vršna koncentracija u plazmi ne mora se obavezno postići tijekom prvog ili drugog sata, jer ovisi o mjestu davanja injekcije, pa pojava znakova toksičnosti može biti odgođena (vidjeti dio 4.8.).

Liječenje

Ako se pojave znakovi akutne sistemske toksičnosti, primjena injekcije lokalnog anestetika se mora odmah prekinuti, a simptomi SŽS (konvulzije, depresija SŽS) odgovarajuće liječiti prikladnom podrškom dišnih putova/dišnog sustava i primjenom antikonvulziva.

U slučaju cirkulatornog aresta, odmah se mora primijeniti kardiopulmonarna reanimacija. Optimalna oksigenacija i ventilacija te cirkulacijska podrška, kao i liječenje acidoze, od vitalne su važnosti.

Ako je nastupila kardiovaskularna depresija (hipotenzija, bradikardija), treba uzeti u obzir liječenje odgovarajućim intravenskim otopinama, vazopresorom i/ili inotropnim lijekovima. U djece se primjenjuju doze prikladne dobi i tjelesnoj težini.

U slučaju srčanog zastoja, dugotrajna reanimacija može dovesti do uspješnog ishoda.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lokalni anestetici, Amidi; ATK oznaka: N01B B09

Farmakodinamički učinci

Ropivakain je lokalni anestetik dugog djelovanja iz skupine amida s anestetičkim i analgetskim djelovanjem. U visokim dozama ropivakain izaziva kiruršku anesteziju, dok pri nižim dozama dovodi do senzoričke blokade s ograničenom i neprogresivnom motoričkom blokadom.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja je reverzibilno smanjenje propusnosti membrane živčanog vlakna za ione natrija, zbog čega se brzina depolarizacije smanjuje, a prag podražljivosti povišuje. Posljedica toga je lokalna blokada živčanih impulsa.

Najizrazitije obilježje ropivakaina je dugotrajno djelovanje. Početak i trajanje lokalnog anestetičkog djelovanja ovise o mjestu primjene i dozi, ali ne i o prisutnosti vazokonstriktora (npr., adrenalina). Za detalje o početku i trajanju djelovanja ropivakaina, vidjeti Tablicu 1 doziranja i Način primjene.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Zdravi ispitanici koji su primili ropivakain intravenskom infuzijom dobro su ga podnijeli u nižim dozama, dok su se pri maksimalnoj podnošljivoj dozi javili očekivani simptomi središnjeg živčanog sustava. Kliničko iskustvo pokazuje da ova djelatna tvar ima dobru granicu sigurnosti kad se koristi na odgovarajući način u preporučenim dozama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ropivakain ima kiralno središte i dolazi u obliku čistog S(-)-enantiomera. Visoko je topljiv u lipidima. Svi metaboliti ropivakaina imaju lokalno anestetičko djelovanje, ali puno slabije i kratkotrajnije od ropivakaina.

Linearnost/nelinearnost

Koncentracije ropivakaina u plazmi ovise o dozi, putu primjene i prokrvljenosti mjesta u koje se daje injekcija. Ropivakain ima linearnu kinetiku pa je maksimalna koncentracija (C_{max}) ropivakaina proporcionalna dozi.

Apsorpcija

Ropivakain se potpuno apsorbira iz epiduralnog prostora prema bifazičnom obrascu. U odraslih poluživot prve faze iznosi 14 minuta, a druge 4 sata. Čimbenik koji ograničava brzinu eliminacije ropivakaina je njegova spora apsorpcija, što objašnjava zašto je poluvrijeme eliminacije dulje nakon epiduralne nego nakon intravenske primjene. Ropivakain u djece također pokazuje bifazičnu apsorpciju iz kaudalnog epiduralnog prostora.

Distribucija

Ukupni klirens ropivakaina iz plazme prosječno iznosi 440 ml/min, a bubrežni klirens 1 ml/min. Volumen raspodjele pri ravnotežnoj koncentraciji iznosi 47 litara, a poluvrijeme eliminacije nakon intravenske primjene 1,8 sati. Srednji omjer uklanjanja ropivakaina u jetri iznosi oko 0,4. Ropivakain se uglavnom veže za α_1 -kiselog glikoprotein u plazmi, dok 6% ostaje nevezano.

Povećanje ukupne koncentracije u plazmi opaženo tijekom kontinuirane epiduralne i interskalenske infuzije povezano je s poslijeoperacijskim povećanjem α_1 -kiselog glikoproteina.

Kolebanja u koncentraciji nevezanog, tj. farmakološki djelatnog, ropivakaina puno su manja nego kolebanja ukupne koncentracije u plazmi.

