

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ropivakainhydroklorid.

En 100 ml påse innehåller 200 mg ropivakainhydroklorid.

En 200 ml påse innehåller 400 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 100 ml påse innehåller 14,8 mmol (eller 340 mg) natrium.

En 200 ml påse innehåller 29,6 mmol (eller 680 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning med ett pH på 4,0-6,0 och en osmolalitet på 255-305 mOsmol/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning är indicerat för akut smärtlindring:

- Hos vuxna och ungdomar över 12 års ålder för:
 - Kontinuerlig epidural infusion eller intermittenta bolusinjektioner för postoperativ smärtlindring eller för smärtlindring vid vaginal förlossning
 - Regionala nervblockader
 - Kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusinjektioner, t.ex. för postoperativ smärtlindring
- Hos barn från 1 år till och med 12 års ålder (per- och postoperativ) för:
 - Enstaka eller kontinuerlig perifer nervblockad
- Hos nyfödda, spädbarn och barn till och med 12 års ålder för (per- och postoperativ) för:
 - Kaudal epiduralblockad
 - Kontinuerlig epidural infusion

4.2 Dosering och administreringssätt

Ropivacain Fresenius Kabi ska endast användas av, eller under överinseende av, läkare med erfarenhet av regionalanestesi.

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder

Nedanstående tabell 1 är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna. Den lägsta möjliga dos för att ge en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktiga när dosen bestäms.

Tabell 1. Vuxna och ungdomar över 12 år

	Koncentration mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING					
Lumbal epidural administrering					
Bolusdos	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermittenta injektioner (påfyllnadsdos) (vid t.ex. vaginal förlossning)	2,0	10-15 (med minsta intervall 30 minuter)	20-30		
Kontinuerlig infusion vid t.ex. vaginal förlossning	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Postoperativ smärtlindring	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Thorakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Regionala nervblockader					
(t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifera nervblockader (femoralisblockad eller interskalenblockad)					
Kontinuerlig infusion eller intermittenta injektioner (t.ex. för postoperativ smärtlindring)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

Doseringarna i tabellen är de doser som anses nödvändiga för en lyckad blockad och ska ses som riktlinjer för användning hos vuxna. Individuella variationer för start av effekt och varaktighet förekommer. Värdena i doskolumnen visar det förväntade genomsnittliga dosintervall som behövs. Standardreferenslitteratur bör konsulteras för både faktorer som påverkar specifika blockadetekniker och individuella patientbehov.

n/a = inte tillämplig (not applicable)

Administreringsätt

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. När en stor dos ska injiceras rekommenderas en testdos på 3-5 ml lidokain med adrenalin.

En oavsiktlig intravaskulär injektion kan t.ex. ge en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinalblockad.

Aspirering ska göras före och under administrering av huvuddosen, vilken ska injiceras långsamt eller med ökande doser, med en hastighet på 25-50 mg/min, under noggrann övervakning av patientens vitala funktioner och kontinuerlig verbal kontakt med patienten. Om toxiska symtom uppkommer ska infusionen omedelbart avbrytas.

Vid förlängd blockad, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepade bolusinjektioner, måste risken för toxiska plasmanivåer eller lokala nervskador beaktas. Kumulativa doser på upp till 675 mg ropivakain för kirurgi och postoperativ smärtlindring administrerat under 24 timmar tolererades väl hos vuxna, såsom postoperativ kontinuerlig epidural infusion med hastigheter på 28 mg/timme under 72 timmar. Hos ett begränsat antal patienter har högre doser, upp till 800 mg per dag, administrerats med relativt få biverkningar.

För behandling av postoperativ smärta kan följande teknik rekommenderas: om inte påbörjat preoperativt, induceras epiduralblock med Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml via en epidural kateter. Smärtlindring underhålls med infusion av Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml. Infusionshastigheter på 6-14 ml (12-28 mg) per timme ger en adekvat smärtlindring vid måttlig till svår postoperativ smärta och i de flesta fall ses endast svag icke-progressiv motorblockad. Maximal duration för epiduralblockad är 3 dagar. Det är dock viktigt att monitorera den analgetiska effekten, och ta bort katetern så snart smärtnivån tillåter. Med denna teknik erhålles en signifikant minskning av behovet av kompletterande opioidbehandling.

