

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ropivakain Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za infuziju sadrži 2 mg ropivakainklorida.
Jedna vrećica od 100 ml sadrži 200 mg ropivakainklorida.
Jedna vrećica od 200 ml sadrži 400 mg ropivakainklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica od 100 ml sadrži 14,8 mmol (ili 340 mg) natrija.
Jedna vrećica od 200 ml sadrži 29,6 mmol (ili 680 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina s pH vrijednošću od 4,0 do 6,0 i osmolalnošću između 255 i 305 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ropivakain Kabi 2 mg/ml otopina za infuziju indicirana je za zbrinjavanje akutne boli

- u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina
 - kontinuirana epiduralna infuzija ili intermitentna bolusna primjena tijekom postoperativne boli ili boli tijekom porođaja
 - blokade polja
 - kontinuirana blokada perifernih živaca putem kontinuirane infuzije ili intermitentnih bolusnih injekcija, npr. postoperativno zbrinjavanje boli
- u dojenčadi u dobi od 1 godine i djece stare do i uključujući 12 godina (intraoperativno i postoperativno) za
 - jednokratnu i kontinuiranu blokadu perifernih živaca
- u novorođenčadi, dojenčadi i djece u dobi do i uključujući 12 godina (intraoperativno i postoperativno) za
 - kaudalnu epiduralnu blokadu
 - kontinuiranu epiduralnu infuziju

4.2 Doziranje i način primjene

Ropivakain Kabi smiju koristiti samo kliničari iskusni u regionalnoj anesteziji ili se smije koristiti pod njihovim nadzorom.

Doziranje

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Sljedeća tablica je vodič za doziranje za češće korištene blokade. Potrebno je koristiti najmanju dozu potrebnu za učinkovitu blokadu. Kod odlučivanja o dozi važno je kliničarevo iskustvo i poznavanje bolesnikova fizičkog stanja.

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml	Doza mg	Minute do početka	Trajanje u satima
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI					
Lumbalna epiduralna primjena					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitentne injekcije (nadopuna) (npr. zbrinjavanje porođajne boli)	2,0	10-15 (minimalni interval 30 minuta)	20-30		
Kontinuirana infuzija npr. porođajna bol	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/p	n/p
Postoperativno zbrinjavanje boli	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Torakalna epiduralna primjena					
Kontinuirana infuzija (postoperativno zbrinjavanje boli)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Blokada polja					
(npr. manje živčane blokade i infiltracija)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Periferna živčana blokada (femoralna ili interskalenska blokada)					
Kontinuirana infuzija ili intermitentne injekcije (npr. postoperativno zbrinjavanje boli)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/p	n/p

Doze u tablici su one koje se smatraju potrebnima da bi se dobila uspješna blokada te ih treba uzeti kao smjernice za primjenu u odraslih. Događaju se individualne varijacije početka i trajanja učinka. Brojke u stupcu „Doza“ odražavaju očekivani potrebni prosječni raspon doza. Potrebno je konzultirati standardne udžbenike za faktore koji utječu i na određene tehnike blokade i na potrebe pojedinačnog bolesnika.

n/p = nije primjenjivo

Način primjene

Preporučuje se pažljiva aspiracija prije i tijekom injekcije kako bi se spriječila intravaskularna injekcija. Kada je potrebno injicirati veliku dozu, preporučuje se probna doza od 3-5 ml lidokaina (lignokaina) s adrenalinom (epinefrinom). Nehotična intravaskularna injekcija može se prepoznati po privremenom porastu srčane frekvencije, a slučajna intratekalna injekcija po znakovima spinalnog bloka.

Aspiraciju je potrebno provesti prije i tijekom primjene glavne doze, koju je potrebno injicirati sporo ili u postupno uvećanim dozama, brzinom od 25-50 mg/min, te za to vrijeme pažljivo nadzirati vitalne funkcije bolesnika i održavati verbalni kontakt. U slučaju pojave simptoma toksičnosti injekciju je potrebno odmah zaustaviti.

Kad se koriste produljene blokade, ili putem kontinuirane infuzije ili višekratne primjene bolusa, u obzir se moraju uzeti rizici dosezanja toksične koncentracije u plazmi ili izazivanja lokalnog neuralnog oštećenja. Odrasli bolesnici dobro su podnosili kumulativne doze do 675 mg ropivakaina za operaciju i postoperativnu analgeziju koje su primijenjene tijekom 24 sata, kao i postoperativne kontinuirane epiduralne infuzije brzine do 28 mg/sat tijekom 72 sata. Ograničenom broju bolesnika primijenjene su više doze, do 800 mg/dan, s relativno malobrojnim nuspojavama.

Za liječenje postoperativne boli može se preporučiti sljedeća tehnika: osim ako je uveden preoperativno, epiduralna blokada lijekom Ropivakain Kabi 7,5 mg/ml provodi se epiduralnim kateterom. Analgezija se održava infuzijom lijeka Ropivakain Kabi 2 mg/ml. Brzine infuzije od 6-14 ml (12-28 mg) na sat pružaju adekvatnu analgeziju s tek neznatnom i neprogresivnom motoričkom blokadom u većini slučajeva umjerene do jake postoperativne boli. Maksimalno trajanje epiduralne blokade je 3 dana. Međutim, potrebno je pažljivo pratiti analgetički učinak kako bi se kateter izvadio čim to stanje boli dozvoli. S ovom tehnikom opaženo je značajno smanjenje potrebe za opioidima.