Budući da ropivakain ima umjereni do niski omjer uklanjanja u jetri, brzina eliminacije trebala bi ovisiti o koncentraciji slobodnog ropivakaina u plazmi. Poslijeoperacijsko povećanje razine α_1 -kiselog glikoproteina (AAG) smanjit će udio slobodnog ropivakaina zbog njegovog povećanog vezanja za proteine, pa će se smanjiti ukupni klirens i tako povećati ukupna koncentracija u plazmi, što su pokazala i ispitivanja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Klirens slobodnog ropivakaina ostaje nepromijenjen, što se vidi po stabilnoj koncentraciji slobodnog ropivakaina tijekom poslijeoperacijske infuzije. Upravo je koncentracija slobodnog ropivakaina u plazmi povezana sa sistemskim farmakodinamičkim djelovanjem i toksičnim učincima.

Ropivakain lako prolazi placentu, pa se ravnotežna koncentracija slobodnog ropivakaina postiže brzo. Budući da je stupanj vezanja ropivakaina za proteine plazme kod fetusa manji nego u majke, njegova je ukupna koncentracija u plazmi fetusa manja nego u plazmi majke.

Biotransformacija

Ropivakain se opsežno metabolizira, uglavnom aromatskom hidrosilacijom. Ukupno 86% doze izluči se u mokraći nakon intravenske primjene od čega se samo 1% odnosi na neizmijenjenu djelatnu tvar. Glavni metabolit je 3-hidroksi-ropivakain, kojeg se oko 37% izluči u mokraću, uglavnom u konjugiranom obliku. Na izlučivanje 4-hidroksi-ropivakaina, N-dealkiliranog (PPX) i 4-hidroksi dealkiliranog metabolita u mokraći otpada 1-3%. Konjugirani i nekonjugirani 3-hidroksi-ropivakain prisutan je u plazmi u jedva mjerljivim koncentracijama.

Slični udjeli metabolita pronađeni su u djece starije od jedne godine.

Oslabljena funkcija bubrega ima mali ili gotovo nikakav utjecaj na farmakokinetiku ropivakaina.

Eliminacija

Bubrežni klirens N-dealkiliranog metabolita je značajno povezan s klirensom kreatinina. Nedostatak povezanosti između ukupne izloženosti N-dealkiliranom metabolitu, izraženo kao područje ispod krivulje (AUC), i klirensa kreatinina pokazuje da ukupni klirens N-dealkiliranog metabolita osim bubrežnog izlučivanja, uključuje i neubrežnu eliminaciju. Pojedini bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega mogu pokazivati povećanu izloženost N-dealkiliranom metabolitu, što je posljedica niskog neubrežnog klirensa.

Zbog smanjene toksičnosti N-dealkiliranog metabolita na središnji živčani sustav, u odnosu na ropivakain, kliničke posljedice u kratkotrajnom liječenju smatraju se zanemarivim. Ispitivanje nije uključivalo bolesnike u krajnjem stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi.

Nema dokaza racemizacije ropivakaina *in vivo*.

Pedijatrija

Farmakokinetika ropivakaina opisana je u farmakokinetičkoj populacijskoj (PK) analizi objedinjenih podataka za 192 djece u dobi od 0 do 12 godina.

Klirens slobodnog ropivakaina i 2',6'-pipekoloksilidida (PPX) i volumen raspodjele slobodnog ropivakaina ovise o tjelesnoj težini i o dobi bolesnika, dok nakon sazrijevanja jetrenih funkcija ovise uglavnom o tjelesnoj težini. Čini se da je dozrijevanje klirensa slobodnog ropivakaina gotovo do treće godine života, PPX-a do kraja prve godine života, a volumena raspodjele slobodnog ropivakaina do druge godine života. Volumen raspodjele slobodnog PPX ovisi samo o tjelesnoj težini. Budući da PPX ima dulje poluvrijeme eliminacije i niži klirens, tijekom epiduralne infuzije može doći do njegovog nakupljanja.

Klirens slobodnog ropivakaina (Cl_u) u dobnim skupinama iznad 6 mjeseci postiže vrijednosti koje se nalaze unutar raspona vrijednosti klirensa u odraslih. Na klirens ukupnog ropivakaina (CL) prikazanog u Tablici 5 ne utječe poslijeoperacijsko povećanje $\alpha 1$ -kiselog glikoproteina (AAG).

Tablica 5 Približne vrijednosti farmakokinetičkih parametara izvedene iz farmakokinetičke populacijske (PK) analize objedinjenih podataka za pedijatrijsku populaciju

Dobna skupina	TT^a	Cl_u^b	V_u^c	CL^d	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2ppx}^f$
	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Novorođenčad	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mjesec	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mjeseci	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 godina	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 godine	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 godina	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

a Srednja tjelesna težina za odgovarajuću dob iz baze podataka Svjetske zdravstvene organizacije

b Klirens slobodnog ropivakaina

c Volumen raspodjele slobodnog ropivakaina

d Klirens ukupnog ropivakaina

e Krajnji poluživot ropivakaina

f Krajnji poluživot PPX-a

Simulirana prosječna maksimalna koncentracija slobodnog ropivakaina u plazmi ($C_{u_{max}}$) nakon jednokratne kaudalne blokade znala je biti viša u novorođenčadi, dok se omjer vremena $C_{u_{max}}$ (t_{max}) smanjivao s povećanjem dobi (Tablica 6). Simulirane prosječne koncentracije slobodnog ropivakaina u plazmi na kraju kontinuirane epiduralne infuzije u trajanju od 72 sata, pri preporučenoj brzini primjene, također su pokazale više vrijednosti u novorođenčadi nego u dojenčadi i djece. Vidjeti također dio 4.4.

