

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropivacaine Noridem 5 mg/ml injektionsvätska, lösning:

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 5,29 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 5 mg ropivakainhydroklorid).

Varje ampull med 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 52,9 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 50 mg ropivakainhydroklorid).

Varje ampull med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller ropivakain som 105,8 mg ropivakainhydrokloridmonohydrat (motsvarande 100 mg ropivakainhydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt:

Innehåller 3,15 mg/ml natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

pH 3,5–6,0

Osmolaritet 270–320 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacaine Noridem 5 mg/ml är indicerat för vuxna för:

- Intratekal administrering för kirurgisk anestesi

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

- Engångsinjektion för perifer nervblockad

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Intratekal administrering för kirurgisk anestesi

Dosering

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

	Konc. 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

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. Standreferenslitteratur bör konsulteras både när det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientkrav.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner.

Noggrann aspirering ska utföras innan och under administrering av huvuddosen, som ska injiceras långsamt 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.

Den intratekala injektionen bör ges efter att det subaraknoidala rummet har identifierats och klar cerebrospinalvätska (CSV) ses rinna ut från spinalnålen eller påvisas vid aspiration.

Engångsinjektion för perifer nervblockad:

Dosering

Pediatrisk population

Tabell 2 Spädbarn från 1 års ålder och barn upp till 12 år

	Konc. mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
Engångsinjektion för perifer nervblockad (t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad) hos barn 1 till 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 det ofta nödvändigt med en gradvis minskning av dosen. Dosen bör baseras på den ideala kroppsvikten. Standardreferenslitteratur bör konsulteras både när det finns faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientkrav.

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.

Ropivakain 5 mg/ml är inte godkänt för användning hos barn < 1 år, och användning av ropivakain hos för tidigt födda barn har inte dokumenterats.

Administreringssätt

Pediatrisk population

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.

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

Med ultraljudstekniker kan ofta lägre doser vara nödvändiga (se avsnitt 5.2).

Höga totala plasmakoncentrationer har observerats när ropivakain 5 mg/ml administrerades i doser om 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) utan att systemiska toxiska reaktioner uppstod. Det rekommenderas att använda en lägre ropivakainkoncentration för blockader där höga volymer som överstiger en dos på 3 mg/kg (0,6 ml/kg) krävs (t.ex. fascia iliaca-compartmentblockad).

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 regionalanestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används, ska beaktas.
- Intravenös regionalanestesi.
- Obstetrisk paracervikal anestesi.
- Större nervblockader är kontraindicerade hos hypovolemiska patienter.

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 oönskade effekter, systemisk toxicitet och andra komplikationer. Efter intratekal administrering förväntas ingen systemisk toxicitet uppträda, på grund av att den administrerade dosen är låg. En alltför hög dos som injiceras i det subaraknoidala rummet kan ge upphov till en total spinalblockad (se avsnitt 4.9).

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.

Överkänslighet

En möjlig korsöverkänslighet med andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas (se avsnitt 4.3).

Hypovolemi

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig svår hypotension under intratekal anestesi, 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 iaktas för känsliga patienter enligt standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare specialiserade inom området.

Hjälpämnen med känd effekt

10 ml-ampull: Detta läkemedel innehåller 31,5 mg natrium per ampull, motsvarande 1,58 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 gram natrium för vuxna.

20 ml-ampull: Detta läkemedel innehåller 63 mg natrium per ampull, motsvarande 3,15 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag 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

Intratekal administrering för användning hos spädbarn, småbarn eller barn har inte dokumenterats. Säkerhet och effekt för ropivakain 5 mg/ml vid perifer nervblockader hos spädbarn under 1 år har inte fastställts.

Ropivacaine Noridem 5 mg/ml är inte godkänt för användning hos barn < 1 år. 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.

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

4.8 Biverkningar

Allmänt

Biverkningsprofilen för ropivakain liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar bör särskiljas från de fysiologiska effekterna av själva nervblockaden, t.ex. hypotension och bradykardi vid intratekal anestesi, samt händelser orsakade av nålpunktion (t.ex. spinalt hematoma, postdural punktionshuvudvärk, meningit och epidural abscess). Många av de vanligast rapporterade biverkningarna, såsom illamående, kräkningar och hypotension, är mycket vanliga vid anestesi och kirurgi generellt, och det är inte möjligt att avgöra vilka som orsakas av den kliniska situationen och vilka som orsakas av läkemedlet eller blockaden.

Total spinalblockad kan uppstå med alla lokalanestetika om en epidural dos oavsiktligt administreras intratekalt, eller om en alltför stor intratekal dos ges. Systemiska och lokala biverkningar av ropivakain uppstår vanligtvis på grund av för hög dosering, snabb absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion. På grund av de låga doser som används vid intratekal anestesi förväntas dock inga systemiska toxiska reaktioner.