U kliničkim ispitivanjima davana je epiduralna infuzija ropivakaina u dozi od 2 mg/ml samog ili kombiniranog s fentanilom u dozi od 1-4 µg/ml za postoperativno zbrinjavanje boli u trajanju do 72 sata. Kombinacija ropivakaina i fentanila omogućila je bolje ublaženje boli, ali je uzrokovala nuspojave opioida. Kombinacija ropivakaina i fentanila ispitana je samo za ropivakain u dozi od 2 mg/ml.

Kad se primjenjuju produljene periferne živčane blokade, bilo putem kontinuirane infuzije ili višekratnih injekcija, u obzir se moraju uzeti rizici dosezanja toksične koncentracije u plazmi ili izazivanja lokalnog neuralnog oštećenja. U kliničkim ispitivanjima, femoralna živčana blokada uspostavljena je s 300 mg ropivakaina u dozi od 7,5 mg/ml, a interskalenska blokada s 225 mg ropivakaina u dozi od 7,5 mg/ml, prije operacije. Analgezija je zatim održavana ropivakainom u dozi od 2 mg/ml. Brzine infuzije ili intermitentne injekcije od 10-20 mg na sat tijekom 48 sati pružile su adekvatnu analgeziju i bile su dobro podnošene.

Oštećena funkcija bubrega

Obično nije potrebno mijenjati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kad se primjenjuje za jednokratnu dozu ili kratkoročno liječenje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Ropivakain se metabolizira u jetri i stoga ga je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s teškom bolešću jetre. Višekratne doze možda će biti potrebno smanjiti zbog odgođene eliminacije (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Epiduralna blokada: pedijatrijski bolesnici od 0 (novorođenčad rođena u terminu) do starosti od i uključujući 12 godina

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza mg/kg
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI (intraoperativno i postoperativno)			
Jednokratna kaudalna epiduralna blokada			
Blokade ispod T12, u djece tjelesne težine do 25 kg	2,0	1	2
Kontinuirana epiduralna infuzija			
U djece tjelesne težine do 25 kg			
<i>0 do 6 mjeseci</i>			
Bolusna doza ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infuzija do 72 sata	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6 do 12 mjeseci</i>			
Bolusna doza ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infuzija do 72 sata	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1 do 12 godina</i>			
Bolusna doza ^b	2,0	1	2
Infuzija do 72 sata	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Doze u tablici potrebno je smatrati smjernicama za primjenu u pedijatriji. Događaju se individualne varijacije. U djece s većom tjelesnom težinom često je potrebno postupno smanjivati dozu, a ona se treba temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini. Volumen za jednokratnu kaudalnu epiduralnu blokadu i volumen za epiduralne bolusne doze ne smije prijeći 25 ml ni u jednog bolesnika. Potrebno je konzultirati standardne udžbenike za faktore koji utječu na određene tehnike blokade i na potrebe pojedinačnih bolesnika.

^a Doze bliže donjem dijelu intervala doziranja preporučuju se za torakalne epiduralne blokade, dok se doze u gornjem dijelu preporučuju za lumbalne ili kaudalne epiduralne blokade.

^b Preporučeno za lumbalne epiduralne blokade. Dobra je praksa smanjiti bolusnu dozu za torakalnu epiduralnu analgeziju.

Nije dokumentirana primjena ropivakaina u prerano rođene djece.

Periferne živčane blokade: Dojenčad i djeca stara 1-12 godina:

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza mg/kg
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI (intraoperativno i postoperativno)			
Jednokratne injekcije za perifernu živčanu blokadu			
npr. blokada ilioingvinalnog živca, blokada	2,0	0,5 – 0,75	1,0 – 1,5

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza mg/kg
ZBRINJAVANJE AKUTNE BOLI (intraoperativno i postoperativno)			
brahijalnog pleksusa, blokada odjeljka ilijačne fascije			
Višestruke blokade	2,0	0,5 – 1,5	1,0 – 3,0
Kontinuirana infuzija za perifernu živčanu blokadu u djece od 1 do 12 godina			
Infuzija tijekom do 72 sata	2,0	0,1 – 0,3 ml/kg/h	0,2 – 0,6 mg/kg/h

Doze u tablici potrebno je smatrati smjernicama za primjenu u pedijatriji. Događaju se individualne varijacije. U djece s većom tjelesnom težinom često je potrebno postupno smanjivati dozu, a ona se treba temeljiti na idealnoj tjelesnoj težini. Potrebno je konzultirati standardne udžbenike za faktore koji utječu na određene tehnike blokade i na potrebe pojedinačnih bolesnika.

Jednokratne injekcije za perifernu živčanu blokadu (npr. blokadu ilioingvinalnog živca, blokadu brahijalnog pleksusa, blokadu odjeljka ilijačne fascije) ne smiju prekoračiti 2,5-3,0 mg/kg.

