

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivakain Sintetica 2 mg/ml infusionsionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ropivakainhydroklorid.

En 100 ml påse innehåller 200 mg ropivakainhydroklorid.

En 200 ml påse innehåller 400 mg ropivakainhydroklorid.

En 250 ml påse innehåller 500 mg ropivakainhydroklorid.

En 500 ml påse innehåller 1000 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

En 100 ml påse innehåller 14,7 mmol (eller 339 mg) natrium.

En 200 ml påse innehåller 29,5 mmol (eller 678 mg) natrium.

En 250 ml påse innehåller 36,8 mmol (eller 847,5 mg) natrium.

En 500 ml påse innehåller 73,6 mmol (eller 1695 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös, steril, isoton, isobar vattenhaltig infusionsvätska, lösning, med ett pH på 4,0-6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivakain Sintetica 2 mg/ml infusionsionsvätska, lösning, är avsett för:

- akut smärtlindring (hos vuxna och barn över 12 års ålder för:
 - kontinuerlig epidural infusion eller intermittent bolusadministrering för postoperativ smärtlindring eller för smärtlindring vid vaginal förlossning
 - regionala nervblockader
 - kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusinjektioner, t.ex. för postoperativ smärtlindring

Hos spädbarn från 1 år och barn upp till och med 12 års ålder för (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

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

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna. Lägsta möjliga dos som krävs för att ge en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktiga när dosen bestäms.

Indikation	Koncentration mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING (pre- och postoperativ)					
Lumbal epidural administrering					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermittenta injektioner (påfyllnadsdos) (vid t.ex. förlossningssmärta)	2,0	10-15 (med minsta intervall 30 minuter)	20-30	--	--
Kontinuerlig infusion, t.ex. förlossningssmärta	2,0	6-10 ml/tim	12-20 mg/tim	--	--
Postoperativ smärtlindring	2,0	6-14 ml/tim	12-28 mg/tim	--	--
Torakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6-14 ml/tim	12-28 mg/tim	--	--
Regional nervblockad					
t.ex. mindre nervblockader och infiltration	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifer nervblockad					
Femoralisblockad eller interskalen blockad					
Kontinuerlig infusion eller intermittenta injektioner (t.ex. för postoperativ smärtlindring)	2,0	5-10 ml/tim	10-20 mg/tim	--	--
De i tabellen angivna doserna är de som krävs för att ge en framgångsrik blockad och ska ses som riktlinjer för vuxna. Det förekommer individuella variationer i tillslagstid och duration. Siffrorna i Dos-kolumnen anger det genomsnittliga dosintervall som förväntas behövas. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientbehov.					

Kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering) kräver i allmänhet högre koncentrationer och doser. Formuleringen Ropivakain Sintetica 10 mg/ml rekommenderas för epidural anestesi när fullständig motorblockad är viktigt för operationen. För analgesi (t.ex. epidural administrering för akut smärtlindring) rekommenderas de lägre koncentrationerna och doserna.

Administreringssätt

Perineural och epidural administrering genom infusion.

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

Aspirering ska göras före och under administrering av huvuddosen, vilken ska injiceras långsamt eller med ökande doser, med en hastighet på 25-50 mg/min, under noggrann övervakning av patientens vitala funktioner och kontinuerlig verbal kontakt med patienten. Om toxiska symtom uppkommer ska infusionen omedelbart avbrytas.

Vid epiduralblockad för kirurgi har engångsdoser på upp till 250 mg ropivakainhydroklorid använts och tolererats väl.

Vid blockad av plexus brachialis har en engångsdos på 300 mg ropivakainhydroklorid använts hos ett begränsat antal patienter och tolererats väl.

Vid långvariga blockader, antingen genom kontinuerlig infusion eller genom upprepade bolusinjektioner, måste risken för toxiska plasmanivåer eller lokala nervskador beaktas. Kumulativa doser på upp till 675 mg ropivakainhydroklorid för kirurgi och postoperativ smärtlindring administrerat under 24 timmar tolererades väl hos vuxna, såsom postoperativ kontinuerlig epidural infusion med hastigheter på 28 mg/timme under 72 timmar. Hos ett begränsat antal patienter har högre doser, upp till 800 mg/dag, administrerats med relativt få biverkningar.

För behandling av postoperativ smärta kan följande teknik rekommenderas: om det inte påbörjats preoperativt, induceras en epiduralblockad med Ropivakain Sintetica 7,5 mg/ml via en epidural kateter. Analgesi underhålls med infusion av Ropivakain Sintetica 2 mg/ml. Infusionshastigheter på 6-14 ml (12-28 mg) per timme ger en adekvat analgesi vid måttlig till svår postoperativ smärta och i de flesta fall ses endast svag icke-progressiv motorblockad. Maximal duration för epiduralblockad är 3 dagar. Det är dock viktigt att noga övervaka den analgetiska effekten, och ta bort katetern så snart smärtnivån tillåter. Med denna teknik har en signifikant minskning av behovet av kompletterande opioidbehandling observerats.

