

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ropivacaine Hikma 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
Ropivacaine Hikma 7,5 mg/ml injektionsvätska, lösning
Ropivacaine Hikma 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropivacaine Hikma 2 mg/ml:

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 2 mg ropivakainhydroklorid.

En injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 40 mg ropivakainhydroklorid.

Ropivacaine Hikma 7,5 mg/ml

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 7,5 mg ropivakainhydroklorid.

En injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 150 mg ropivakainhydroklorid.

Ropivacaine Hikma 10 mg/ml

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 10 mg ropivakainhydroklorid.

En injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 200 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

2 mg/ml:

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 2,94 mmol (67,6 mg) natrium.

7,5 mg/ml:

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 2,57 mmol (59 mg) natrium.

10 mg/ml:

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 2,43 mmol (55,8 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

Lösningen har ett pH mellan 4,0 – 6,0 och osmolaliteten är cirka 260-310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacain Hikma 7,5 mg/ml är indicerat för vuxna och ungdomar över 12 år för kirurgisk anestesi:

- epiduralblockad vid kirurgi, inklusive kejsarsnitt
- större nervblockader
- regionala nervblockader

**Ropivacain Hikma 10 mg/ml är indicerat för vuxna och ungdomar över 12 år för :
Kirurgisk anestesi:**

- epiduralblockad vid kirurgi

Ropivacain Hikma 2 mg/ml är indicerat akut smärtlindring

Hos vuxna och ungdomar över 12 år för:

- kontinuerlig epidural infusion eller intermittenta bolusinjektioner för postoperativ smärtlindring eller 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 för akut smärtlindring (per- och postoperativ):

- engångsblockad och kontinuerlig perifer nervblockad

Hos spädbarn och barn till och med 12 års ålder (per- och postoperativ):

- kaudal epiduralblockad
- kontinuerlig epidural infusion

4.2 Dosering och administreringssätt

Ropivacaine Hikma ska endast användas av, eller under överinseende av, läkare med erfarenhet av regional anestesi.

Dosering

Vuxna och barn (över 12 år)

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för vanligaste blockaderna. 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 års ålder

	Konc. mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
KIRURGISK ANESTESI					
Lumbal epidural injektion					
Kirurgi	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Kejsarsnitt	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Thorakal epidural injection					
För att etablera blockad för postoperativ smärtlindring	7,5	5-15 (beroende på injektions-	38-113	10-20	n/a ²⁾

	Konc. mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
		nivå)			
Stor nervblockad*					
Plexus brachialis blockad	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Regional blockad (mindre nervblockader och infiltration)	7,5	1-30	7.5-225	1-15	2-6
AKUT SMÄRTLINDRING					
Lumbal epidural administrering					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermittenta injektioner (påfyllnadsdos) (t ex förlossningssmärta)	2,0	10-15 (minsta intervall 30 minuter)	20-30		
Kontinuerlig infusion t ex för förlossningssmärta	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
Thorakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6-14 ml/tim	12-28 mg/tim	n/a	n/a
Regionala nervblockader					
(mindre nervblockader och infiltration)	2,0	1-100	2.0-200	1-5	2-6
Perifera nervblockader (femoralis eller interskalen blockad)					
Kontinuerlig infusion eller intermittenta injektioner (postoperativ smärtlindring)	2,0	5-10 ml/tim	10-20 mg/tim	n/a	n/a

Doseringarna i tabellen är de doser som anses nödvändiga för att ge en kliniskt acceptabel blockad och ska ses som riktlinjer för vuxna. Det föreligger individuella variationer för start av effekt och duration. Värdena i doskolumnen visar det förväntade genomsnittliga dosintervall som behövs. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientbehov.

- * Beträffande stora nervblockader kan endast en dosrekommendation ges för plexus brachialis-blockad. För andra stora nervblockader kan lägre doser krävas. Det finns dock för närvarande ingen erfarenhet av specifika dosrekommendationer för andra blockader
- 1) Ökande dosering ska användas, startdosen är cirka 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) att ges under 3–5 minuter. Två extra doser, totalt ytterligare 50 mg, kan administreras vid behov.
 - 2) n/a = ej relevant
 - 3) Dosen för en stora nervblockader måste justeras beroende på administreringsställe och patientens status. Interskalena och supraklavikulär plexus brachialis-blockad kan vara associerade med en högre frekvens av allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalbedövningsmedel som används (se avsnitt 4.4).