I kliniska studier har man administrerat ropivakain 2 mg/ml, enbart eller i kombination med fentanyl 1-4 µg/ml, som en epidural infusion för postoperativ smärtlindring i upp till 72 timmar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl gav bättre smärtlindring, men orsakade opioida biverkningar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl har endast undersökts med ropivakain 2 mg/ml.

Vid långvariga perifera nervblockader som utförs antingen som kontinuerlig infusion eller genom upprepade injektioner måste man beakta risken för uppkomst av toxiska plasmakoncentrationer eller lokal nervskada. I kliniska studier etablerades femoralisblockad med 300 mg ropivakain 7,5 mg/ml och interskalen blockad med 225 mg ropivakain 7,5 mg/ml inför kirurgiskt ingrepp. Smärtlindring upprätthölls därefter med ropivakain 2 mg/ml. Infusionshastigheter eller intermittenta injektioner på 10-20 mg per timme under 48 timmar gav tillfredställande smärtlindring och tolererades väl.

Nedsatt njurfunktion

Vanligtvis är det inte nödvändigt att justera dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion, vid engångsdoser eller korttidsanvändning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ropivakain metaboliseras i levern och ska därför användas med försiktighet hos patienter med allvarlig leversjukdom. Vid upprepad dosering kan doserna behöva minskas på grund av fördröjd eliminering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Tabell 2. Epiduralblockad: Barn från 0 (nyfödda) till och med 12 års ålder

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			

Kaudal epiduralblockad			
För blockad nedanför T12, till barn upp till 25 kg	2,0	1	2
Kontinuerlig epidural infusion			
Till barn upp till 25 kg			
<i>0 - 6 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6 - 12 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1 - 12 år</i>			
Bolusdos ^b	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Det föreligger individuella variationer. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig, och ska baseras på idealvikten. Volymen för kaudal epiduralblockad och för epidurala bolusdoser bör inte överstiga 25 ml hos någon patient. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientförutsättningar.

a) Doser i det nedre dosintervallet rekommenderas till torakal epiduralblock, medan doser i övre dosintervallet rekommenderas till lumbal eller kaudal epiduralblock.

b) Rekommenderas för lumbalt epiduralblock. Det rekommenderas att bolusdoserna för torakal epidural smärtlindring minskas.

Användning av ropivakain hos prematura barn har inte dokumenterats.

Tabell 3. Perifer nervblockad: Spädbarn och barn 1-12 år

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			
Engångsinjektion för perifer nervblockad			
t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca compartmentblockad	2,0	0,5 – 0,75	1,0 – 1,5
Multipla blockader	2,0	0,5 – 1,5	1,0 – 3,0
Kontinuerlig infusion för perifer nervblockad till barn 1 till 12 år			

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 – 0,3 ml/kg/h	0,2 – 0,6 mg/kg/h

Doseringarna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Individuella variationer förekommer. En gradvis minskning av dosen är ofta nödvändig hos barn med en hög kroppsvikt och ska baseras på den ideala kroppsvikten. Standardreferenslitteratur ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

Enstaka injektioner för perifer nervblockad (t.ex. ilioinguinala nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca compartmentblockad) bör inte överstiga 2,5-3,0 mg/kg.

Doserna för perifer nervblockad hos spädbarn och barn utgör riktlinjer för användning till barn utan allvarlig sjukdom. Mer konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med allvarlig sjukdom.

Administreringsätt

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. Patientens vitala funktioner ska övervakas noggrant under injektionen. Om toxiska symtom uppkommer ska injektionen omedelbart avbrytas.

