

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 10 ml ampull innehåller 20 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 20 ml ampull innehåller 40 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 100 ml flaska innehåller 200 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 200 ml flaska innehåller 400 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 400 ml flaska innehåller 800 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 500 ml flaska innehåller 1000 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

3,3 mg natrium/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning med ett pH på 4–6 och en osmolalitet på 270–320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut smärtlindring hos vuxna och ungdomar (över 12 år):

- 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.

Akut smärtlindring hos barn:

- Enstaka och kontinuerlig perifer nervblockad hos småbarn (från 1 år) och barn (≤ 12 år)
- Kaudal epiduralblockad hos nyfödda (0–27 dagar), spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader) och barn (≤ 12 år) (peri- och postoperativ)
- Kontinuerlig epidural infusion hos nyfödda (0–27 dagar), spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader) och barn (≤ 12 år) (peri- och postoperativ).

4.2 Dosering och administreringssätt

Ropivakainhydroklorid ska endast användas av, eller under överinseende av, läkare med erfarenhet av regionalanestesi.

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna hos genomsnittliga vuxna patienter. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter. Lägsta möjliga dos som ger en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktiga när dosen bestäms.

	Koncentra- -tion mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING					
Lumbal epidural administrering					
Bolus	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	n/a	n/a
Kontinuerlig infusion vid t.ex. vaginal förlossning	2,0	6–10 ml/tim	12–20 mg/tim	n/a	n/a
Postoperativ smärtlindring	2,0	6–14 ml/tim	12–28 mg/tim	n/a	n/a
Torakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6–14 ml/tim	12–28 mg/tim	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/tim	10–20 mg/tim	n/a	n/a

n/a = inte tillämplig (not applicable)

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 ropivakainhydroklorid för kirurgi och postoperativ smärtlindring administrerat under 24 timmar tolererades väl hos vuxna, liksom postoperativ kontinuerlig epidural infusion med hastigheter på upp till 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.

Maximal duration för epiduralblockad är 3 dagar.

Kombination med opioider

I kliniska studier har man administrerat ropivakainhydroklorid 2 mg/ml 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 ropivakainhydroklorid 2 mg/ml.

Pediatrisk population

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Det föreligger individuella variationer. Dosrekommendationer kan ges för barn upp till 25 kg. Volymen för enstaka kaudal epiduralblockad och volymen för epidurala bolusdoser bör inte överstiga 25 ml hos någon patient. Då data saknas kan dosrekommendationer inte ges för barn som väger över 25 kg. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig, och ska baseras på idealvikten. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter.

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (peri- och postoperativt)			
Kaudal epiduralblockad	2,0 ^{c)}	1	2
Singelinjektion			
För blockad nedanför T12, till barn upp till 25 kg			
Kontinuerlig epidural infusion			
Till barn upp till 25 kg			
0–6 månader			
Bolusdos ^{a)}	2,0	0,5–1	1–2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/tim	0,2 mg/kg/tim
6–12 månader			
Bolusdos ^{a)}	2,0	0,5–1	1–2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim
från 1 år			
Bolusdos ^{b)}	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim

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

b) Rekommenderas för lumbal epiduralblockad. Det rekommenderas att bolusdoserna för torakal epidural smärtlindring reduceras.

c) En kaudal epiduralinjektion av ropivakainhydroklorid 2 mg/ml ger tillräcklig postoperativ smärtlindring nedanför T12 hos de flesta patienter, när dosen 2 mg/kg ges som 1 ml/kg. Volymen av den kaudala epiduralinjektionen kan justeras för att styra utbredningen av den sensoriska blockaden, 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 frekvens motorisk blockad.

Spädbarn och barn 1–12 år:

	Koncentration	Volym	Dos
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (peri- och postoperativt)			
Enstaka injektioner för perifer nervblockad t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca- kompartimentblockad	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 hos barn från 1 till 12 år. Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1–0,3 ml/kg/tim	0,2–0,6 mg/kg/tim

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. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter.

De föreslagna ropivakaindoserna för perifer blockad hos spädbarn och barn kan användas som riktlinjer för användning till barn utan allvarlig sjukdom. Mera konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med svår sjukdom.

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

Användning av ropivakainhydroklorid hos prematura barn har inte studerats.

Administreringssätt

Perineural och epidural användning.

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. När en stor dos ska injiceras rekommenderas en testdos av 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.

Ropivakainhydroklorid 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 injektionen omedelbart avbrytas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra lokalanestetika av amidtyp, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allmänna kontraindikationer relaterade till regionalanestesi, inklusive neuraxial anestesi, ska beaktas
- Intravenös regionalanestesi (Biers block)
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Hypovolemi

4.4 Varningar och försiktighet

Procedurer med regionalanestesi ska alltid utföras i utrymmen 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

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. Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakainhydroklorid vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med samtidig 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.

Hypovolemi

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig svår hypotension under epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetika som används.

Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd

Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd, på grund av åldrande eller andra bidragande orsaker som partiell eller fullständig AV-block, avancerad leversjukdom eller svårt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet. Dock är regionalanestesi ofta indicerat hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

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 systemisk toxicitet.