Generellt sett kräver kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering) användning av högre koncentrationer och doser. Ropivacaine Hikma formuleringen 10 mg/ml rekommenderas för epiduralanestesi där en fullständig motorblockad är avgörande för operationen. För smärtlindring (t.ex. epidural administrering för akut smärtlindring) rekommenderas lägre koncentrationer och doser.

Administreringssätt

Noggrann aspiration före och under injektion rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion. När en stor dos ska injiceras rekommenderas en testdos på 3–5 ml lidokain (lignokain) med adrenalin (epinefrin). En oavsiktlig intravaskulär injektion kan kännas igen genom en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinal blockad.

Aspiration ska utföras före och under administrering av huvuddosen, som ska injiceras långsamt eller med ökande doser, med en hastighet av 25-50 mg/min, under noggrann övervakning av patientens vitala funktioner och kontinuerlig verbal kontakt med patienten. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen avbrytas omedelbart.

Vid epiduralblockad inför kirurgi har engångsdoser på upp till 250 mg ropivakain använts och tolererats väl.

Vid plexus brachialis-blockad har en engångsdos på 300 mg ropivakain använts till ett begränsat antal patienter och tolererades väl

Vid förlängd blockad, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepade bolusinjektioner, måste riskerna för toxiska plasmakoncentration eller lokal nervskada beaktas. Kumulativa doser på upp till 675 mg ropivakain, administrerat under 24 timmar, har vid kirurgisk anestesi och postoperativ smärtlindring tolererats väl hos vuxna. God tolerans har även setts hos vuxna vid kontinuerlig epidural infusion som givits postoperativt i 72 timmar, med infusionshastigheter upp till 28 mg/timme. 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 preoperativt insatt, induceras en epiduralblockad med Ropivacaine Hikma 7,5 mg/ml via en epiduralkateter. Smärtlindring upprätthålls genom infusion av Ropivacaine Hikma 2 mg/ml. Infusionshastigheter på 6–14 ml (12–28 mg) per timme ger 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 har en signifikant minskning av behovet av opioider observerats.

I kliniska studier har man administrerat epiduralinfusion Ropivacaine Hikma 2 mg/ml ensamt eller blandat med fentanyl 1–4 mikrog/ml, som en epiduralinfusion för postoperativ smärtlindring i upp till 72 timmar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl gav bättre smärtlindring men orsakade opioidbiverkningar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl har endast undersökts för ropivakain 2 mg/ml.

Vid långvariga perifera nervblockader som utförs, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepade injektioner, måste man beakta riskerna för att uppnå en toxisk plasmakoncentration eller att orsaka 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.

Vid kejsarsnitt har koncentrationer över Ropivacaine Hikma 7,5 mg/ml inte dokumenterats.

Pediatrik population

Tabell 2 Epiduralblockad: Paediatriska patienter 0 (spädbarn) till och med 12 års ålder			
	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING			
(per- och postoperativ)			
Engångs kaudal epidural blockad	2,0	1	2
För blockad nedanför T12, till barn upp till 25 kg			
Kontinuerlig epidural infusion			
Till barn upp till 25 kg			

<i>0 upp till 6 månader</i>			
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
<i>6 upp till 12 månader</i>			
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
<i>1 till 12 år</i>			
Bolusdos ^b	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 mL/kg/tim	0.4 mg/kg/tim

Dosen i tabellen ska betraktas som riktlinjer för användning hos barn. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av doseb nödvändig, vilken ska baseras på idealvikt. Volymen för en enda kaudal epiduralblockad och volymen för epidural bolusdoser bör inte överstiga 25 ml hos någon patient. Standardreferenslitteratur ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockeringstekniker och för individuella patientbehov.

- a Doser i den lägre delen av dosintervallet rekommenderas för thorakala epidurala blockader medan doser i den högre delen rekommenderas för lumbala eller kaudala epidurala blockader.
- b Rekommenderas för lumbal epiduralblockad. Det rekommenderas att bolusdoserna för thorax epidural analgesi minskas.