En kaudal epiduralinjektion av ropivakain 2 mg/ml ger tillräcklig postoperativ smärtlindring nedanför T12 hos de flesta patienter, när dosen 2 mg/ml ges som 1 ml/kg. Volymen av den kaudala epiduralinjektionen kan justeras för att styra utbredningen av den sensoriskablockaden, enligt rekommendationer i standardreferenslitteratur. Doser upp till 3 mg/kg givna som 3 mg/ml har använts hos barn äldre än 4 år. Denna koncentration är dock associerad med en högre incidens motorblockad.

Det rekommenderas att den beräknade dosen av lokalanestetika ges som avdelade doser, oavsett administreringsväg.

Om injektion av ropivakain rekommenderas kan Ropivacain Fresenius Kabi injektionsvätska, lösning, användas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ropivakain eller mot andra lokalanestetika av amidtyp, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allmänna kontraindikationer relaterade till epiduralanestesi ska beaktas, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används
- Intravenös regionalanestesi
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Hypovolemi

4.4 Varningar och försiktighet

Procedurer med regionalanestesi ska alltid utföras i områden med anpassad utrustning och lämplig personal. Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas i närheten.

Inför stora nervblockader bör patienten vara i ett gott allmäntillstånd och en intravenös kateter ska sättas inför ingreppet.

Den ansvariga läkaren bör vidta lämpliga åtgärder för att förhindra intravaskulära injektioner (se avsnitt 4.2) och ha kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9). En sådan komplikation är oavsiktlig subaraknoidal injektion, som kan leda till en hög spinal blockad med apné och hypotension. Kramper har förekommit, oftast efter blockad av plexus brachialis och epiduralblockad. Detta är troligen resultatet av oavsiktlig intravaskulär injektion eller snabb absorption från injektionsstället.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra injektion i inflammerade områden.

Kardiovaskulära effekter

Epidural och intratekal anestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Hypotension ska omedelbart behandlas med en intravenös vasopressor, och med en lämplig intravenös vätska.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering bör övervägas eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva (se avsnitt 4.5). Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakain vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med annan hjärtsjukdom. I vissa fall har återupplivning varit svår. Om hjärtstillestånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas för en lyckad utgång.

Huvud- och halsblockader

Vissa regionalanestesitekniker såsom injektioner i huvud- och halsregionerna kan vara förknippade med ökad frekvens allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalanestetikum som används.

Stora perifera nervblockader

Stora perifera nervblockader kan innebära tillförsel av stora mängder lokalanestetika till rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora blodkärl. I sådana områden råder ökad risk för intravaskulära injektioner och/eller snabb systemabsorption, vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.

Överkänslighet

Eventuell korsöverkänslighet mot andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas (se avsnitt 4.3).

Hypovolemi

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig allvarlig hypotension under epidural anestesi, oavsett vilket lokalanestetika som används (se avsnitt 4.3).

Patienter med generellt nedsatt hälsotillstånd

Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd, på grund av åldrande eller andra bidragande orsaker som AV-block II eller III, allvarlig leversjukdom eller kraftigt sänkt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet. Dock är regionalanestesi ofta indicerat hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Ropivakain metaboliseras i levern och bör därför användas med försiktighet till patienter med svår leversjukdom, upprepade doser kan behöva reduceras på grund av fördröjd eliminering.

Vid nedsatt njurfunktion är det vanligtvis inte nödvändigt att reducera dosen vid engångsdoser eller vid korttidsbehandling. Acidosis och låga plasmaproteinnivåer, som ofta förekommer hos patienter med kronisk njursvikt, kan öka risken för systemtoxicitet.

Akut porfyri

Ropivacain Fresenius Kabi infusionsvätska, lösning, är möjligen porfyrinogen och bör därför endast förskrivas till patienter med akut porfyri när inget säkrare alternativ finns. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iakttas för känsliga patienter enligt standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare specialiserade inom området.

