

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacaine Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropivacaine Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning:

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 2,12 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 2 mg ropivakainhydroklorid).

Varje infusionspåse innehållande 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 211,6 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 200 mg ropivakainhydroklorid).

Varje infusionspåse innehållande 200 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 423,2 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 400 mg ropivakainhydroklorid).

Varje infusionsflaska innehållande 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 211,6 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 200 mg ropivakainhydroklorid).

Varje infusionsflaska innehållande 200 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 423,2 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 400 mg ropivakainhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Innehåller 3,38 mg/ml natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

pH 3,5–6,0

Osmolaritet 270–320 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacaine Noridem 2 mg/ml är indicerat för akut smärtlindring.

Hos vuxna och ungdomar över 12 år för:

- Kontinuerlig epidural infusion eller intermittent bolusadministrering under postoperativ smärta eller förlossningssmärta vid vaginal förlossning
- Regionala nervblockader (t.ex. mindre nervblockader och infiltration)
- Kontinuerlig perifer nervblockad via kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusinjektioner, t.ex. för postoperativ smärtlindring

Hos spädbarn från 1 år och barn upp till och med 12 års ålder (per- och postoperativt):

- Engångsdos och kontinuerlig perifer nervblockad

Hos nyfödda, spädbarn och barn upp till och med 12 års ålder för (per- och postoperativt):

- Kaudal epiduralblockad
- Kontinuerlig epidural infusion

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Hos vuxna och ungdomar över 12 år

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna. Lägsta möjliga dos som ger en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är av stor betydelse när dosen bestäms.

Tabell 1 Hos vuxna och ungdomar över 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
KIRURGISK ANESTESI					
Lumbal epidural administrering					
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
Torakal epidural administrering					
För att etablera blockad för postoperativ smärtlindring	7,5	5–15 (beroende på injektionsdjup)	38–113	10–20	e.t ⁽²⁾
Stora nervblockader (*)					
(Plexus brachialis-blockad)	7,5	30–40	225–300 ⁽³⁾	10–25	6–10
Regionala nervblockader (t.ex. 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 (påfyllning) (t.ex. smärtlindring vid förlossning)	2,0	10–15 (minsta intervall 30 minuter)	20–30		
Kontinuerlig infusion, t.ex. förlossningssmärta	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	e.t	e.t
Postoperativ smärtlindring	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	e.t	e.t

Torakal epidural administrering

Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	e.t	e.t
---	-----	-----------	------------	-----	-----

Regionala nervblockader

(t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	2,0	1–100	2–200	1–5	2–6
---	-----	-------	-------	-----	-----

Perifer nervblockad
(t.ex. femoralisblockad eller interskalenblockad)

Kontinuerlig infusion eller intermittenta injektioner (t.ex. postoperativ smärtlindring)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	e.t	e.t
--	-----	-----------	------------	-----	-----

Doserna i tabellen är de som anses nödvändiga för att åstadkomma en kliniskt acceptabel blockad och ska ses som riktlinjer för användning på vuxna. Individuella variationer i tillslag och varaktighet förekommer. Siffrorna i kolumnen "Dos" återspeglar det förväntade genomsnittliga dosintervall som behövs. Standardreferenslitteratur bör konsulteras både om det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientkrav.

* När det gäller större nervblockader kan en dosrekommendation endast ges för plexus brachialis-blockad. För andra större nervblockader kan lägre doser krävas. Det finns dock för närvarande ingen erfarenhet av specifika dosrekommendationer för andra blockader.

- (1) Stegvis dosering ska tillämpas, varvid startdosen på cirka 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) ska ges under 3–5 minuter. Två extra doser, totalt ytterligare 50 mg, kan ges vid behov.
- (2) e.t = ej tillämpligt.
- (3) Dosen för en större nervblockad måste justeras beroende på administreringsställe och patientens status. Interskalen och supraklavikulär plexus brachialis-blockad kan vara förknippade med en högre frekvens av allvarliga biverkningar, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används (se avsnitt 4.4).

Kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering) kräver i allmänhet högre koncentrationer och doser. Formuleringen Ropivacaine Noridem 10 mg/ml rekommenderas för epiduralanestesi där fullständig motorisk blockad är viktig för operationen. För smärtlindring (t.ex. epidural administrering för akut smärtlindring) rekommenderas de lägre koncentrationerna och doserna.

Administreringssätt

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. När en stor dos ska injiceras rekommenderas en testdos på 3–5 ml lidokain (lignokain) med adrenalin (epinefrin). En oavsiktlig intravaskulär injektion kan t.ex. ge en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen och en oavsiktlig intratekal injektion kan ge tecken på spinalblockad.

Noggrann aspirering ska utföras innan och under administrering av huvuddosen, som ska injiceras långsamt eller i stegvisa doser med en hastighet av 25–50 mg/min, samtidigt som patientens vitala funktioner noga observeras och verbal kontakt upprätthålls. Om toxiska symtom uppkommer ska injektionen omedelbart avbrytas.

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 använts till ett begränsat antal patienter och tolererats väl.

Vid långvarig blockad, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepad

bolusadministrering, måste riskerna 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.

För behandling av postoperativ smärta kan följande teknik rekommenderas:

Om inte insatt preoperativt ges en epiduralblockad med Ropivacaine Noridem 7,5 mg/ml via en epiduralkateter. Analgesi upprätthålls med Ropivacaine Noridem 2 mg/ml infusion. Infusionshastigheter på 6–14 ml (12–28 mg) per timme ger tillräcklig smärtlindring med endast lätt och icke-progressiv motorisk blockad i de flesta fall av måttlig till svår postoperativ smärta. Maximal varaktighet av epiduralblockad är 3 dagar. Den smärtstillande effekten bör dock följas noga så att katetern kan avlägsnas så snart smärtan tillåter det. Med denna teknik har man kunnat konstatera en betydande minskning av behovet av opioider.

I kliniska studier har en epidural infusion av ropivakain 2 mg/ml ensamt eller blandat med fentanyl 1–4 µg/ml getts för postoperativ smärtlindring i upp till 72 timmar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl gav förbättrad smärtlindring men orsakade opioidbiverkningar. Kombinationen av ropivakain och fentanyl har endast undersökts för ropivakain 2 mg/ml.

Vid långvariga perifera nervblockader, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepade injektioner, måste riskerna för toxiska plasmanivåer eller lokala nervskador beaktas. I kliniska studier etablerades femoralnervsblockad med 300 mg ropivakain 7,5 mg/ml respektive interskalenblockad med 225 mg ropivakain 7,5 mg/ml före operation. Analgesi upprätthölls sedan med ropivakain 2 mg/ml. Infusionshastigheter eller intermittenta injektioner på 10–20 mg per timme under 48 timmar gav adekvat analgesi och tolererades väl.

Koncentrationer över 7,5 mg/ml har inte dokumenterats för kejsarsnitt.

Pediatrisk population

Tabell 2 Epiduralblockad: Pediatriska patienter i åldern 0 (fullgångna nyfödda, exklusive för tidigt födda spädbarn) till och med 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			
Kaudal epiduralblockad (engångsdos)	2,0	1	2
Blockader under T12, hos barn med en kroppsvikt på upp till 25 kg			
Kontinuerlig epidural infusion			
Hos barn med en kroppsvikt på upp till 25 kg			
0 till upp till 6 månader			
Bolus ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6 till upp till 12 månader			
Bolus ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1 till 12 år			
Bolus ^b	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Dosen i tabellen bör betraktas som riktlinjer för användning inom pediatrik. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är det ofta nödvändigt med en gradvis minskning av dosen. Doseringen bör baseras på den ideala kroppsvikten. Volymen för en kaudal epiduralblockad (engångsdos) och volymen för epidurala bolusdoser får inte överstiga 25 ml hos någon patient. Standardreferenslitteratur bör konsulteras både när det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientkrav.