Användning av ropivakain 7,5 och 10 mg/ml kan orsaka systemiska och centrala toxiska effekter hos barn. Lägre styrkor (2 mg/ml och 5 mg/ml) är därför mer lämpliga för administrering i denna population.

Användning av ropivakain hos prematura barn har inte dokumenterats.

Tabell 3 Perifera nervblockader . Spädbarn och barn mellan 1-12 barn

	Konc. mg/mL	Volym mL/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDING (per - och postoperativt)			
Engångsinjektioner för perifer nervblockad	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
t.ex ilioingualblock, blockad av plexus brachialis, fascia iliaca-blockad			
Multipla blockader	2,0	0,5-1,5	1,0 -3,0
Kontinuerlig infusion för perifer nerveblock hos barn 1 till 12 år	2,0	0,1-0,3 ml/kg/tim	0,2 -0,6 mg/kg/tim
Infusion upp till 72 timmar			

Dosen i tabellen ska betraktas som riktlinjer för användning hos barn. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är en gradvis minskning av dosen ofta nödvändig, vilken ska baseras på den ideala kroppsvikten. Standardreferenslitteratur ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockeringstekniker och för individuella patientbehov.

Engångsinjektioner för perifer nervblockad (t.ex. ilioingualblock, blockad av plexus brachialis, fascia iliaca compartment block) ska inte överstiga 2,5-3,0 mg/kg.

Doseringsrekommendationerna för perifer blockad hos spädbarn och barn är en vägledning för användning hos barn utan allvarlig sjukdom. Lägre doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med allvarlig sjukdom.

Administreringssätt

Noggrann aspirering innan och under injektion av totaldosen rekommenderas för att undvika intravaskulär injektion. Patientens vitala funktioner ska övervakas noga under injektionen. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen omedelbart avbrytas.

En kaudal epiduralinjektion av ropivakain 2 mg/ml ger tillräcklig postoperativ smärtlindring nedanför T12 hos de flesta barn, 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. Dock är denna koncentration associerad med högre incidens av motorblockad.

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

Nedsatt njurfunktion

Normalt sett finns det inget behov av att justera dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion vid engångsdos eller korttidsbehandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ropivakainhydroklorid metaboliseras i levern och ska därför användas med försiktighet hos patienter med allvarlig leversjukdom. Upprepade doser kan behöva minskas på grund av fördröjd eliminering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ropivakain eller lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Generella kontraindikationer relaterade till epidural anestesi ska beaktas, oavsett vilket lokalanestetikum som används.
- Intravenös regional anestesi.
- Obstetisk paracervikalanestesi.
- Hypovolemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Ingrepp med regionalanestesi ska alltid utföras i adekvat utrustade lokaler med kvalificerad personal. Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska vara omedelbart tillgängliga.

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 subarahnoidinjektion, 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 iaktas för att förhindra injektion i inflammerade områden.

Hjärta och kärl

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

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva.

Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakain vid epidural anestesi 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 regionalanestesi tekniker 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 kan, oavsett orsak, utveckla plötslig och allvarlig hypotension under epidural anestesi, oberoende av vilket lokalanestetikum som används (se även avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt allmäntillstånd

Patienter med nedsatt allmäntillstånd på grund av hög ålder eller andra bidragande orsaker, såsom AV-block II eller III, allvarlig leversjukdom eller kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet, även om regional anestesi ofta är 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

Ropivakain injektionsvätska, lösning och infusionsvätska är möjligen porfyrinogen och bör därför endast förskrivas till patienter med akut porfyri när inget säkrare alternativ finns. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas för känsliga patienter, i enlighet med standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare med specialiserad 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 kontinuerlig infusion med ropivakain ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Hjälpämnen med känd verkan/effekt

2 mg/ml:

Detta läkemedel innehåller 67,6 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 3,38 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

7,5 mg/ml:

Detta läkemedel innehåller 59 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 2,95 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

10 mg/ml:

Detta läkemedel innehåller 55,8 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 2,79 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga 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).