Kondrolys

Efter att produkten börjat marknadsföras har rapporter om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig infusion av lokalanestetika intraartikulärt, inklusive ropivakain rapporterats. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för ropivakain. Intraartikulär infusion med Ropivacain Fresenius Kabi ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Hjälpämnen med känd verkan/effekt

Detta läkemedel innehåller 3,4 mg natrium per ml, motsvarande 0,17% av WHO's maximalt rekommenderat dagligt intag på 2 g natrium för en vuxen.

Långvarig tillförsel

Långvarig tillförsel av ropivakain till patienter som behandlas med starka CYP 1A2-inhibitorer (till exempel fluvoxamin och enoxacin) bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omognad hos vissa organ och funktioner. De stora variationerna i plasmakoncentrationer av ropivakain som setts i kliniska prövningar hos nyfödda indikerar att det kan finnas en förhöjd risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp, speciellt vid kontinuerlig epidural infusion. De rekommenderade doserna till nyfödda är baserade på begränsade kliniska data. När ropivakain används i denna åldersgrupp krävs omsorgsfull övervakning av tecken på systemtoxicitet (till exempel genom tecken på CNS-toxicitet, EKG, SpO₂) och lokal neurotoxicitet (till exempel förlängd återhämtning). Övervakningen ska fortsätta efter avslutad infusion, på grund av långsam elimination hos nyfödda.

- Säkerhet och effekt av ropivakain 2 mg/ml för regionala nervblockader hos barn upp till och med 12 år har inte fastställts.
- Säkerhet och effekt för ropivakain 2 mg/ml för perifera nervblockader hos spädbarn under 1 år har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivacain Fresenius Kabi ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, som lidokain och mexiletin, då de systemtoxiska effekterna är additiva. Samtidig användning av Ropivacain Fresenius Kabi och allmän anestetika eller opioider kan orsaka potentiering av läkemedlens (bi-)effekter. Specifika interaktionsstudier med lokalanestetika och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 1A2 är inblandat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxi-ropivakain.

Plasmaclearance av ropivakain minskar med upp till 77% *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Starka CYP1A2-hämmare, som t.ex. fluvoxamin och enoxacin, kan interagera med Ropivacain Fresenius Kabi om det ges samtidigt under långvarig administrering. Långvarig tillförsel av ropivakain bör undvikas hos patienter som behandlas med starka CYP1A2-hämmare se även avsnitt 4.4.

Plasmaclearance av ropivakain minskade med 15% *in vivo* vid samtidig administrering av ketokonazol, en selektiv och potent CYP3A4-hämmare. Hämmningen av detta enzym har sannolikt ingen klinisk relevans.

In vitro är ropivakain en kompetitiv hämmare av CYP2D6, men antagligen inte vid de plasmakoncentrationer som nås kliniskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bortsett från epidural administrering inom obstetrik saknas adekvata data från användningen av ropivakain hos gravida kvinnor. Ropivakain passerar i vilket fall placentan (se avsnitt 5.2) och kan sänka fostrets hjärtfrekvens, vilket kan orsaka fetal bradykardi. Därför rekommenderas noggrann övervakning av fostrets hjärtfrekvens. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Amning

Uppgift saknas om ropivakain passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Beroende på dosen så kan lokalanestetika påverka mental funktion och koordinationsförmåga även utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och vakenhet.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Biverkningsprofilen för Ropivacain Fresenius Kabi liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av nervblockaden, t.ex. hypotension och bradykardi under intratekal anestesi, samt fall som orsakas av nålpunktionen (t.ex. spinalt hematoma, postdural punkteringshuvudvärk, meningit och epidural abscess).

De vanligaste biverkningarna, illamående och hypotension, är väldigt frekventa under anestesi och kirurgi i allmänhet och det är inte möjligt att särskilja reaktioner som orsakas av den kliniska situationen, läkemedlet eller av blockaden.

Andelen patienter som kan förväntas uppleva biverkningar varierar beroende på vilken administreringsväg som används. Systemiska och lokala biverkningar av ropivakain uppkommer på grund av hög dosering, snabb absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion.