Akut porfyri

Ropivakain 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

Det har efter marknadsintroduktion inkommit rapporter om kondrolys hos patienter som postoperativt har fått lokalanestetika genom kontinuerlig intraartikulär infusion. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning. Kontinuerlig intraartikulär infusion av Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Långvarig tillförsel

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

Varningar och försiktighetsåtgärder gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 gram natrium för vuxna.

Pediatrik 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 regelbunden övervakning av tecken på systemisk toxicitet (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 perifer nervblockader har inte fastställts för barn under 1 år. Säkerhet och effekt av ropivakain 2 mg/ml för regionala nervblockader har inte fastställts för barn upp till 12 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivakainhydroklorid ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller 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 ropivakainhydroklorid och allmänanestetika eller opioider kan orsaka potentiering av läkemedlens (bi-)effekter. Specifika interaktionsstudier med ropivakain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 1A2 är involverat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxiropivakain. Plasmaclearance av ropivakain minskar med upp till 77 % *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Långvarig tillförsel av ropivakain bör undvikas hos patienter som behandlas med starka CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och enoxacin, eftersom dessa kan interagera med ropivakainhydroklorid (se 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 isoenzym 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 behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndring av ropivakain i modersmjölk.

Fertilitet

Inga tillgängliga kliniska data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beroende på dosen kan lokalanestetika ha en mindre effekt på mental funktion och koordinationsförmåga även utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och reaktionsförmåga.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för ropivakainhydroklorid liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp.

Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av nervblockaden, t.ex. hypotension och bradykardi under spinal/epiduralblockad.

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

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 typen av blockad.

Biverkningstabell

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	$< 1/10\ 000$
ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem

Immunsystemet

Sällsynta

Allergiska reaktioner (urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion upp till anafylaktisk chock)

Psykiska störningar

Mindre vanliga

Oro

*Centrala och perifera
nervsystemet*

Vanliga

Parestesi, yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga

Symptom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-konvulsioner, krampanfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, bedövning av tungan, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, muskelryckningar, dysartri, tremor, hypoestesi)*

Ingen känd frekvens

Dyskinesi

Hjärtat

Vanliga

Bradykardi, takykardi

Sällsynta

Hjärtstillestånd, arytmier

Blodkärl

Mycket vanliga

Hypotension

Vanliga

Hypotension (hos barn), hypertension

Mindre vanliga

Synkope

*Andningsvägar, bröstorg
och mediastinum*

Mindre vanliga

Dyspné

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

Illamående, kräkningar (hos barn)

Vanliga

Kräkningar

*Muskuloskeletala systemet
och bindväv*

Vanliga

Ryggont

Njurar och urinvägar

Vanliga

Urinretention

*Allmänna symtom och/eller
symtom vid
administreringsstället*

Vanliga

Hypertermi, frossa

Mindre vanliga

Hypotermi

* Dessa symtom uppträder vanligtvis på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption (se avsnitt 4.9).

Klassrelaterade 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.

Total spinal blockad

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

Pediatriisk 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 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 barn kan ha svårt att uttrycka sig verbalt (se även avsnitt 4.4).

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 det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Akut systemisk toxicitet

Systemiska toxiska reaktioner involverar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. 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. Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbar (inom sekunder till några minuter) 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.

Tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetika kan vara svåra att se om patienterna är under generell anestesi.

Centrala nervsystemet

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av stigande svårighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis syn- och hörselrubbingar, periorala domningar, yrsel, berusningskänsla, stickningar och parestesi. Dysartri, muskelstelhet och muskelryckningar är allvarigare och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte misstolkas som en underliggande neurologisk sjukdom. 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 försämrad andning. I svåra fall kan andningsstillestånd inträffa. Respiratorisk och metabol acidosis förstärker och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikumets distribution bort från centrala nervsystemet och på dess metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan ske snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

Kardiovaskulär toxicitet

Kardiovaskulär toxicitet indikerar en allvarigare 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.

Behandling

Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas i närheten.

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) omedelbart behandlas med lämpligt luftvägs-/andningsstöd och administrering av krampösande medel.

Om cirkulationsstillstånd uppstår ska hjärt-lungräddning omedelbart påbörjas. Viktigt är att upprätthålla god syrsättning, 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.

Om hjärtstillstånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas för en lyckad utgång.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01BB09

Ropivakain är ett 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.

Ropivakain 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 effektduration av ropivakain, se avsnitt 4.2.

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

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.

Absorption

Plasmakoncentrationen av ropivakain är beroende av given dos, administreringssätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Vid intravenös administrering uppvisar ropivakain linjär farmakokinetik, d.v.s. maximal plasmakoncentration är proportionell mot dos upp till 80 mg.

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 skenbara elimineringshalveringstiden är längre efter epidural än efter intravenös administrering.

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

Variationerna i koncentrationen av fritt, farmakologiskt aktivt ropivakain i plasma har varit avsevärt mindre än variationerna i den totala koncentrationen av ropivakain i plasma.