^a Doser i den nedre delen av dosintervallet rekommenderas för torakala epiduralblockader medan doser i den övre delen rekommenderas för lumbala eller kaudala epiduralblockader.

^b Rekommenderas för lumbal epiduralblockad. Det rekommenderas att minska bolusdosen vid torakal epidural analgesi.

Användningen av ropivakain 7,5 och 10 mg/ml kan vara förenad med systemiska och centrala toxiska händelser hos barn. Lägre styrka (Ropivacaine Noridem 2 mg/ml) är lämpligare för administrering till denna patientgrupp.

Användningen av ropivakain hos för tidigt födda barn har inte dokumenterats.

Tabell 3 Perifera nervblockader: Spädbarn i åldern 1 år och barn upp till 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING			
(per- och postoperativ)			
Engångsinjektioner för perifer nervblockad	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca-compartmentblockad			
flera blockader	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
Kontinuerlig infusion för perifer nervblockad	2,0	0,1–0,3 ml/kg/h	0,2–0,6 mg/kg/h
Infusion upp till 72 timmar			

Dosen i tabellen bör betraktas som riktlinjer för användning inom pediatrik. Individuella variationer förekommer. Hos barn med hög kroppsvikt är det ofta nödvändigt med en gradvis minskning av dosen. Doseringen bör baseras på den ideala kroppsvikten. Standardreferenslitteratur bör konsulteras både när det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientkrav.

Engångsinjektioner för perifer nervblockad (t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca-compartmentblockad) bör inte överstiga en dos på 2,5–3,0 mg/kg.

Doserna för perifer blockad hos spädbarn och barn ger vägledning för användning hos barn utan allvarlig sjukdom. Mer konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med svåra sjukdomar.

Administreringssätt

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

En kaudal epidural injektion (engångsdos) av ropivakain 2 mg/ml ger tillräcklig postoperativ analgesi under T12 hos majoriteten av patienterna när en dos på 2 mg/kg används i en volym på 1 ml/kg. Volymen på den kaudala epiduralinjektionen kan justeras för att uppnå en annan fördelning av den sensoriska blockaden, enligt rekommendationer i standardreferenslitteratur. Hos barn över 4 år har doser upp till 3 mg/kg med en koncentration av ropivakain 3 mg/ml studerats. Denna koncentration är

dock förknippad med en högre förekomst av motorisk blockad.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ropivakain eller mot andra lokalanestetika av amidtyp, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allmänna kontraindikationer för epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används, ska beaktas.
- Intravenös regionalanestesi.
- 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 tillgängligt.

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 andningsstillestånd och hypotension. Kramper har förekommit, oftast efter plexus brachialis- och epiduralblockad. Detta är troligen resultatet av oavsiktlig intravaskulär injektion eller snabb absorption från injektionsstället.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra injektion i inflammerade områden.

Kardiovaskulära effekter

Epidural och intratekal anestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Hypotension ska omedelbart behandlas med en vasopressor intravenöst och med adekvat volymtillförsel.

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 ropivakain 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.

Överkänslighet

En möjlig korsöverkänslighet med andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas.

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 partiellt eller fullständigt 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 (inklusive ropivakain genom kontinuerlig intraartikulär infusion. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för ropivakain. Kontinuerlig intraartikulär infusion av ropivakain ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Hjälpämnen med känd effekt

100 ml påse eller flaska: Detta läkemedel innehåller 338 mg natrium per påse eller flaska, motsvarande 16,9 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 gram natrium för vuxna.
200 ml påse eller flaska: Detta läkemedel innehåller 676 mg natrium per påse eller flaska, motsvarande 33,8 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga kostintag om 2 gram natrium för vuxna.

Detta bör tas i beaktande om du följer en diet med begränsat saltintag.