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 omsorgsfull övervakning av tecken på systemtoxicitet (till exempel genom symtom 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 med ropivakain 7,5 mg/ml och 10 mg/ml hos barn upp till och med 12 års ålder har inte fastställts.
- Säkerhet och effekt med ropivakain 2 mg/ml för regional nervblockad har inte fastställts hos barn upp till 12 år.
- Säkerhet och effekt med ropivakain 2 mg/ml för perifera nervblockader har inte fastställts hos spädbarn under 1 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivakain ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som är strukturellt lika lokalanestetika, t.ex. vissa klass IB antiarytmika såsom lidokain och mexiletin, då de toxiska effekterna är additiva. Samtidig användning av ropivakain och generella anestesimedel eller opioider kan förstärka de enskilda läkemedlens (oönskade) 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 inblandat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxi-ropivakain. *In vivo* reducerades plasmaclearance av ropivakain med upp till 77 % vid samtidig administrering av fluvoxamin, som är en potent kompetitiv hämmare av CYP1A2. Då Ropivacaine Hikma ges samtidigt som starka CYP1A2-hämmare (till exempel fluvoxamin och enoxacin) kan en metabolisk interaktion inträffa, med förhöjda plasmakoncentrationer av ropivakain som följd. Långvarig tillförsel av ropivakain bör därför undvikas hos patienter som behandlas med starka CYP1A2-hämmare (se även avsnitt 4.4).

In vivo reducerades plasmaclearance av ropivakain med 15 % vid samtidig administrering med ketokonazol som är en selektiv och potent hämmare av CYP3A4. Det är emellertid osannolikt att hämningen av detta isoenzym har någon klinisk relevans.

In vitro är ropivakain en kompetitiv hämmare av CYP2D6, men verkar inte hämma detta isoenzym vid kliniskt uppnådda plasmakoncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bortsett från epidural administrering inom obstetiken saknas adekvata data från behandling av ropivakain hos gravida kvinnor. Ropivakain passerar dock placentan (se avsnitt 5.2) och kan sänka fostrets hjärtfrekvens och orsaka fetal bradykardi. Därför rekommenderas noggrann övervakning av fostrets hjärtfrekvens. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns inga tillgängliga data för om ropivakain passerar över i bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data finns tillgängliga. Beroende på dosen kan lokalanestetika, ha en mindre inverkan på mental funktion och koordination också utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan leda till övergående effekt på rörelseförmåga och vakenhet.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Biverkningsprofilen för ropivakain liknar densamma för andra långtidsverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar som orsakats av själva läkemedlet ska särskiljas från de fysiologiska effekter som nerv- och sympatikusblockaden framkallar (t.ex. hypotension och bradykardi vid intratekalanestesi).

Tabell 4 Biverkningstabell

Biverkningarna redovisas inom varje organsystem med följande frekvensområde: Mycketvanliga ($\geq 1/10$), 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)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Oro
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, Grand malkonvulsioner, 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
Blodkäril	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkopé
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	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, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi

^a Hypotension är mindre vanligt hos barn ($> 1/100$).

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

* 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 ge permanenta men, har associerats med regionalanestesi, oberoende av vilket lokalanestetikum som använts.

Efter epidural administrering kan kraniell spridning av lokalbedövningsmedel, särskilt hos gravida kvinnor, ibland resultera i Horners syndrom som kännetecknas av mios, ptos och anhidros. Spontan återhämtning sker vid utsättning av behandlingen

Total spinal blockad

Total spinal blockad kan inträffa om en epidural dos av misstag administreras intratekalt, eller vid tillförsel av en för stor spinal dos.

Akut systemisk toxicitet

Systemtoxiska reaktioner innefattar det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av en hög koncentration av lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma på grund av (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader . 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, cirkumoral parestesi, yrsel, berusningskänsla, stickningar och parestesi. Svårighet att artikulera, muskelstelhet, muskelryckningar är allvarligare och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetlöshet och grand mal kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Syrebrist 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 metabolisk acidosis förstärker och förlänger de toxiska 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 toxicitet

Kardiovaskulära toxicitet innebär i allmänhet en allvarligare situation. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Hos frivilliga försökspersoner resulterade intravenös infusion av ropivakain i tecken på nedsatt överledning och kontraktilitet.

Kardiovaskulära toxiska effekter föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet. Hos patienter under generell anestesi eller stark sedering med läkemedel såsom bensodiazepiner eller barbiturater kan CNS-symtomen utebli.