Tabell 4. Biverkningstabell

Frekvenserna i tabell 4 i avsnitt 4.8 är: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock, angioneurotiskt ödem och urtikaria)
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Oro

Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, Grand mal-konvulsioner, slaganfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, förlamning av tunga, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypoestesi
	ingen känd frekvens	Dyskinesi, Horners syndrom
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkopé
Andningsvägar, bröstkorg och mediastium	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention
Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturstegring, stelhet, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi

^a Hypotension är mindre vanligt hos barn (>1/100, <1/10).

^b Kräkning är vanligare hos barn (>1/10).

*Dessa symtom uppträder vanligtvis på grund av oavsiktlig intravascular injection, överdosering eller snabb absorption, se avsnitt 4.9.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Neurologiska komplikationer

Neuropati och ryggmärgsdysfunktion (t.ex. arteria spinalis anterior-syndrom, araknoidit och cauda equina-syndrom), som i sällsynta fall kan orsaka bestående men, har associerats med regionalanestesi, oavsett vilket lokalanestetika som använts.

Efter epidural administrering kan kraniell spridning av lokalanestetika, särskilt hos gravida kvinnor, ibland resultera i Horners syndrom som kännetecknas av mios, ptos och anhidros. Symtomen försvinner spontant när behandlingen avbryts.

Total spinal blockad

Total spinal blockad kan inträffa om en epidural dos av misstag administreras intratekalt.

Akut systemisk toxicitet

Systemiska toxiska reaktioner involverar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet (CVS). Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer av lokalanestetika i blodet, som kan uppkomma vid (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller exceptionellt snabb absorption från rikt vaskulariserade områden, se även avsnitt 4.4. CNS-symtom är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan symtom från hjärtat skiljer sig mer åt mellan olika läkemedel, både kvantitativt och kvalitativt.

CNS-toxicitet

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis syn- och hörselrubbingar, periorala domningar, yrsel, berusningskänsla, stickningar och parestesi. Dysartri, muskelstelhet och muskelryckningar är allvarligare och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal-kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under kramperna beroende på en ökad muskelaktivitet och otillräcklig ventilation och möjligen sämre fungerande andningsvägar. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Respiratorisk och metabol acidosis förstärker och förlänger effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikans metabolism och distribution bort från centrala nervsystemet. Detta går snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

Kardiovaskulär systemtoxicitet

Kardiovaskulär toxicitet indikerar en allvarligare situation. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan uppkomma som ett resultat av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. I frivilliga resulterade intravenös infusion av ropivakain i tecken på försämrad konduktivitet och kontraktilitet.

Kardiovaskulär toxicitet föregås vanligtvis av tecken på CNS-toxicitet, om inte patienten är under generell anestesi eller är kraftigt sederad med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater.

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn väntas vara desamma som hos vuxna med undantag för hypotension som inträffar mer sällan hos barn (>1 av 100 till <1 av 10) och kräkningar som inträffar oftare hos barn (> 1 av 10).

Hos barn kan tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetika vara svåra att se då de kan ha svårt att uttrycka sig verbalt, se även avsnitt 4.4.

Behandling av akut systemisk toxicitet

Se avsnitt 4.9.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbar (inom några sekunder) systemisk toxicitet. Vid överdosering kan det dröja en till två timmar innan högsta plasmakoncentration nås, beroende på injektionsstället, och tecken på toxicitet kan därför dröja (se avsnitt 4.8).

Behandling

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste behandlas snabbt genom lämpliga åtgärder för luftvägar/andning och administrering av kramplösande läkemedel.

I händelse av cirkulationsstillestånd ska hjärt-lungräddning utföras omedelbart. Viktigt är att upprätthålla god syretillförsel, andning och cirkulation samt att behandla acidosis.

Om kardiovaskulär depression uppstår (blodtrycksfall/bradykardi) bör lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor och/eller inotropa medel övervägas. Barn ska ges doser i proportion till sin ålder och kroppsvikt.