Tablica 6 Simulirani prosječni i opaženi raspon Cu_{max} nakon jednokratne kaudalne blokade

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

a Maksimalna koncentracija slobodnog ropivakaina u plazmi

b Vrijeme do maksimalne koncentracije slobodnog ropivakaina u plazmi

c Opažena i prema dozi normalizirana maksimalna koncentracija slobodnog ropivakaina u plazmi

U ispitanika u dobi od 6 mjeseci, što je prijelomna točka kada se mijenja preporučena brzina doziranja u kontinuiranoj epiduralnoj infuziji, klirens slobodnog ropivakaina postigao je 34% i slobodnog PPX 71% vrijednosti starije djece i odraslih. Sistemska izloženost veća je u novorođenčadi, kao i u dojenčadi u dobi između 1 i 6 mjeseci, nego u starije djece, što je povezano s nezrelošću njihovih jetrenih funkcija. Međutim, taj se klirens može djelomično kompenzirati 50% manjom brzinom doze u kontinuiranoj infuziji u novorođenčadi mlađe od 6 mjeseci.

Simulacije sa zbrojem koncentracija slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi na temelju farmakokinetičkih (PK) parametara i njihove varijance u populacijskoj analizi ukazuju da se za jednokratnu kaudalnu blokadu preporučena doza mora povećati 2,7 puta u najmlađe skupine, a 7,4 puta u dobne skupine od 1-10 godina života, da bi gornja granica 90%-tnog raspona pouzdanosti dosegla prag sistemske toksičnosti. Za kontinuiranu epiduralnu infuziju, preporučena doza u te dvije dobne skupine mora biti 1,8 odnosno 3,8 puta veća.

Simulacije sa zbrojem koncentracija slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi na temelju farmakokinetičkih (PK) parametara i njihove varijance u populacijskoj analizi ukazuju da je za dojenčad i djecu u dobi 1-12 godina koji primaju 3 mg/kg za jednokratnu perifernu (ili ingvinalnu) blokadu živca, srednja slobodna vršna koncentracija slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi, dosegnuta nakon 0,8 sati, iznosi 0,0347 mg/l, desetinu od praga toksičnosti. Gornjih 90% intervala pouzdanosti za maksimalnu koncentraciju slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi iznosi 0,074 mg/l, petinu od praga toksičnosti. Slično tome za kontinuiranu perifernu blokadu (0,6 mg ropivakaina /kg tijekom 72 sata) čemu je prethodila jednokratna blokada perifernog živca u dozi 3 mg/ml, srednja vršna koncentracija slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi iznosi 0,053 mg/l. Gornjih 90% intervala pouzdanosti za maksimalnu koncentraciju slobodnog ropivakaina i PPX-a u plazmi iznosi 0,088 mg/l, četvrtinu od praga toksičnosti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti osim onih koji se mogu očekivati na temelju farmakodinamičkog djelovanja visokih doza ropivakaina (npr., znakovi središnjeg živčanog sustava, uključujući konvulzije i kardiotoksičnost).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina 3,6% w/v (E507)
natrijev hidroksid (E524) (za korekciju pH)
voda za injekciju

6.2. Inkompatibilnosti

Ispitivanja provedena s alkaličnim otopinama pokazala su da ropivakain ima slabu topljivost pri pH>7,0, zbog čega može nastupiti precipitacija.

6.3. Rok valjanosti

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju
3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah po otvaranju. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Lijek se ne smije čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2-8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne smije se čuvati u hladnjaku niti zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju
- prozirne polipropilenske ampule od 10 ml u sterilnom plastičnom omotu, 5 ampula u pakiranju
- prozirne polipropilenske ampule od 20 ml u sterilnom plastičnom omotu, 5 ampula u pakiranju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju
Otopina za injekciju ne sadrži konzervanse i namijenjena je za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni dio otopine mora se baciti.
Lijek se prije primjene mora vizualno pregledati: smiju se koristiti samo bistre otopine koje ne sadrže nikakve čestice.
Spremnik se ne smije autoklavirati: ako vanjska strana mora biti sterilna, može se koristiti spremnik iz neotvorenog omota.
Polipropilenske ampule oblikovane su tako da odgovaraju priključku tipa Luer Lock i štrcaljkama s Luer nastavkom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.,
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri,

50018 Scandicci, Firenza,
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-399200017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. srpnja 2011.
Datum posljednje obnove: 24. studeni 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan 2023.