Hos barn kan tidiga tecken på lokal anestetisk toxicitet vara svåra att upptäcka, eftersom de kanske inte kan uttrycka dem verbalt (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn förväntas vara samma som hos vuxna utom för hypotoni som förekommer mindre ofta hos barn (<1 av 10) och kräkningar som förekommer oftare hos barn (>1 av 10).

Hos barn kan tidiga tecken på lokal anestetisk toxicitet vara svåra att upptäcka, eftersom de kanske inte kan uttrycka dem 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 omedelbara (inom sekunder till några minuter) systemiska toxiska reaktioner. Vid överdosering kan det dröja en till två timmar innan maximal plasmakoncentration nås, beroende på injektionsställe, och tecken på toxicitet kan således vara fördröjda. (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 omedelbart behandlas med lämpligt luftvägs-/andningsstöd och administrering av antikonvulsiva läkemedel.

Om cirkulationsstillestånd skulle inträffa ska omedelbar hjärt-lungräddning sättas in. Optimal syresättning och andning och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis är av avgörande betydelse.

Om kardiovaskulär depression uppstår (hypotension, bradykardi) bör lämplig behandling med intravenös vätska, vasopressorer och/eller inotropa läkemedel övervägas. Barn bör ges doser som motsvarar ålder och vikt.

Om hjärtstillestånd 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 långverkande lokalbedövningsmedel av amidtyp med både bedövande och smärtstillande effekter. Vid höga doser ger Ropivacaine Hikma kirurgisk anestesi, medan det vid lägre doser ger sensorisk blockad med begränsad och icke-progressiv motorisk blockad.

Mekanismen är en reversibel minskning av nervfibers membranpermeabilitet för natriumjoner. Följaktligen minskar depolarisationshastigheten och exciterbarhetsströskeln ökar, vilket resulterar i en lokal blockad av nervimpulser.

Den mest karakteristiska egenskapen hos ropivakain är den långa effektdurationen. Tillslag och duration av lokalanestetiska effekten beror på administreringsställe och dos, men påverkas inte av närvaron av en vasokonstriktor (t.ex. adrenalin (epinefrin)). För detaljer om tillslag och duration av ropivakain, se tabell 1 under dosering och administreringssätt.

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.

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

Plasmakoncentrationen av ropivakain är beroende av given dos, administreringssätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Ropivakain uppvisar linjär farmakokinetik, dvs $C_{\max}$ 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. Den långsammare absorptionen är hastighetsbegränsande faktor för eliminationen av ropivakain, vilket förklarar varför den terminala halveringstiden är längre efter epiduraladministrering än efter intravenös tillförsel.

Ropivakain har en genomsnittlig total plasmaclearance på cirka 440 ml/min, en renal clearance på 1 ml/min, en distributionsvolym vid steady state på 47 liter och en terminal halveringstid på 1,8 timmar efter intravenös administrering. Ropivakain har ett medelhögt hepatisk extraktionsratio på cirka 0,4. Det är huvudsakligen bundet till $\alpha 1$ -syraglykoprotein i plasma och har en fri fraktion på cirka 6 %.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural och interskalen infusion har observerats, beroende på en post-operativ ökning av $\alpha 1$ -syraglykoprotein. Variationer av fritt, dvs farmakologiskt aktivt ropivakain i plasma har varit avsevärt mindre än av totalt ropivakain.

Eftersom ropivakain har en medelhög till låg hepatisk extraktionsgrad, bör dess eliminationshastighet bero på plasmakoncentrationen av obundet protein. En postoperativ ökning av AAG minskar andelen obundet protein på grund av ökad proteinbindning, vilket minskar den totala clearance och resulterar i en ökning av de totala plasmakoncentrationerna, vilket observerats i studier på barn och vuxna. Clearance av obundet protein förblir oförändrad, vilket illustreras av de stabila koncentrationerna av obundet protein under postoperativ infusion. Det är plasmakoncentrationen av obundet protein som är relaterad till systemiska farmakodynamiska effekter och toxicitet.

Ropivakain passerar lätt placentan och jämvikt vad gäller koncentrationen av obundet protein uppnås snabbt. Graden av plasmaproteinbindning hos fostret är lägre än hos modern, vilket resulterar i lägre totala plasmakoncentrationer hos fostret än hos modern.