Om hjärtstillestånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas för en lyckad utgång

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01BB09

Ropivakain är en långtidsverkande lokalanestetikum av amidtyp med både anestetisk och analgetisk effekt. Vid höga doser ger ropivakain kirurgisk anestesi, medan lägre doser ger sensorisk blockad med begränsad och icke-progressiv motorblockad.

Ropivakainhydroklorid blockerar impulsledningen i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Depolarisationshastigheten minskar medan tröskeln höjs, vilket resulterar i en lokal blockad av nervimpulser.

Den mest karakteristiska egenskapen hos ropivakain är den långa effektdurationen. Tillslag och duration av den lokalanestetiska effekten beror på administreringsställe och dos, men påverkas inte av närvaro av vasokonstriktor (t.ex. adrenalin). För detaljer om tillslag och effekt av Ropivacain Fresenius Kabi, se avsnitt 4.2 (tabell 1).

Friska frivilliga som fått ropivakain via intravenös infusion tolererade lägre doser väl, och fick som väntat CNS-symtom vid den maximala tolererade dosen. Den kliniska erfarenheten tyder på att ropivakain har en god säkerhetsmarginal när det används i de rekommenderade doserna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Ropivakain har ett kiralt centrum och finns tillgänglig som ren S-(-)-enantiomer. Det är mycket fettlösligt. Samtliga metaboliter har en lokalanestetisk effekt, men med betydligt lägre potens och kortare duration än ropivakain.

Det finns inga bevis för *in vivo*-racemisering av ropivakain.

Plasmakoncentrationen av ropivakain är beroende av given dos, administreringsätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Ropivakain uppvisar linjär farmakokinetik, dvs maximal plasmakoncentration är proportionell mot dos.

Ropivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från epiduralrummet, med halveringstider för de två faserna i storleksordningen 14 minuter respektive 4 timmar hos vuxna. Den långsammare absorptionen är hastighetsbegränsande faktor för eliminationen av ropivakain, vilket förklarar varför den terminala halveringstiden är längre efter epidural administrering än efter intravenös tillförsel. Ropivakain visar en bifasisk absorption från kaudala epiduralrummet även hos pediatrika patienter.

Ropivakain har ett genomsnittligt totalt plasmaclearance i storleksordningen 440 ml/min och ett renalt clearance på 1 ml/min. Distributionsvolym är vid steady state 47 liter och terminal halveringstid är 1,8

timmar efter intravenös administrering. Ropivakain har en medelhögt hepatiskt extraktionsratio på ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa1-glykoprotein och har en fri fraktion på ca 6%.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural och interskalen infusion har observerats, beroende på en post-operativ ökning av surt alfa1-glykoprotein.

Ökningen av fritt, farmakologiskt aktivt ropivakain i plasma har varit avsevärt mindre än ökningen av totalt ropivakain.

Då ropivakain har ett medel till lågt hepatiskt extraktionsratio, så bör eliminationsgraden bero på den obundna plasmakoncentrationen. En postoperativ ökning av AAG minskar den fria fraktionen på grund av ökad proteinbindning, som minskar den totala clearance och resulterar i en ökning av den totala plasmakoncentrationen, vilket setts i studier med vuxna och pediatrika patienter. Clearance av obundet ropivakain är oförändrat vilket ses genom de stabila obundna koncentrationerna under postoperativ infusion. Det är den obundna plasmakoncentration som har ett samband med systemiska farmakodynamiska effekter och toxicitet.

Ropivakain passerar placenta och jämvikt uppnås snabbt mellan obundet ropivakain hos moder och foster. Graden av proteinbindning hos fostret är lägre än hos modern, vilket ger en lägre total plasmakoncentration hos fostret än hos modern.

Biotransformation och elimination

Ropivakain metaboliseras i stor utsträckning, främst genom aromatisk hydroxylering. Totalt 86% av dosen utsöndras via urinen efter intravenös administrering, av vilket bara ca 1% är oförändrat läkemedel. Huvudmetaboliten är 3-hydroxi-ropivakain, av vilken ca 37% utsöndras via urinen, huvudsakligen konjugerat. Ca 1-3% utsöndras via urinen i form av 4-hydroxi-ropivakain, N-dealkylerad metabolit (PPX) och 4-hydroxi-dealkylerad metabolit. Konjugerad och okonjugerad 3-hydroxi-ropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

Ett liknande metabolitmönster har setts i pediatrika patienter över 1 år som i vuxna patienter.

