

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ropivakain Kabi 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 5 mg ropivakainklorida.

1 ampula od 10 ml sadrži 50 mg ropivakainklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ampula od 10 ml sadrži 1,38 mmol (ili 31,7 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ropivakain Kabi 5 mg/ml je kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 12 godina indiciran za:

- intratekalnu primjenu kirurške anestezije.

Kod novorođenčadi u dobi od 1 godine starosti i djece do i uključujući 12 godina za liječenje akutne boli (intraoperativno i postoperativno):

- pojedinačna blokada perifernih živaca

4.2 Doziranje i način primjene

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

Intratekalna primjena kirurške anestezije

Doziranje

Odrasle osobe i adolescenti stariji od 12 godina

Sljedeća tablica je vodič za doziranje za intratekalnu blokadu kod odraslih osoba. Potrebno je koristiti najmanju dozu potrebnu za učinkovitu blokadu. Kod odlučivanja o dozi važno je iskustvo kliničara i poznavanje bolesnikova fizičkog stanja.

Doziranje za intratekalni blokadu kod odraslih osoba

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml	Doza mg	Početak minuta	Trajanje sati
KIRURŠKA ANESTEZIJA					
Intratekalna primjena					
Operacija	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

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 potrebe pojedinačnog bolesnika.

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

Intratekalna primjena nije ispitana u dojenčadi, male djece niti starije djece.

Način primjene

Preporučuje se pažljiva aspiracija prije i tijekom injekcije kako bi se spriječila intravaskularna injekcija. Nehotična intravaskularna injekcija može se prepoznati po privremenom porastu srčane frekvencije.

Aspiraciju je potrebno provesti prije i tijekom primjene glavne doze, koju je potrebno injicirati sporo ili u inkrementalnim dozama od 25-50 mg/min, uz pozorno motrenje vitalnih funkcija bolesnika i održavanje verbalnog kontakta. Ako se jave toksični simptomi injekciju je potrebno odmah zaustaviti.

Intratekalna injekcija se treba primijeniti tek nakon što se identificira subarahnoidalni prostor i nakon što se vidi da bistra cerebrospinalna tekućina (CFS) izlazi iz spinalne igle ili se otkrije aspiracijom.

Jedna injekcija za blokadu perifernog živca

Pedijatrijska populacija

Doze za primjenu kod dojenčadi i djece u dobi od 1 do uključujući 12 godina

	Koncentracija mg/ml	Volumen ml/kg	Doza mg/kg
LIJEČENJE AKUTNE BOLI (intraoperativno i postoperativno)			
Jedna injekcija za blokadu perifernog živca (npr. blokada ilioingvinalnog živca, blokada brahijalnog pleksusa)	5,0 mg/ml	0,5-0,6 ml/kg	2,5 – 3,0 mg/kg

u djece u dobi od 1 do 12 godina			
----------------------------------	--	--	--

Dozu 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

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.

Ropivakain Kabi 5 mg/ml nije odobren za primjenu u djece mlađe od 1 godine. Primjena ropivakaina nije dokumentirana u nedonoščadi.

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. Ako se javi toksični simptomi injekciju je potrebno odmah zaustaviti.

Preporučuje se fracioniranje izračunate doze lokalnog anestetika.

S ultrazvučnim tehnikama često mogu biti potrebne niže doze (vidjeti dio 5.2).

Visoke ukupne koncentracije u plazmi primijećene su kada je ropivakain 5 mg/ml primijenjen u dozama od 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) bez pojave sistemskih toksičnih događaja. Preporuča se koristiti nižu koncentraciju ropivakaina za blokade gdje su potrebni veliki volumeni doze veći od 3 mg/kg (0,6 ml/kg) (npr. blok odjeljka *fascia iliaca*).

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 regionalnom anestezijom, bez obzira na upotrebljavani lokalni anestetik
- Intravenska regionalna anestezija
- Opstetrička paracervikalna anestezija
- Kod bolesnika s hipovolemijom kontraindicirane su veće blokade živaca

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). Nakon intratekalne primjene, ne očekuje se pojava sistemske toksičnosti zbog niske primijenjene doze. Prekomjerna doza primijenjena u subarahnoidalni prostor može dovesti do potpune blokade kralježnice (vidjeti dio 4.9).

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 pomnim nadzorom te se mora razmotriti EKG nadzor jer učinci na srce mogu biti aditivni.

Preosjetljivost

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

Hipovolemija

Bolesnici s hipovolemijom bilo kojeg uzroka mogu razviti naglu i tešku hipotenziju tijekom intratekalne 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 za sistemsku toksičnost.

Akutna porfirija

Ropivakain Kabi otopina za injekciju 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,17 mg natrija na 1 ml, što odgovara 0,16% 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

Intratekalna primjena za dojenčad, malu djecu ili stariju djecu nije dokumentirana.

Nije utvrđena sigurnost ni djelotvornost ropivakaina 5 mg/ml za blokade perifernih živaca u dojenčadi mlađe od 1 godine.

Ropivakain Kabi 5 mg/ml nije odobren za primjenu kod djece mlađe od 1 godine. 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 za sistemsku toksičnost u ovoj dobnoj skupini.

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 anestheticima 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 opioda 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, vidjeti također dio 4.4.