Ropivakain metaboliseras i stor utsträckning, huvudsakligen genom aromatisk hydroxylering. Totalt utsöndras 86 % av dosen i urinen efter intravenös administrering, varav endast cirka 1 % utgör oförändrat läkemedel. Huvudmetaboliten är 3-hydroxiropivakain, varav cirka 37 % utsöndras i urinen, huvudsakligen konjugerat. Urinutsöndring av 4-hydroxiropivakain, den N-dealkylerade metaboliten (PPX) och den 4-hydroxidealkylerade står för 1–3 %. Konjugerat och okonjugerat 3-hydroxiropivakain uppvisar endast detekterbara koncentrationer i plasma.

Ett liknande mönster av metaboliter har observerats hos barn över ett år.

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen inverkan på ropivakains farmakokinetik. Renal clearance av PPX är signifikant korrelerad med kreatininclearance. Brist av korrelation mellan total exponering, uttryckt som AUC, och kreatininclearance indikerar att total clearance av PPX inkluderar en icke-renal eliminering utöver renal utsöndring. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering för PPX till följd av låg icke-renal clearance.

På grund av den lägre CNS-toxiciteten hos PPX jämfört med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna vara försumbara vid korttidsbehandling. Patienter med terminal njursjukdom som genomgår dialys har inte studerats.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad populationsanalys av studier där 192 barn, mellan 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 4 nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

Tabell 5 Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från den poolade populationsanalysen

Ålders-grupp	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	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.

c 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 medelvärdet för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain ($C_{u_{max}}$) efter ett kaudalblock (singeldos) tenderade vara högre i nyfödda och tiden till $C_{u_{max}}$ (t_{max}) minskade med stigande ålder (tabell 5). 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 $C_{u_{max}}$ 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 Obunden maximal plasmakoncentration

b Tid till obunden maximal plasmakoncentration

c Observerad och dosnormaliserad 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 och 3,8 respektive.

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obunden ropivakain och PPX har gjorts, baserat på PKparametrarna och deras varians i analysen. Dessa tyder på att för 1 till 12-åriga spädbarn och barn som fick 3 mg/kg perifer (ilioinguinala) engångsblockad nåddes medianmaxvärdet för obunden koncentrationen efter 0,8 h och är 0,0347 mg/l, vilket är en tiondel av gränsvärdet för toxicitet (0,34 mg/l). Det övre 90 % konfidensintervallet för den maximala obundna plasmakoncentrationen är 0,074 mg/l, vilket är en femtedel av gränsvärdet för toxicitet. På liknande sätt är mediankoncentrationen av obundet 0,053 mg/L för kontinuerlig perifer blockad (0,6 mg ropivakain/kg i 72 timmar) föregången av en enda perifer nervblockad på 3 mg/kg. Det övre 90 % konfidensintervallet för maximal plasmakoncentration av obundet 0,088 mg/l, vilket är en fjärdedel av toxicitetströskeln.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa utöver de som kan förväntas baserat på den farmakodynamiska effekten av höga doser ropivakain (t.ex. CNS-symptom, inklusive 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

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte spädas eller blandas med andra läkemedel. I alkaliska lösningar kan utfällning förekomma eftersom ropivakain uppvisar dålig löslighet vid $\text{pH} > 6,0$

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml klar, injektionsflaska av glas, Typ I, med klorobutylpropp och flip-off försegling av aluminium. Förpackningar med 5 x 20 ml eller 10 x 20 ml injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ropivacaine Hikma är fritt från konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk. Allt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

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

När kemisk desinfektion av behållarens yta önskas rekommenderas antingen isopropylalkohol (91 %) eller etylalkohol (70 %).

Det rekommenderas att kemisk desinfektion utförs genom att torka av flaskans propp noggrant med bomull eller gasbinda som har fuktats med den rekommenderade alkoholen strax före användning. En blisterförpackad injektionsflaska bör väljas när en steril utsida önskas.

Den intakta flaskan får inte autoklaveras igen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hikma Farmacêutica (Portugal),
S.A. Estrada do Rio da Mó, Nº 8,
8A e 8B Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/ml: 67491
7,5 mg/ml: 67493
10 mg/ml: 67494

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20