

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Ropivacaine Hikma 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

1 injektionsflaska med 30 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydroklorid monohydrat motsvarande 150 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med 30 ml innehåller 4,11 mmol (94,5 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 5 mg/ml är indicerat hos vuxna för

- intratekal administrering för kirurgisk anestesi

Hos barn från 1 år och barn upp till och med 12 års ålder för akut smärtlindring (per- och postoperativ):

- perifer engångsblockad

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Intratekal administrering för kirurgisk anestesi

Dosering

Nedanstående tabell är en vägledning till intratekal blockad hos vuxna. 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 Dosering för intratekal blockad hos vuxna

	Koncentration mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
KIRURGISK ANESTESI					
Intratekal administrering					
Kirurgi	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

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.

Pediatrisk population

Intratekal administrering har inte undersökts hos spädbarn, småbarn eller barn.

Administreringssätt

Noggrann aspiration före och under injektion rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion.

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.

Den intratekala injektionen bör göras efter att subarahnoidalrummet har identifierats och klar cerebrospinalvätska (CFS) ses läcka ut från spinalnålen, eller detekteras genom aspiration.

Engångsinjektion för perifer nervblockad

Dosering

Pediatrisk population

Tabell 2 Pediatriska patienter 1 upp till och med 12 års ålder

	Konc. mg/ ml	Volym ml /kg	Dos mg/kg
Engångsinjektion för perifer nervblockad (t ex.. ilioinguinal nervblockad, blockad av plexus brachialis) hos barn 1 - 12 år	5,0	0,5-0,6	2,5-3,0

Dosen i tabellen bör betraktas som riktlinjer för användning inom pediatrik. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är en gradvis minskning av dosen ofta nödvändig, vilken bör baseras på den ideala kroppsvikten. Läroböcker bör konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockerings-tekniker och för individuella patientbehov.

Doserna 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.

Ropivacaine Hikma 5 mg/ml är inte godkänd för användning hos barn under 1 år. Användningen av ropivacain hos prematura barn har inte dokumenterats.

Administreringssätt

Pediatrisk population

Noggrann aspiration före och under injektion rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion. Patientens vitala funktioner ska observeras noggrant under injektionen. Om toxiska symtom uppstår ska injektionen avbrytas omedelbart.

Fraktionering av den beräknade lokalbedövningsdosen rekommenderas. Med ultraljudstekniker kan lägre doser ofta vara nödvändiga (se avsnitt 5.2).

Höga totala plasmakoncentrationer har observerats när ropivakain 5 mg/ml applicerades i doser på 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) utan att systemiska toxiska händelser uppstått. Det rekommenderas att använda lägre ropivakainkoncentration för blockeringar där höga volymer överstigande 3 mg/kg dos (0,6 ml/kg) behövs (t.ex. fascia iliaca-block).

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 annan lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Generella kontraindikationer relaterade till regional anestesi ska beaktas, oavsett vilket lokalanestetikum som används.
- Intravenös regional anestesi.
- Obstetisk paracervikanestesi.
- Stora nervblockader är kontraindicerade hos patienter med hypovolemi

4.4 Varningar och försiktighet

Ingrepp i 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 nödvändiga försiktighetsåtgärder för att undvika intravaskulär injektion (se avsnitt 4.2) och vara lämpligt utbildad och förtrogen med diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer. Efter intratekal administrering förväntas ingen systemisk toxicitet uppstå på grund av den låga administrerade dosen. En alltför hög dos administrerad i subaraknoidalrummet kan ge upphov till total spinalblockad (se avsnitt 4.9).

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) ska stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva.

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 intratekal 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 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, i enlighet med standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare specialiserad inom området.

Hjälpämnen med känd verkan/effekt

Detta läkemedel innehåller 94,5 mg natrium per 30 ml injektionsflaska, motsvarande 4,73 % 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

Intratekal administrering hos spädbarn, småbarn eller barn har inte dokumenterats. Säkerheten och effekten av ropivakain 5 mg/ml för perifer nervblockader hos spädbarn under 1 år har inte fastställts

Ropivacaine Hikma är inte godkänt för användning hos barn under 1 år. Nyfödda behöver särskild uppmärksamhet på grund av omogna metaboliska vägar. De större variationerna i plasmakoncentrationer av ropivakain som observerats i kliniska prövningar på nyfödda tyder på att det kan finnas en ökad risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivacaine Hikmaska 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 selektiv och potent kompetitiv hämmare av CYP1A2. Då Ropivacaine Hikma ges samtidigt som starka CYP1A2-hämmare, såsom fluvoxamin och enoxacin kan, under förlängd administrering, interagera med ropivakain. 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, 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 data tillgängliga för om ropivakain passerar över i bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekterna på förmågan att köra bil och använda maskiner. Beroende på dosen kan lokalanestetika, ha en mindre inverkan på mental funktion och koordination också utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan ha en övergående nedsättande effekt på rörelseförmåga och vakenhet.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Biverkningsprofilen för ropivakain liknar densamma för andra långtidsverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar bör särskiljas från de fysiologiska effekterna av själva nervblockaden, t.ex. hypotoni och bradykardi under intratekal anestesi, och händelser orsakade av nålpunktion (t.ex. spinalt hematoma, huvudvärk efter postdural punktion, hjärnhinneinflammation och epidural abscess). Många av de mest frekvent rapporterade biverkningarna, såsom illamående, kräkningar och hypotoni, är mycket vanliga under anestesi och kirurgi i allmänhet och det är inte möjligt att skilja de som orsakas av den kliniska situationen från de som orsakas av läkemedlet eller blockaden.