Försämrad njurfunktion har liten eller ingen påverkan på ropivakains farmakokinetik. Clearance av PPX är signifikant kopplat till clearance av kreatinin. Bristande samband mellan total exponering, uttryckt som AUC, och clearance av kreatinin indikerar att den totala clearance av PPX inkluderar en icke njur-relaterad eliminering utöver utsöndringen från njurarna. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering av PPX som ett resultat av ett lågt icke njur-relaterat clearance. Med anledning av minskad CNS toxicitet av PPX i jämförelse med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna vara försumbara för den kortvariga behandlingen. Patienter i slutskedet av njursjukdom som genomgår dialys har inte studerats.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad populationsanalys av studier där 192 barn, 0-12 år, ingick. Clearance av obundet ropivakain och PPX, samt obunden ropivakains distributionsvolym, beror både av kroppsvikt och av ålder, till leverfunktionen mognat då det till störst del beror av kroppsvikt. I takt med att leverfunktionen mognar ökar clearance för obundet ropivakain till 3 års ålder och för PPX till 1 års ålder. På samma sätt påverkas distributionsvolymen av obundet ropivakain av levermognaden, och stabiliseras vid 2 års ålder. Distributionsvolymen för obundet PPX beror enbart av kroppsvikten. Då PPX har en längre halveringstid och ett lägre clearance kan det ansamlas vid epidural infusion.

Clearance för obundet ropivakain (Cl_u) når samma storleksordning som vuxnas från ca 6 månaders ålder. Värdena för totalt clearance av ropivakain (Cl) i tabell 5 nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

Tabell 5. Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från den poolade populationsanalysen

Åldersgrupp	Kroppsvikt ^a	Clu ^b	Vu ^c	Cl ^d	t _{1/2} ^e	t _{1/2PPX} ^f
	(kg)	(l/tim/kg)	(l/kg)	(l/tim/kg)	(tim)	(tim)
Nyfödda	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 månad	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 månader	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 år	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 år	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 år	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Median kroppsvikt för respektive ålder från WHO databas.

^b Clearance för obundet ropivakain.

^c Distributionsvolym för obundet ropivakain.

^d Totalt clearance för obundet ropivakain.

^e Terminal halveringstid för ropivakain.

^f Terminal halveringstid för PPX.

Det simulerade medelvärde för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain (Cu_{max}) efter ett kaudalblock (singeldos) tenderade vara högre i nyfödda och tiden till Cu_{max} (t_{max}) minskade med stigande ålder (tabell 6). Simulerade medelvärden för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain efter 72 timmars kontinuerlig epidural infusion med rekommenderad doseringshastighet visade också högre nivåer i nyfödda jämfört med spädbarn och barn. Se även avsnitt 4.4.

Tabell 6. Simulerade medelvärden och observerade medelvärden för obundet Cu_{max} efter ett kaudalblock (singeldos)

Åldersgrupp	Dos	Cu_{max} ^a	t_{max} ^b	Cu_{max} ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(tim)	(mg/l)
0-1 månad	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 månader	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 månader	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 år	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Obunden maximal plasmakoncentration

^b Tid till obunden maximal plasmakoncentration

^c Observerad och dosnormaliserad obunden obunden maximal plasmakoncentration

Vid 6 månaders ålder nås brytpunkten för justering av den rekommenderade doseringshastigheten för kontinuerlig epidural infusion, då clearance för obundet ropivakain nått 34 % och för obundet PPX nått 71% av dess fulla värde. Den systemiska exponeringen är högre i nyfödda och även något högre i barn mellan 1 och 6 månader jämfört med äldre barn, vilket beror på att leverfunktionen inte är fullt utvecklad. Detta kompenseras delvis genom den 50% lägre rekommenderade doseringshastigheten för barn under 6 månader.