Tabell 3 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 ^c
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-konvulsioner, krampanfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, bedövning av tungan, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, muskelryckningar, dysartri, tremor)*, hypoestesi ^c
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi, Horners syndrom
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi ^c /takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärll	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkope ^c
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné ^c
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående ^c
	Vanliga	Kräkningar ^{b,c}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
Njuror och urinvägar	Vanliga	Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturhöjning, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi ^c

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

^bKräkningar är mer vanligt hos barn (> 1/10).

^cDessa reaktioner är vanligare än angivet efter 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 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 alltför stor intratekal dos administreras.

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. 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 allvarigare 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 den aktiva substansens distribution bort från centrala nervsystemet och på dess metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan ske snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

Kardiovaskulär toxicitet

Kardiovaskulär toxicitet indikerar en allvarigare situation. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan uppkomma som ett resultat av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. 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.

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).

Efter intratekal administrering förväntas ingen systemisk toxicitet uppträda, på grund av att den administrerade dosen är låg. En alltför hög dos som administreras i det subarahnoidala rummet kan ge upphov till en total spinalblockad.

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.

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).

För detaljer om tillslag och effektduration, se tabellen 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 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 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 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.

Hos barn i åldern 1 till 12 år har det visats att ropivakains farmakokinetik efter regional anestesi inte är åldersberoende. I denna grupp har ropivakain en total plasmaclearance på cirka 7,5 ml/min/kg, en obunden plasmaclearance på 0,15 l/min/kg, en distributionsvolym i steady state på 2,4 l/kg, en obunden fraktion på 5 % samt en terminal halveringstid på 3 timmar. Ropivakain uppvisar en bifasisk absorption från det kaudala utrymmet. Clearance i förhållande till kroppsvikt i denna åldersgrupp är likvärdig med den hos vuxna.

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 oförändrat ropivakain. Huvudmetaboliten är 3-hydroxiropivakain, av vilken ca 37 % utsöndras via urinen, huvudsakligen konjugerat. Ca 1–3 % utsöndras via urinen i form av 4-hydroxiropivakain, N-dealkylerad metabolit (PPX) och 4-hydroxi-dealkylerad metabolit.

Konjugerad och okonjugerad 3-hydroxiropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

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.

Pediatrisk 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 4 är de som inte påverkas av den postoperativa ökningen av AAG.

Tabell 4 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 5). 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 5 Simulerade medelvärden och observerade medelvärden för obundet Cu_{max} efter ett enstaka kaudalblock

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

^a Maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

^b Tid till maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

^c Observerad och dosnormaliserad maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

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

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obundet ropivakain och PPX har gjorts, baserade på PK-parametrarna och deras varians från populationsanalysen. Dessa simuleringar visar att för ett 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 i ett 90 % prediktionsintervall ska nå gränsvärdet för systemisk toxicitet. Motsvarande faktorer för kontinuerlig epidural infusion är 1,8 respektive 3,8.

I en studie på barn i åldern 1–12 år (n = 22) med en engångsblockad av ilioinguinal- och iliohypogastricusnerven med 3 mg/kg ropivakain 5 mg/ml var absorptionen av ropivakain snabb, med toppkoncentrationer i plasma uppnådda 15–64 minuter efter injektionsstart. För totalt ropivakain var det genomsnittliga C_{max}-värdet 1,5 ± 0,9 mg/l (med högsta värde 4,8 mg/l) och den genomsnittliga eliminationshalveringstiden 2,0 ± 1,7 timmar. Den beräknade obundna plasmakoncentrationen efter

30 minuter var $0,05 \pm 0,03$ mg/l och intervallet vid C_{max} var 0,02–0,136 mg/l.

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. Detta motsvarar en femtedel av toxicitetsgränsen.

I en publicerad studie som jämförde farmakokinetiken för en engångsinjektion av ropivakain 5 mg/ml vid ilioinguinal–iliohypogastricusblockad med ultraljudsteknik jämfört med anatomisk riktlinjeteknik, resulterade ultraljudstekniken i en ökning av C_{max}- och AUC-nivåerna med 45 % respektive 56 %, samt en tidsreduktion på 19 % för att uppnå maximal plasmakoncentration. Därför kan lägre doser användas med ultraljudsteknik (se avsnitt 4.2).

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

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel får inte spädas eller blandas med andra läkemedel. I alkaliska lösningar kan utfällning förekomma eftersom ropivakain har dålig löslighet vid pH > 6,0.

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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Polypropylenampuller (med blister): Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Polypropylenampuller (utan blister): Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Steril polypropylenampull i blister placerad i kartong.
eller

Polypropylenampuller placerade i kartong. Denna behållare ska inte användas i någon intraoperativ (aseptisk) miljö.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 5 blister som vardera innehåller en steril ampull med 10 ml eller 20 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar med 5 ampuller som vardera innehåller 10 ml eller 20 ml injektionsvätska, lösning. Dessa förpackningar ska inte användas i någon intraoperativ (aseptisk) miljö.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast förpackningar som innehåller sterila ampuller i blister kan användas i intraoperativ (aseptisk) miljö.

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.

Injektionsvätskan, 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

67665

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-20