Doze za perifernu blokadu u dojenčadi i djece služe kao smjernice za primjenu u djece bez teške bolesti. Za djecu s teškim bolestima preporučuju se konzervativnije doze i pažljivo praćenje.

Način primjene

Preporučuje se pažljiva aspiracija prije i tijekom injekcije kako bi se spriječila intravaskularna injekcija. Tijekom injekcije potrebno je pažljivo nadzirati vitalne funkcije bolesnika. U slučaju pojave simptoma toksičnosti injekciju je potrebno odmah zaustaviti.

Jednokratna kaudalna epiduralna injekcija ropivakaina od 2 mg/ml pruža adekvatnu postoperativnu analgeziju ispod T12 u većine bolesnika kada se primjenjuje doza od 2 mg/kg u volumenu od 1 ml/kg. Volumen kaudalne epiduralne injekcije može se prilagoditi kako bi se postigla drugačija distribucija senzorne blokade, kao što je preporučeno u standardnim udžbenicima. U djece starije od 4 godine ispitane su doze do 3 mg/kg s koncentracijom ropivakaina od 3 mg/ml. Međutim, ova je koncentracija povezana s višom incidencijom motoričke blokade.

Preporučuje se frakcioniranje izračunate doze lokalnog anestetika, neovisno o putu primjene.

U slučaju da je preporučena injekcija ropivakaina, može se koristiti Ropivakain Kabi otopina za injekciju.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ropivakain ili druge lokalne anestetike amidnog tipa ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- U obzir je potrebno uzeti opće kontraindikacije u vezi s epiduralnom anestezijom, bez obzira na korišteni lokalni anestetik
- Intravenska regionalna anestezija
- Opstetrička paracervikalna anestezija
- Hipovolemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Regionalni anestetički postupci uvijek se trebaju provoditi u prostoru s odgovarajućom opremom i osobljem. Oprema i lijekovi potrebni za praćenje i hitno oživljavanje moraju biti odmah dostupni.

Bolesnici koji primaju veće blokade moraju biti u optimalnom stanju i imati uvedenu intravensku liniju prije postupka blokade.

Odgovorni kliničar mora poduzeti potrebne mjere opreza kako bi izbjegao intravaskularnu injekciju (vidjeti dio 4.2) te mora imati odgovarajuću obuku i biti upoznat s dijagnozom i liječenjem nuspojava, sistemske toksičnosti i drugih komplikacija (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9), poput nehotične subarahnoidne injekcije koja može izazvati visoku spinalnu blokadu s apnejom i hipotenzijom. Konvulzije su se najčešće javljale nakon blokade brahijalnog pleksusa i epiduralne blokade. To je najvjerojatnije rezultat ili slučajne intravaskularne injekcije ili brze apsorpcije iz mjesta injiciranja.

Potreban je oprez kako bi se spriječile injekcije na upaljenim područjima.

Kardiovaskularni učinci

Epiduralna i intratekalna anestezija može dovesti do hipotenzije i bradikardije. Hipotenziju je potrebno odmah liječiti intravenskim vazopresorom te odgovarajućom vaskularnom zapunom.

Bolesnici liječeni antiaritmikima III. skupine (npr. amiodaronom) moraju biti pod pozornim nadzorom te se mora razmotriti EKG nadzor jer učinci na srce mogu biti aditivni (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeni su rijetki slučajevi srčanog zastoja tijekom primjene ropivakaina za epiduralnu anesteziju ili perifernu živčanu blokadu, osobito nakon nehotične intravaskularne primjene u starijih bolesnika s istodobnom bolešću srca. U nekim slučajevima oživljavanje je bilo teško. U slučaju srčanog zastoja mogu biti potrebni dugotrajni naponi za oživljavanje kako bi se popravila mogućnost uspješnog ishoda.

Blokade glave i vrata

Određeni postupci lokalne anestezije, poput injekcija u područje glave i vrata, mogu biti povezani s većom učestalošću ozbiljnih nuspojava, bez obzira na korišteni lokalni anestetik.

Veće periferne živčane blokade

Veće periferne živčane blokade mogu podrazumijevati primjenu velikog volumena lokalnog anestetika u vrlo prokrvljena područja, često u blizini velikih krvnih žila gdje postoji povećan rizik za intravaskularnu injekciju i/ili brzu sistemska apsorpciju, što može dovesti do visokih koncentracija u plazmi.

Preosjetljivost

U obzir je potrebno uzeti moguću križnu preosjetljivost s drugim lokalnim anesticima amidnog tipa (vidjeti dio 4.3).

Hipovolemija

Bolesnici s hipovolemijom bilo kojeg uzroka mogu razviti naglu i tešku hipotenziju tijekom epiduralne anestezije, bez obzira na korišteni lokalni anestetik (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici slabog općeg zdravlja

Bolesnici slabog općeg zdravlja zbog starenja ili drugih kompromitirajućih faktora kao što je djelomična ili potpuna blokada srčane provodljivosti, uznapredovala bolest jetre ili teška disfunkcija bubrega zahtijevaju posebnu pozornost, iako je u ovih bolesnika često indicirana regionalna anestezija.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre i bubrega

Ropivakain se metabolizira u jetri i stoga se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s teškom bolešću jetre; možda će biti potrebno smanjiti višekratne doze zbog odgođene eliminacije.