U *in vivo* uvjetima 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 *in vivo* uvjetima ropivakain je kompetitivni inhibitor CYP2D6, no čini se da ne inhibira ovaj izozim u klinički postignutim 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 postnatalnog 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

Opće

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 intratekalne anestezije te događaja uzrokovanih punkcijom iglom (npr. spinalni hematoma, postduralna punkcijska glavobolja, meningitis i epiduralni apsces). Mnoge od najčešće prijavljenih nuspojava, kao što su mučnina, povraćanje i hipotenzija, općenito su česte tijekom anestezije i operacije i nije moguće razlikovati one uzrokovane kliničkom situacijom od onih uzrokovanih lijekom ili blokadom.

Potpuna spinalna blokada može se pojaviti kod svih lokalnih anestetika ako se epiduralna doza nenamjerno primjenjuje intratekalno ili ako se primijeni prevelika intratekalna doza. Sustavne i lokalizirane nuspojave ropivakaina obično se javljaju zbog prevelike doze, brze resorpcije ili nenamjerne intravaskularne injekcije. Međutim, zbog niskih doza koje se koriste za intratekalnu anesteziju, ne očekuju se sistemske toksične reakcije.

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 iz dostupnih podataka).

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

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

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

^c Ove su reakcije nakon intratekalne primjene češće nego što je indicirano

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

Opis odabranih nuspojava

Neurološke komplikacije

Neuropatija i disfunkcija kralježnične moždine (npr. sindrom prednje kralježnične arterije (a.vertebralis), 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 primijeni prevelika intratekalna doza.

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 resorpcije iz visoko prokrvljenih područja, vidjeti također 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.).

Nakon intratekalne primjene, ne očekuje se pojava sistemske toksičnosti zbog niske primijenjene doze. Prekomjerna doza primijenjena u subarahnoidalni prostor može dovesti do potpune spinalne blokade.

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, vidjeti dio 4.2.

Zdravi dobrovoljni 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 resorpciju iz epiduralnog prostora, s poluvijekom prve faze od 14 min, a druge 4 h u odraslih. Spora resorpcija je faktor koji ograničava brzinu kod eliminacije ropivakaina, što objašnjava zašto je prividni poluvijek eliminacije dulji nakon epiduralne nego nakon intravenske primjene.

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 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.

U djece u dobi između 1 i 12 godina farmakokinetika ropivakaina nakon regionalne anestezije nije pokazala povezanost s dobi. U ovoj skupini ropivakain ima ukupni klirens u plazmi od 7,5 ml/min kg, nevezani klirens u plazmi od 0,15 l/min kg, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 2,4 l/kg, nevezani dio od 5% i terminalni poluvijek od 3 sati. Ropivakain pokazuje dvofaznu resorpciju iz kaudalnog prostora. Klirens povezan s tjelesnom težinom u ovoj dobnoj skupini sličan je onom u odraslih.

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.

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 neubrežnu 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 ($\alpha 1$ -acidnog glikoproteina).

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

Dobna skupina	Tjelesna težina ^a (kg)	Cl_u^b (l/h/kg)	V_u^c (l/kg)	Cl^d (l/h/kg)	$t_{1/2}^e$ (h)	$t_{1/2ppx}^f$ (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 mlađoj 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.

U ispitivanju na djeci u dobi od 1-12 godina (br.=22) s jednom blokadom ilioingvinalno-iliohipogastričnog živca uz korištenje 3mg/kg ropivakaina 5 mg/l, resorpcija ropivakaina bila je brza s vršnom koncentracijom u plazmi postignutom 15-64 min nakon početka injekcije. Za ukupni ropivakain, srednja vrijednost C_{max} bila je $1,5 \pm 0,9$ mg/l (s najvišom vrijednošću od 4,8 mg/l) sa srednjim poluvijekom eliminacije od $2,0 \pm 1,7$ sati. Izračunata nevezana koncentracija u plazmi nakon 30 minuta bila je $0,05 \pm 0,03$ mg/l, a raspon pri C_{max} je 0,02-0,136 mg/l.

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 jedna petina praga toksičnosti.

U objavljenom ispitivanju koje uspoređuje farmakokinetiku jedne injekcije ropivakaina 5 mg/ml za blokadu ilioingvinalno-iliohipogastričnog živca s ultrazvukom u odnosu na orijentiranu tehniku, ultrazvučna tehnika je rezultirala povećanjem od 45-56% razina C_{max} , odnosno AUC i smanjenjem vremena za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi od 19%. Stoga se ultrazvučnim tehnikama mogu primijeniti niže doze (vidjeti dio 4.2).

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 SŽS-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

U odsutnosti ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.
U lužnatim otopinama moguća je precipitacija jer ropivakain pokazuje slabu topljivost pri vrijednosti $\text{pH} > 6,0$.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti prije otvaranja

3 godine

Rok valjanosti nakon otvaranja

Lijek se mora upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna polipropilenska ampula od 10 ml.

Polipropilenske ampule posebno su dizajnirane za štrcaljke s priključkom tipa *luer lock* i *luer fit*.

Veličine pakiranja:

1, 5, 10 ampula u blister 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.

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-542225121

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.03.2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2023.