Långvarig tillförsel

Långvarig tillförsel av ropivakain till patienter som samtidigt behandlas med starka CYP1A2-inhibitorer, såsom fluvoxamin och enoxacin, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omogna metaboliseringsvägar. 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, särskilt under kontinuerlig epidural infusion.

De rekommenderade doserna till nyfödda baseras på begränsade kliniska data. När ropivakain används till denna patientgrupp krävs regelbunden övervakning av systemisk toxicitet (t.ex. genom tecken på CNS-toxicitet, EKG, SpO₂) och lokal neurotoxicitet (t.ex. förlängd återhämtning), vilket bör fortsätta efter avslutad infusion på grund av långsam eliminering hos nyfödda.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivakain 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 ropivakain 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. Starka hämmare av CYP1A2, såsom fluvoxamin och enoxacin, som ges samtidigt under långvarig tillförsel av ropivakain kan således interagera med ropivakain. Långvarig tillförsel av ropivakain till patienter som samtidigt behandlas med starka CYP1A2-inhibitorer bör undvikas, se även avsnitt 4.4.

Plasmaclearance av ropivakain minskade med 15 % *in vivo* vid samtidig administrering av ketokonazol, en selektiv och potent CYP3A4-hämmare. Hämmningen av detta 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 vid obstetrisk användning finns det inga tillräckliga data om användningen av ropivakain under graviditet hos människa. Experimentella djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndring av ropivakain i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga tillgängliga kliniska data. 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

Allmänt

Biverkningsprofilen för ropivakain 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.

Tabell 4 Tabell över biverkningar

Frekvenserna som används i tabellen i avsnitt 4.8 är: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock, angioödem och urtikaria)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Symtom 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, Horners syndrom
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi/takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkär	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkope
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	Temperaturhöjning, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi

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

^bKräkningar är mer vanligt 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 equinasyndrom), som i sällsynta fall kan orsaka bestående men, har associerats med regionalanestesi, oavsett vilket lokalanestetika som använts.

Efter epidural administrering kan kraniell spridning av lokalanestetika, särskilt hos gravida kvinnor, ibland leda till Horners syndrom som kännetecknas av mios, ptos och anhidros. Spontan utläkning sker när behandlingen avbryts.

Total spinal blockad

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

Akut systemisk toxicitet

Systemiska toxiska reaktioner involverar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. 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 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.

Toxicitet i centrala nervsystemet

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av stigande svårighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis syn- och hörselrubbningar, periorala domningar, yrsel, berusningskänsla, stickningar och parestesi. Dysartri, muskelstelhet och muskelryckningar är allvarligare och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte misstolkas som neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal-kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under kramperna beroende på en ökad muskelaktivitet och 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 allvarligare situation. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan uppkomma som ett resultat av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Hos frivilliga försökspersoner 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.

Hos barn kan tidiga tecken på lokalanestetisk toxicitet vara svåra att se då barn kan ha svårt att uttrycka sig verbalt. Se även avsnitt 4.4.

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 lokalanestetisk toxicitet vara svåra att se då barn kan ha svårt att uttrycka sig verbalt (se även avsnitt 4.4).

Behandling av akut systemisk toxicitet

Se avsnitt 4.9.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbar (inom 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 (se avsnitt 4.8).

Behandling

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 kramplösande medel.

Om cirkulationsstillestånd 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. Barn ska ges doser som står i proportion till 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: N01B B09

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 motorisk blockad.

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 (epinefrin)). För detaljer om tillslag och effektduration 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 följer linjär farmakokinetik och $C_{\max}$ är proportionellt mot dosen.

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. Ropivakain uppvisar en bifasisk absorption från det kaudala epiduralrummet även hos barn.

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 %.

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 det totala clearance och resulterar i en ökning av en 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.

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.

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 oförändrad aktiv substans. Huvudmetaboliten är 3-hydroxiropivakain, (ca 37 %) som 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 totalt 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.