Obično nije potrebno mijenjati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kad se koristi za jednokratnu dozu ili kratkoročno liječenje. Acidoza i smanjene koncentracije proteina u plazmi, koje se često vide u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, mogu povećati rizik od sistemske toksičnosti.

Akutna porfirija

Ropivakain Kabi otopina za infuziju može biti porfirinogena i smije se propisivati bolesnicima s akutnom porfirijom samo kada nije dostupna sigurnija mogućnost. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza u slučaju ranjivih bolesnika, u skladu sa standardnim udžbenicima i/ili u dogovoru sa stručnjacima za područje bolesti.

Hondroliza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi hondrolize u bolesnika koji su primali postoperativnu intraartikularnu kontinuiranu infuziju lokalnih anestetika, uključujući ropivakain. Većina prijavljenih slučajeva hondrolize odnosila se na zglobov ramena. Intraartikularna kontinuirana infuzija nije odobrena indikacija za ropivakain. Potrebno je izbjegavati intraartikularnu kontinuiranu infuziju lijeka Ropivakain Kabi jer nije utvrđena njezina djelotvornost ni sigurnost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,4 mg natrija na 1 ml, što odgovara 0,17% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Dugotrajna primjena

Potrebno je izbjegavati dugotrajnu primjenu ropivakaina u bolesnika koji se istodobno liječe snažnim CYP1A2 inhibitorima, kao što su fluvoksamin i enoksacin (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

U novorođenčadi može biti potrebna posebna pozornost zbog nezrelosti metaboličkih puteva. Veće varijacije koncentracija ropivakaina u plazmi zabilježene u kliničkim ispitivanjima u novorođenčadi ukazuju na to da može postojati veći rizik od sistemske toksičnosti u ovoj dobnoj skupini, osobito tijekom kontinuirane epiduralne infuzije. Preporučene doze u novorođenčadi temelje se na ograničenim kliničkim podacima. Kad se u ovoj skupini bolesnika primjenjuje ropivakain, potrebno je redovito praćenje sistemske toksičnosti (npr. prema znakovima toksičnosti za SŽS, EKG-u, SpO₂) i lokalne neurotoksičnosti (npr. dugotrajan oporavak), koje je potrebno nastaviti nakon završetka infuzije zbog spore eliminacije u novorođenčadi.

- Nije utvrđena sigurnost ni djelotvornost ropivakaina 2 mg/ml za blokadu polja u djece u dobi do i uključujući 12 godina.
- Nije utvrđena sigurnost ni djelotvornost ropivakaina 2 mg/ml za perifernu živčanu blokadu u dojenčadi mlađe od 1 godine.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ropivakain Kabi je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju druge lokalne anestetike ili lijekove strukturalno srodne lokalnim anesticima amidnog tipa, npr. određene antiaritmike, poput lidokaina i meksiletina, s obzirom na to da su sistemski toksični učinci aditivni. Istodobna primjena lijeka Ropivakain Kabi i općih anestetika ili opioida može međusobno potencirati nuspojave. Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija između ropivakaina i antiaritmika III. skupine (npr. amiodarona), ali savjetuje se oprez (također vidjeti dio 4.4).

Citokrom P450 (CYP) 1A2 uključen je u stvaranje 3-hidroksi ropivakaina, glavnog metabolita.

In vivo klirens ropivakaina iz plazme smanjen je za do 77% tijekom istodobne primjene fluvoksamina, selektivnog i snažnog CYP1A2 inhibitora. Stoga snažni inhibitori CYP1A2, kao što su fluvoksamin i enoksacin, davani istodobno tijekom dugotrajne primjene lijeka Ropivakain Kabi, mogu doći u interakciju s lijekom Ropivakain Kabi. Mora se izbjegavati dugotrajna primjena ropivakaina u bolesnika koji se istodobno liječe snažnim CYP1A2 inhibitorima, također pogledajte dio 4.4.

U uvjetima *in vivo* klirens ropivakaina iz plazme smanjen je za 15% tijekom istodobne primjene ketokonazola, selektivnog i snažnog inhibitora CYP3A4. Međutim, nije vjerojatno da će inhibicija ovog izozima imati klinički značaj.

U uvjetima *in vivo* ropivakain je kompetitivni inhibitor izozima CYP2D6, no čini se da ne inhibira ovaj izozim u klinički dostižnim koncentracijama u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Osim epiduralne primjene u opstetričke svrhe, nema dovoljnih podataka o primjeni ropivakaina u ljudi tijekom trudnoće. Eksperimentalna ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u pogledu trudnoće, razvoja embrija/fetusa, poroda ili poslijeporodnog razvoja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nema dostupnih podataka u vezi s izlučivanjem ropivakaina u majčino mlijeko.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovisno o dozi, lokalni anestetici mogu imati manji utjecaj na mentalnu funkciju i koordinaciju čak i u odsutnosti vidljive toksičnosti za SŽS te mogu privremeno oštetiti lokomotorni sustav i pozornost.