Då ropivakain har en måttlig till låg hepatisk extraktionskvot, så bör elimineringshastigheten bero på koncentrationen av obundet ropivakain i plasma. 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 koncentrationerna av obundet ropivakain under postoperativ infusion. Det är den obundna plasmakoncentrationen som har ett samband med systemiska farmakodynamiska effekter och toxicitet.

Distribution

Ropivakain har ett genomsnittligt totalt plasmaclearance på 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 medelhög hepatisk extraktionskvot på ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa1-glykoprotein (AAG) i plasma och har en fri fraktion på ca 6 %.

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.

Metabolism och eliminering

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 ropivakain. Huvudmetaboliten är 3-hydroxiropivakain, av vilken ca 37 % utsöndras via urinen, huvudsakligen konjugerat. Ca 1-3 % utsöndras via urinen i form av 4-hydroxiropivakain, N-dealkylerad metabolit (PPX) och 4-hydroxi-dealkylerad metabolit. Konjugerad och okonjugerad 3-hydroxiropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

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

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken för ropivakain. Renalt clearance för PPX har signifikant korrelation med kreatininclearance. Avsaknad av korrelation mellan total exponering (uttryckt som AUC) och kreatininclearance tyder på att total clearance för PPX utöver renal eliminering även inkluderar icke-renal eliminering. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering för PPX som ett resultat av ett lågt icke-renalt clearance. Eftersom CNS-toxiciteten är lägre för PPX jämfört med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna av detta vara försumbara vid korttidsbehandling. Patienter med terminal njursjukdom som genomgår dialys har inte studerats.

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

Äldre

Ropivakains plasmaclearance är mindre och halveringstiden för elimination är längre hos denna patientgrupp. Vid kontinuerliga injektioner ska dosen därför anpassas (eventuellt minskas) enligt patientens individuella behov för att undvika ansamling av ropivakain.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad farmakokinetisk populationsanalys av studier där 192 barn, 0–12 år, ingick. Clearance av obundet ropivakain och PPX samt distributionsvolym för obundet ropivakain beror både på kroppsvikt och ålder fram till att leverfunktionen mognat, varefter det främst beror på kroppsvikten. 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 på 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 hos vuxna från ca 6 månaders ålder. Värdena för totalt clearance av ropivakain (Cl) i tabellen nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från den poolade farmakokinetiska populationsanalysen på barn

Åldersgrupp	Kroppsvikt ^a (kg)	Cl_u ^b (l/tim/kg)	V_u ^c (l/kg)	Cl ^d (l/tim/kg)	$t_{1/2}$ ^e (tim)	$t_{1/2PPX}$ ^f (tim)
Nyfödda spädbarn	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 Mediankroppsvikt för respektive ålder från WHO databas.

^b Clearance för obundet ropivakain.

^c Distributionsvolym för obundet ropivakain.

^d Totalt clearance för ropivakain.

^e Terminal halveringstid för ropivakain.

^f Terminal halveringstid för PPX.

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

Simulerade medelvärden och observerade medelvärden för obundet $C_{u,max}$ efter ett kaudalblock (singeldos)

Åldersgrupp	Dos (mg/kg)	$C_{u,max}$ ^a (mg/l)	t_{max} ^b (tim)	$C_{u,max}$ ^c (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 Maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain

^b Tid till maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain

^c Observerad och dosnormaliserad maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain

Vid 6 månaders ålder nås brytpunkten för justering av den rekommenderade doseringshastigheten för kontinuerlig epidural infusion, då clearance för obundet ropivakain nått 34 % och clearance för obundet PPX nått 71 % av dess fulla värde. Den systemiska exponeringen är högre hos nyfödda spädbarn och även något högre hos 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 obundet 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 faktorer för kontinuerlig epidural infusion är 1,8 respektive 3,8.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade 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 0,36 % (för pH-justering)
Natriumhydroxid 0,4 % (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning:

LDPE-ampuller: 30 månader
LDPE-flaskor: 3 år

Öppnad förpackning:

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

Efter spädning eller blandning med tillsatser:

Kemisk och fysisk stabilitet har demonstrerats vid 30 dagar vid 30 °C, när produkten blandats med lösningar som nämns i avsnitt 6.6.

Av mikrobiologiska skäl bör öppnad produkt användas omedelbart om inte risken för mikrobiologisk kontamination iakttagits vid öppnandet.

Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- LDPE-ampuller
Innehåll: 10 ml och 20 ml
Förpackningsstorlek: 20 ampuller.
- LDPE-flaskor
Innehåll: 100 ml, 200 ml, 400 ml och 500 ml
Förpackningsstorlekar: 1 och 10 flaskor

LDPE-ampullerna är specialdesignade för att passa Luer-lock och sprutor med Luer-fattning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning.

Lösningen ska endast användas om den är klar och färglös, och om behållaren och dess förslutning är oskadad.

Ropivacaine B. Braun är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med följande aktiva substanser:

Ropivakainkoncentration 1–2 mg/ml	
Tillsats	Koncentration
Fentanylcitrat	1–10 mikrogram/ml
Morfinsulfat	20–100 mikrogram/ml
Sufentanilcitrat	0,4–4 mikrogram/ml

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42954

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-08-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-08-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-08-24