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. De totala värdena för ropivakainclearance (CL) som visas i tabell 5 är de som inte påverkas av den postoperativa ökningen av AAG.

Tabell 5 Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från den poolade farmakokinetiska populationsanalysen på barn

Åldersgrupp	Kroppsvikt ^a kg	CL_u ^b (l/h/kg)	V_u ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	$t_{1/2e}$ (h)	$t_{1/2ppx}$ ^f (h)
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:s 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 medelvärdet för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain (Cu_{max}) efter ett enstaka kaudalblock tenderade att vara högre hos nyfödda spädbarn och tiden till Cu_{max} (t_{max}) minskade med stigande ålder (tabell 6). 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.

Tabell 6 Simulerade medelvärden och observerade medelvärden för obundet Cu_{max} efter ett enstaka kaudalblock

Åldersgrupp	Dos (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	t_{max} (h)	Cu_{max} (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 enstaka kaudalblock 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 på 90 % prediktionsintervall ska nå gränsvärdet för systemisk toxicitet. Motsvarande faktorer för kontinuerlig epidural infusion är

1,8 respektive 3,8.

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 hos spädbarn och barn i åldern 1 till 12 år som får en perifer ilioinguinal nervblockad med engångsdos på 3 mg/kg uppnås en median toppkoncentration av obundet läkemedel på 0,0347 mg/l efter 0,8 timmar, vilket är en tiondel av toxicitetsgränsen (0,34 mg/l. Det övre 90 % konfidensintervallet för den maximala plasmakoncentrationen av obundet läkemedel är 0,074 mg/l, vilket är en femtedel av toxicitetsgränsen. På liknande sätt, vid kontinuerlig perifer blockad (0,6 mg ropivakain/kg i 72 timmar) föregången av en perifer nervblockad med engångsdos på 3 mg/kg. Medianvärdet för toppkoncentrationen av obundet läkemedel är 0,053 mg/l. Det övre 90 % konfidensintervallet för den maximala plasmakoncentrationen av obundet läkemedel är 0,088 mg/l, en fjärdedel av toxicitetsgränsen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångs- och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagen potential och lokal toxicitet, identifierades inga risker för människor utöver dem som kan förväntas utifrån ropivakains farmakodynamiska verkan vid höga doser (t.ex. påverkan på centrala nervsystemet, inklusive kramper, samt kardiotoxicitet).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (3,6 %) (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. I alkaliska lösningar kan utfällning förekomma eftersom ropivakain har dålig löslighet vid $\text{pH} > 6$.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och förhållanden.

Hållbarhet efter blandning:

Kemisk stabilitet och stabilitet vid användning har påvisats i 30 dagar vid 20–30 °C.

Av mikrobiologiska skäl ska blandningar användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte blandning har skett under kontrollerade och validerade förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnade/blandning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropylenpåsar i steril förpackning

Polypropylenflaskor

Förpackningsstorlekar:

5 påsar och 20 flaskor med 100 ml eller 200 ml infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Intakt behållare får inte autoklaveras igen.

Ropivacaine Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning i infusionspåsar är kemiskt och fysikaliskt kompatibel med följande produkter:

Koncentration av ropivakain: 1 till 2 mg/ml	
Tillsats	Koncentration*
Fentanylcitrat	1,0–10,0 µg/ml
Sufentanilcitrat	0,4–4,0 µg/ml
Morfinsulfat	20,0–100,0 µg/ml
Klonidinhydroklorid	5,0–50,0 µg/ml

(*) Koncentrationsintervallen för de procedurer som beskrivs i tabellen är högre än de som används i klinisk praxis. Epidural infusion av ropivakain/sufentanilcitrat, ropivakain/morfinsulfat eller ropivakain/klonidinhydroklorid har inte studerats i kliniska prövningar.

Infusionsvätskan, lösning är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67668

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20