4.8 Nuspojave

Općenito

Profil nuspojava za lijek Ropivakain Kabi sličan je onima za druge dugodjelujuće anestetike amidnog tipa. Nuspojave lijeka potrebno je razlikovati od fizioloških učinaka samog živčanog bloka (npr. hipotenzija i bradikardija tijekom spinalne/epiduralne blokade) te događaja uzrokovanih punkcijom iglom (npr. spinalni hematoma, postduralna punkcijska glavobolja, meningitis i epiduralni apsces).

Najčešće zabilježene nuspojave, mučnina i hipotenzija, vrlo su česte tijekom anestezije i operacija općenito te nije moguće razlikovati one uzrokovane kliničkom situacijom od onih uzrokovanih lijekom ili blokadom.

Postotak bolesnika u kojih se mogu očekivati nuspojave varira ovisno o putu primjene lijeka Ropivakain Kabi. Sistemske i lokalizirane nuspojave ropivakaina obično se javljaju zbog prekomjerne doze, brze apsorpcije ili nehotične intravaskularne injekcije.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti navedene u tablici u dijelu 4.8 su: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije, anafilaktički šok, angioneurotski edem i urtikarija)
Psijhijatrijski poremećaji	Manje često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Često	Parestezija, omaglica, glavobolja
	Manje često	Simptomi toksičnosti SŽS (konvulzije, grand mal konvulzije, napadaji, ošamućenost, cirkumoralna parestezija, obamrlost jezika, hiperakuzija, tinitus, vizualne smetnje, dizartrija, trzanje mišića, tremor)*, hipoestezija
	Nepoznato	Diskinezija
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija, tahikardija
	Rijetko	Srčani zastoj, srčane aritmije
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija ^a
	Često	Hipertenzija
	Manje često	Sinkopa
Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Povraćanje ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Urinarna retencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Povišena temperatura, tresavica, zimica
	Manje često	Hipotermija

^a Hipotenzija je manje česta u djece (>1/100 do <1/10).

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

* Ovi simptomi obično se javljaju zbog nehotične intravaskularne injekcije, predoziranja ili brze apsorpcije, vidjeti dio 4.9.

Opis odabranih nuspojava

Neurološke komplikacije

Neuropatija i disfunkcija kralježnične moždine (npr. sindrom prednje kralježnične arterije, arahnoiditis, kauda ekvina), koje se mogu pojaviti u rijetkim slučajevima trajnih posljedica, zabilježene su s regionalnom anestezijom, bez obzira na korišteni lokalni anestetik.

Potpuna spinalna blokada

Moguća je potpuna spinalna blokada ako se epiduralna doza nehotično primijeni intratekalno.

Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične reakcije primarno uključuju središnji živčani sustav (SŽS) i kardiovaskularni sustav (KVS). Takve reakcije uzrokovane su visokom koncentracijom lokalnog anestetika u krvi, do

koje može doći zbog (slučajne) intravaskularne injekcije, predoziranja ili iznimno brze apsorpcije iz visoko prokrvljenih područja, također vidjeti dio 4.4. Reakcije SŽS-a slične su za sve amidne lokalne anestetike, dok srčane reakcije više ovise o lijeku, i kvantitativno i kvalitativno.

Toksičnost za središnji živčani sustav

Toksičnost za središnji živčani sustav je stupnjevita reakcija sa simptomima i znakovima rastuće težine. U početku se opažaju simptomi poput poremećaja vida ili sluha, perioralne obamrlosti, omaglice, ošamućenosti, trnaca i parestezije. Dizartrija, rigidnost i trzanje mišića su ozbiljniji te mogu prethoditi nastupu generaliziranih konvulzija. Ovi se znakovi ne smiju greškom zamijeniti za neurotično ponašanje. Nakon njih mogu slijediti nesvjestica i grand mal konvulzije, koje mogu trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Hipoksija i hiperkarbija javljaju se brzo tijekom konvulzija zbog povećane mišićne aktivnosti, zajedno s interferencijom s disanjem. U teškim slučajevima moguća je čak i apneja. Respiratorna i metabolička acidoza povećava i produljuje toksične učinke lokalnih anestetika.

Oporavak slijedi nakon redistribucije djelatne tvari iz središnjeg živčanog sustava te naknadnog metabolizma i izlučivanja. Oporavak može biti brz, osim ako su injicirane velike količine lijeka.

Toksičnost za kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularna toksičnost ukazuje na težu situaciju. Moguće su hipotenzija, bradikardija, aritmija te čak i zastoj srca kao rezultat visokih sistemskih koncentracija lokalnih anestetika. U dobrovoljaca je intravenska infuzija ropivakaina rezultirala znakovima depresije provodljivosti i kontraktilnosti.

Kardiovaskularnim toksičnim učincima u pravilu prethode znakovi toksičnosti u središnjem živčanom sustavu, osim ako bolesnik prima opći anestetik ili je teško sediran lijekovima poput benzodiazepina ili barbiturata.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti isti kao i u odraslih, osim hipotenzije, koja se manje često javlja u djece (> 1 na 100 do < 1 na 10) i povraćanja, koje je češće u djece (> 1 na 10).