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obunden ropivakain och PPX har gjorts, baserade på PK parametrarna och deras varians från populationsanalysen. Dessa simuleringar visar att för ett kaudalblock (singeldos) måste den rekommenderade dosen ökas med en faktor på 2,7 i den yngsta gruppen och en faktor på 7,4 i åldersgruppen 1-10 år för att övre gränsen i ett 90% prediktionsintervall ska nå gränsvärdet för systemisk toxicitet. Motsvarande faktor för kontinuerlig epidural infusion är 1,8 respektive 3,8.

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obunden ropivakain och PPX, baserade på PK parametrarna och deras varians från populationsanalysen, indikerar att för 1 till 12 år gamla spädbarn och barn som får 3 mg/kg perifer (ilioingunial) blockad (singeldos) är medianvärdet för den obundna högsta koncentrationen, uppnådd efter 0,8 timmar, 0,0347 mg/L, en tiondel av tröskelvärdet för toxicitet (0,34 mg/L). Det övre 90-procentiga konfidensintervallet för den obundna högsta koncentrationen är 0,074 mg/L, en femtedel av tröskelvärdet för toxicitet.

I likhet är medianvärdet för den obundna högsta koncentrationen vid fortsatt perifer blockad (0,6 mg ropivakain/kg för 72 timmar), föregången av en 3 mg/kg perifer nervblockad (singeldos), 0,053 mg/L. Det övre 90-procentiga konfidensintervallet för den obundna högsta koncentrationen är 0,088 mg/L, en fjärdedel av tröskelvärdet för toxicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, singel- och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och lokal toxicitet visar inte några särskilda risker för människa, förutom de som kan förväntas på grund av den farmakodynamiska verkan av höga doser av ropivakain (t.ex. CNS-symtom, inkluderande kramper, och kardiotoxicitet).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Blandbarhet med andra lösningar än de som nämns i avsnitt 6.6 har inte undersökts. Alkalinisering kan medföra utfällning eftersom ropivakain är svårlösligt vid pH över 6,0.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före öppnande: 2 år

Hållbarhet efter öppnande: För omedelbar användning.

För hållbarhet för blandningar, se avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
För förvaringsanvisningar efter blandning, se avsnitt 6.6

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml transparent polyolefinpåse.
200 ml transparent polyolefinpåse.

Förpackningsstorlekar:
1 påse med ytterpåse
5 påsar med ytterpåse
10 påsar med ytterpåse

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Ropivacain Fresenius Kabi produkter är endast avsedda för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar, och om behållaren är intakt.

Intakt behållare får inte autoklaveras igen. Använd en påse med intakt ytterpåse när en steril utsida krävs.

Ropivacain Fresenius Kabi infusionsvätska, lösning, i infusionspåsar av plast är kemiskt och fysikaliskt kompatibla med följande läkemedel:

Koncentration Ropivacain Fresenius Kabi: 1-2 mg/ml	
Additiv	Koncentration*
Fentanylcitrat	1,0-10,0 µg/ml
Sufentanilcitrat	0,4-4,0 µg/ml
Morfinsulfat	20,0-100,0 µg/ml
Klonidinhydroklorid	5,0-50 µg/ml

* Koncentrationsintervallen i tabellen är vidare än de som används i klinisk praxis. Epidural infusion med Ropivacain Fresenius Kabi/sufentanilcitrat, Ropivacain Fresenius Kabi/morfinsulfat och Ropivacain Fresenius Kabi/klonidin har inte studerats i kliniska prövningar.

Blandningarna är kemiskt och fysikaliskt stabila i 30 dagar i 20-30°C. Från en mikrobiologisk synvinkel ska blandningarna användas omedelbart. Om blandningarna inte används omedelbart ansvarar användare för förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i 2-8°C.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42451

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-07-02/2013-05-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-30