Total spinal blockad kan uppstå med alla lokalbedövningsmedel om en epiduraldos oavsiktligt administreras intratekalt, eller om en för stor intratekal dos administreras. Systemiska och lokala biverkningar av Ropivacaine Hikma uppstår vanligtvis på grund av hög dosering, snabb absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion. På grund av de låga doserna som används för intratekal anestesi förväntas dock inga systemiska toxiska reaktioner.

Tabell 3 Biverkningstabell

Biverkningarna redovisas inom varje organsystem med följande frekvensområde: 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)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Oro
Centrala och perifera Nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, Grand malkonvulsioner,

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
		slaganfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, förlamning av tunga, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypoestesi ^c
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi, Horners syndrom
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi ^c , takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkopé ^c
Andningsvägar, bröstkorg och Mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné ^c
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar ^{b,c}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention ^c
Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturstegring, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi ^c

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

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

^c Dessa reaktioner är vanligare än indicerat vid intratekal administrering.

* 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 vid tillförsel av en för stor intratekal 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. Medvetslöshet 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 andningsstillstånd 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 systemtoxicitet

Kardiovaskulära toxicitet innebär i allmänhet en allvarligare situation. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmier och även hjärtstillstånd 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.

Pediatrisk 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.)

Efter intratekal administrering förväntas ingen systemisk toxicitet uppstå på grund av den låga administrerade dosen. En alltför hög dos administrerad i subarahnoidalrummet kan ge upphov till total spinal blockad.

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.

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 ett långverkande lokalbedövningsmedel av amidtyp med både anestetisk och analgetisk 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 exciterbarhetströskeln ökar, vilket resulterar i en lokal blockad av nervimpulser.

Den mest karakteristiska egenskapen hos ropivakain är den långa effektdurationen. Tillslag och duration av lokalanestetiska effekter beror på administreringsställe och dos, men påverkas inte av närvaron av en vasokonstriktor (t.ex. adrenalin). För detaljer om tillslag och duration av ropivakain, se tabell 1 under 4.2 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 hos vuxna. 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 surt alfa1-glykoprotein i plasma och har en fri fraktion på cirka 6 %.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural 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.

Hos barn mellan 1 och 12 år, har det visat sig att farmakokinetiken av ropivakain efter regional anestesi inte är kopplad till ålder. I denna grupp har ropivakain en total plasmaclearance i storleksordningen 7,5 ml/min kg, en obunden plasmaclearance på 0,15 l/min kg, en distributionsvolym vid steady-state på 2,4 l/kg, en obunden fraktion på 5 % och en terminal halveringstid på 3 timmar. Ropivakain visar en bifasisk absorption från kaudala epiduralrummet. Clearance relaterad till kroppsvikt i denna åldersgrupp är samma som hos vuxna.

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. 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.

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 njurutsöndring. 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 kortvarig behandling. Patienter med njursjukdom i slutstadiet 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 4 nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

Tabell 4 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 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 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 5. 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.

I en studie på barn i åldern 1-12 år (n=22) med ett enda ilioinguinala-iliohypogastriska nervblockad med 3 mg/kg av ropivakain 5 mg/l, var absorptionen av ropivakain snabb med maximal plasmakoncentration som uppnås 15-64 min efter injektion. För totala ropivakain, var C_{max} medelvärdet $1,5 \pm 0,9$ mg/l (med det högsta värdet 4,8 mg/l) med en genomsnittlig halveringstid på $2,0 \pm 1,7$ timmar. Den beräknade obundna plasmakoncentration efter 30 min var $0,05 \pm 0,03$ mg/l och intervallet på C_{max} är 0,02 – 0,136 mg/l.

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.

I en publicerad studie jämfördes farmakokinetiken för en enda injektion av ropivakain 5 mg/ml i ilioinguinala-iliohypogastriska nervblockad med ultraljud kontra landmark guidade teknik. Ultraljud tekniken resulterade i en ökning med 45-56 % av C_{max} och AUC nivåer, respektive, och en tidsminskning med 19 % för att nå maximal plasmakoncentration. Därför kan lägre doser appliceras med ultraljudstekniker (se avsnitt 4.2)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse 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 $pH > 6,0$

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

30 ml klar, injektionsflaska av glas, Typ I, med klorobutylgummipropp och flip-off försegling av aluminium. Förpackningar med 5 x 30 ml eller 10 x 30 ml injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ropivacaine Hikma är fri från konserveringsmedel och är endast avsedda för engångsbruk. 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, 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, N° 8,
8A e 8B Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67492

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20