U djece može biti teško uočiti rane znakove toksičnosti lokalnog anestetika jer ih možda ne mogu verbalno izraziti, također vidjeti 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Slučajne intravaskularne injekcije lokalnih anestetika mogu uzrokovati trenutačne (unutar nekoliko sekundi do nekoliko minuta) sistemske toksične reakcije. U slučaju predoziranja, vršne koncentracije u plazmi možda neće biti postignute za jedan do dva sata, ovisno o mjestu primjene injekcije, pa tako i znakovi toksičnosti mogu biti odgođeni (vidjeti dio 4.8).

Liječenje

Ako se pojave znakovi akutne sistemske toksičnosti, injekciju lokalnog anestetika potrebno je odmah zaustaviti, a simptome u SŽS-u (konvulzije, depresiju SŽS-a) potrebno je odmah liječiti odgovarajućom potporom dišnih puteva/disanja te primjenom antikonvulziva.

U slučaju cirkulatornog aresta, potrebno je odmah započeti kardiopulmonalno oživljavanje. Od ključne su važnosti optimalna oksigenacija, ventilacija i cirkulatorna potpora, kao i liječenje acidoze.

U slučaju kardiovaskularne depresije (hipotenzije, bradikardije), potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje intravenskim tekućinama, vazopresorima i/ili inotropnim lijekovima. Djeci je potrebno dati doze u skladu s njihovom dobi i težinom.

U slučaju zastoja srca, za uspješan ishod mogu biti potrebni dugotrajni naponi oživljavanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anestetici, lokalni, amidi, ATK oznaka: N01BB09

Ropivakain je dugodjelujući lokalni anestetik amidnog tipa s anestetičkim i analgetičkim učincima. U visokim dozama ropivakain pruža kiruršku anesteziju, dok u nižim dozama pruža senzornu blokadu s ograničenom i neprogresivnom motoričkom blokadom.

Ovaj mehanizam uključuje reverzibilno smanjenje permeabilnosti membrane živčanog vlakna za ione natrija. Posljedično se smanjuje brzina depolarizacije i povećava prag ekscitabilnosti, što rezultira lokalnom blokadom živčanih impulsa.

Najkarakterističnije svojstvo ropivakaina je dugo trajanje njegova djelovanja. Početak i trajanje djelotvornosti lokalnog anestetika ovisi o mjestu primjene i primijenjenoj dozi, ali na njih ne utječe prisutnost vazokonstriktora (npr. adrenalina (epinefrina)). Za pojedinosti o početku i trajanju djelovanja lijeka Ropivakain Kabi pogledajte dio 4.2.

Zdravi ispitanici izloženi intravenskim infuzijama dobro su podnosili ropivakain u niskim dozama, s očekivanim simptomima u SŽS-u s maksimalnom podnošljivom dozom. Kliničko iskustvo s ropivakainom pokazuje dobru marginu sigurnosti kad se koristi na odgovarajući način, u preporučenim dozama.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Ropivakain ima kiralno središte te je dostupan kao čisti S(-)-enantiomer. Vrlo je topiv u lipidima. Svi metaboliti imaju učinak lokalnog anestetika, ali sa znatno nižom snagom i kraćim trajanjem od ropivakaina.

Nema dokaza *in vivo* racemizacije ropivakaina.

Koncentracija ropivakaina u plazmi ovisi o dozi, putu primjene i vaskularnosti mjesta primjene injekcije. Ropivakain slijedi linearnu farmakokinetiku, a C_{max} je proporcionalan dozi.

Ropivakain pokazuje potpunu i dvofaznu apsorpciju iz epiduralnog prostora, s poluvijekom prve faze od 14 min, a druge 4 h u odraslih. Spora apsorpcija je faktor koji ograničava brzinu kod eliminacije ropivakaina, što objašnjava zašto je prividni poluvijek eliminacije dulji nakon epiduralne nego nakon intravenske primjene. Ropivakain pokazuje dvofaznu apsorpciju iz kaudalnog epiduralnog prostora također i u pedijatrijskih bolesnika.

Ropivakain ima srednju vrijednost ukupnog klirensa iz plazme od 440 ml/min, bubrežni klirens od 1 ml/min, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 47 litara i terminalni poluvijek od 1,8 h nakon intravenske primjene. Ropivakain ima srednji omjer izlučivanja kroz jetru oko 0,4. Većinom se veže na α_1 -acidni glikoprotein u plazmi s nevezanom frakcijom od oko 6 %.

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

Varijacije u koncentraciji nevezanog, tj. farmakološki aktivnog ropivakaina puno su manje nego varijacije ukupne koncentracije u plazmi.

Budući da ropivakain ima srednji do niski omjer uklanjanja putem jetre, njegova brzina eliminacije trebala bi ovisiti o koncentraciji nevezanog ropivakaina u plazmi. Postoperativno povećanje razine AAG-a (α_1 -acidnog glikoproteina) smanjit će nevezanu frakciju ropivakaina zbog njegovog povećanog vezanja za proteine, što će smanjiti i ukupni klirens i rezultirati povećanjem ukupne koncentracije u plazmi, kao što su pokazala ispitivanja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Klirens nevezanog ropivakaina ostaje nepromijenjen, što se vidi po stabilnoj koncentraciji nevezanog ropivakaina tijekom postoperativne infuzije. Koncentracija nevezanog ropivakaina u plazmi povezana je sa sistemskim farmakodinamičkim učincima i toksičnošću.

Ropivakain lako prolazi kroz posteljicu, pa se ravnoteža koncentracije nevezanog ropivakaina brzo postiže. Budući da je stupanj vezanja ropivakaina za proteine plazme fetusa manji nego u majke, njegova je ukupna koncentracija u plazmi fetusa manja nego u majke.

Biotransformacija i eliminacija

Ropivakain se opsežno metabolizira, uglavnom aromatskom hidroksilacijom. Ukupno 86% doze izluči se u mokraći nakon intravenske primjene, a od toga se samo 1% odnosi na nepromijenjeni lijek. Glavni metabolit je 3-hidroksi-ropivakain, a od njega se 37% izluči u mokraću, uglavnom u konjugiranom obliku. Urinarno izlučivanje 4-hidroksi-ropivakaina, N-dealkiliranog metabolita (PPX) i 4-hidroksi dealkiliranog metabolita čini 1-3%. Konjugirani i nekonjugirani 3-hidroksi-ropivakain pokazuje tek jedva mjerljive koncentracije u plazmi.

Sličan obrazac metabolita opažen je u pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godinu, u usporedbi s odraslima.

Oštećena funkcija bubrega ima tek mali ili nikakav utjecaj na farmakokinetiku ropivakaina. Bubrežni klirens N-dealkiliranog metabolita (PPX) u značajnoj je korelaciji s klirensom kreatinina. Nedostatak korelacije između ukupne izloženosti, izražene kao AUC (površina ispod krivulje) i klirensa kreatinina pokazuje da ukupni klirens N-dealkiliranog metabolita (PPX) uključuje i nebubrežnu eliminaciju, uz bubrežnu. Neki bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega mogu pokazivati povećanu izloženost N-dealkiliranom metabolitu (PPX), koja je rezultat niskog nebubrežnog klirensa. Zbog smanjene toksičnosti N-dealkiliranog metabolita (PPX) za središnji živčani sustav u odnosu na ropivakain, kliničke posljedice smatraju se zanemarivima tijekom kratkoročnog liječenja. U bolesnika u terminalnoj fazi bolesti bubrega podvrgnutih dijalizi nisu provedena ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ropivakaina opisana je u farmakokinetičkoj (FK) analizi objedinjene populacije provedenoj na podacima za 192 djece u dobi od 0 do 12 godina. Klirens nevezanog ropivakaina i PPX-a te volumen distribucije nevezanog ropivakaina ovise o tjelesnoj težini i dobi do sazrijevanja jetrenih funkcija, nakon čega uglavnom ovise o tjelesnoj težini. Čini se da dozrijevanje klirensa nevezanog ropivakaina završava do treće godine života, PPX-a do navršenih godinu dana, a volumena distribucije nevezanog ropivakaina do druge godine života. Volumen distribucije nevezanog PPX-a ovisi samo o tjelesnoj težini. Budući da PPX ima dulji poluvijek eliminacije i niži klirens, moguća je njegova akumulacija tijekom epiduralne infuzije.

Klirens nevezanog ropivakaina (Cl_u) u bolesnika starijih od 6 mjeseci dosegao je vrijednosti unutar raspona vrijednosti za odrasle bolesnike. Vrijednosti ukupnog klirensa ropivakaina (Cl) prikazane u donjoj tablici su one na koje ne utječe postoperativni porast AAG-a (α 1-acidnog glikoproteina).

Procjene farmakokinetičkih parametara dobivene iz farmakokinetičke (FK) analize objedinjene pedijatrijske populacije

Dobna skupina	Tjelesna težina ^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 mj.	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mj.	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 g.	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 g.	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 g.	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Medijan tjelesne težine za odnosnu dob iz baze podataka WHO-a.

^b Klirens nevezanog ropivakaina

^c Volumen distribucije nevezanog ropivakaina

^d Ukupni klirens ropivakaina

^e Terminalni poluvijek ropivakaina

^f Terminalni poluvijek PPX-a

Simulirana srednja vrijednost nevezane maksimalne koncentracije u plazmi (Cu_{max}) nakon jednokratne kaudalne blokade u pravilu je bila viša u novorođenčadi, a vrijeme do Cu_{max} (t_{max}) smanjivalo se s rastućom dobi. Simulirane srednje vrijednosti nevezane koncentracije u plazmi na kraju 72 h kontinuirane epiduralne infuzije s preporučenim brzinama doziranja također su pokazale više razine u novorođenčadi u usporedbi s onima u dojenčadi i djece. Također vidjeti dio 4.4.

Simulirana srednja vrijednost i zabilježeni raspon nevezane vrijednosti Cu_{max} nakon jednokratne kaudalne blokade

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

^a Nevezana maksimalna koncentracija u plazmi

^b Vrijeme do nevezane maksimalne koncentracije u plazmi

^c Opažena i prema dozi normalizirana nevezana maksimalna koncentracija u plazmi

Nakon 6 mjeseci, prijelomne točke za promjenu preporučene brzine doziranja za kontinuiranu epiduralnu infuziju, klirens nevezanog ropivakaina dosegao je 34%, a nevezanog PPX-a 71% svoje dozrele vrijednosti. Sistemska izloženost viša je u novorođenčadi te nešto viša u dojenčadi između 1 i 6 mjeseci u usporedbi sa starijom djecom, što je povezano sa nezrelošću njihove funkcije jetre.

Međutim, to je djelomično kompenzirano preporukom 50% niže brzine doziranja za kontinuiranu infuziju u dojenčadi ispod dobi od 6 mjeseci.

Simulacije zbroja nevezanih koncentracija ropivakaina i PPX-a u plazmi, bazirane na FK parametrima i njihovoj varijanci u analizi populacije, pokazuju da se za jednokratnu kaudalnu blokadu preporučena doza mora povećati za faktor od 2,7 u najmlađoj skupini te za faktor 7,4 u dobnoj skupini od 1 do 10 godina kako bi gornja predviđena granica intervala pouzdanosti od 90% dosegla prag za sistemsku toksičnost. Odgovarajući faktori za kontinuiranu epiduralnu infuziju su 1,8 odnosno 3,8.

Simulacije zbroja nevezanih koncentracija ropivakaina i PPX-a u plazmi, bazirane na FK parametrima i njihovoj varijanci u analizi populacije, pokazuju da za dojenčad i djecu u dobi od 1 do 12 godina koji primaju 3 mg/kg za jednokratnu perifernu (ilioingvinalnu) živčanu blokadu medijan nevezane vršne koncentracije postignut nakon 0,8 sati iznosi 0,0347 mg/l, što je 1/10 praga toksičnosti (0,34 mg/l). Gornjih 90% intervala pouzdanosti za maksimalnu nevezanu koncentraciju u plazmi iznosi 0,074 mg/l, što je 1/5 praga toksičnosti. Slično tome, za kontinuiranu perifernu blokadu (0,6 mg ropivakaina/kg za 72 sata), kojoj je prethodila jednokratna periferna živčana blokada dozom od 3 mg/ml, medijan nevezane vršne koncentracije iznosi 0,053 mg/l. Gornjih 90% intervala pouzdanosti za maksimalnu nevezanu koncentraciju u plazmi iznosi 0,088 mg/l, što je 1/4 praga toksičnosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti, toksičnosti jednokratne i višekratne doze, reproduktivne toksičnosti, mutagenog potencijala i lokalne toksičnosti, nisu uočene opasnosti za ljude, osim onih koje se mogu očekivati na temelju farmakodinamičkog djelovanja visokih doza ropivakaina (npr. znakova u SZS-u, uključujući konvulzije i kardiotoksičnost).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu ispitane kompatibilnosti s drugim otopinama osim onih spomenutih u dijelu 6.6. U lužnatim otopinama moguća je precipitacija jer ropivakain pokazuje slabu topljivost pri vrijednosti pH > 6.0.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti prije otvaranja
2 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja
Lijek se mora upotrijebiti odmah

Za rok valjanosti smjesa lijekova vidjeti dio 6.6.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Uvjete čuvanja smjesa lijeka vidjeti u dijelu 6.6.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 ml prozirna poliolefinska vrećica.

200 ml prozirna poliolefinska vrećica.

Veličine pakiranja:

1 vrećica u folijskom pakiranju

5 vrećica u folijskom pakiranju

10 vrećica u folijskom pakiranju

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Ropivakain Kabi namijenjen je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni dio otopine je potrebno baciti.

Lijek je prije upotrebe potrebno vizualno pregledati. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra, praktički ne sadrži čestice i spremnik je neoštećen.

Neoštećeni spremnik ne smije se ponovno sterilizirati u autoklavu. Vrećica u folijskom pakiranju mora se odabrati kada je potreban sterilni omot.

Ropivakain otopina za infuziju u plastičnim infuzijskim vrećicama kemijski je i fizikalno kompatibilna sa sljedećim lijekovima:

Koncentracija ropivakainklorida: 1-2 mg/ml	
Lijek	Koncentracija*
Fentanilcitrat	1,0 – 10,0 µg/ml
Sufentanilcitrat	0,4 – 4,0 µg/ml
Morfinsulfat	20,0 – 100,0 µg/ml
Klonidinklorid	5,0 – 50 µg/ml

* Rasponi koncentracije navedeni u tablici veći su od onih koji se upotrebljavaju u kliničkoj praksi. Epiduralne infuzije ropivakainklorida/sufentanilcitrata, ropivakainklorida/morfinsulfata i ropivakainklorida/klonidinklorida nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Smjese lijekova su kemijski i fizikalno stabilne tijekom 30 dana pri 20 do 30°C. S mikrobiološkog stanovišta, smjese se odmah moraju upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja otvorenog proizvoda do upotrebe odgovoran je korisnik, a u uobičajenim okolnostima to nije dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

Odlaganje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

HR-H-236992677

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.03.2022.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2023.