I kliniska studier har man administrerat ropivakainhydroklorid 2 mg/ml, enbart eller i kombination med fentanyl 1-4 µg/ml, som en epidural infusion för postoperativ smärtlindring i upp till 72 timmar. Kombinationen av ropivakainhydroklorid och fentanyl gav bättre smärtlindring, men orsakade opioida biverkningar. Kombinationen av ropivakainhydroklorid och fentanyl har endast undersökts med ropivakainhydroklorid 2 mg/ml.

Vid långvariga perifera nervblockader som utförs antingen som kontinuerlig infusion eller genom upprepade injektioner måste man beakta risken för uppkomst av toxiska plasmakoncentrationer eller lokal nervskada. I kliniska studier etablerades femoralisblockad med 300 mg ropivakainhydroklorid 7,5 mg/ml och interskalen blockad med 225 mg ropivakainhydroklorid 7,5 mg/ml inför kirurgiskt ingrepp. Analgesi upprätthölls därefter med ropivakainhydroklorid 2 mg/ml. Infusionshastigheter eller intermittenta injektioner på 10-20 mg per timme under 48 timmar gav tillfredställande smärtlindring och tolererades väl.

Nedsatt njurfunktion

Vanligtvis är det inte nödvändigt att justera dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion, vid engångsdoser eller korttidsanvändning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ropivakainhydroklorid metaboliseras i levern och ska därför användas med försiktighet hos patienter med svår leversjukdom. Vid upprepad dosering kan doserna behöva minskas på grund av fördröjd eliminering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population:

Pediatriska patienter 0 (fullgångna nyfödda) upp till och med 12 års ålder - epiduralblockad

Indikation	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (pre- och postoperativ)			
Kaudal epiduralblockad (engångsdos)	2,0	1	2
Blockader nedanför T12, hos barn med upp till 25 kg kroppsvikt			
Kontinuerlig epidural infusion Hos barn med upp till 25 kg kroppsvikt			
<i>0 upp till 6 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/tim	0,2 mg/kg/tim
<i>6 upp till 12 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim
<i>1 upp till 12 år</i>			
Bolusdos ^b	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning inom pediatrik. Individuella variationer förekommer. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig, och ska baseras på den idealiska kroppsvikten. Volymen för kaudal epiduralblockad (engångsdos) och volymen för epidurala bolusdoser bör inte överstiga 25 ml hos någon patient. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientbehov.

^a Doser i det nedre dosintervallet rekommenderas till torakala epiduralblockader, medan doser i det övre dosintervallet rekommenderas till lumbala eller kaudala epiduralblockader.

^b Rekommenderas för lumbala epiduralblockader. Det rekommenderas att bolusdoserna för torakal epidural smärtlindring minskas.

Användning av ropivakainhydroklorid hos prematura barn har inte dokumenterats.

Spädbarn och barn i åldern 1-12 år:

Indikation	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (pre-och postoperativ)			
Engångsinjektion för perifer nervblockad t.ex. ilioinguinal nervblockad, blockad av plexus brachialis	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5

Flera blockader	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
<u>Kontinuerlig infusion för perifer nervblockad hos barn i åldern 1-12 år.</u>	2,0	<u>0,1-0,3 ml/kg/tim</u>	<u>0,2-0,6 mg/kg/tim</u>
<u>Infusion i upp till 72 timmar.</u>			

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning inom pediatrik. Individuella variationer förekommer. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig, och ska baseras på den idealiska kroppsvikten. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientbehov.

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

Ropivakaindoserna för perifer nervblockad hos spädbarn och barn ger riktlinjer för användning hos barn utan svår sjukdom. Mer konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med svåra sjukdomar.

Administreringssätt

Epidural administrering genom infusion.

Noggrann aspirering före och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulär injektion. Patientens vitala funktioner ska övervakas noggrant under injektionen. Om toxiska symtom uppkommer ska infusionen omedelbart avbrytas.

En kaudal epiduralinjektion (engångsdos) av ropivakainhydroklorid 2 mg/ml ger tillräcklig postoperativ smärtlindring nedanför T12 hos de flesta patienter, när dosen 2 mg/kg ges som 1 ml/kg. Volymen av den kaudala epiduralinjektionen kan justeras för att styra utbredningen av den sensoriska blockaden, enligt rekommendationer i standardreferenslitteratur. Doser upp till 3 mg/kg med en koncentration av ropivakainhydroklorid på 3 mg/ml har studerats hos barn äldre än 4 år. Denna koncentration är dock associerad med en högre incidens av motorblockad.

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

Om injektion av ropivakainhydroklorid rekommenderas, kan Ropivakain Sintetica injektionsvätska, lösning användas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, mot andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allmänna kontraindikationer relaterade till epiduralanestesi ska beaktas, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används
- 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 i tillgängligt.

Patienter som får större blockader ska befinna sig i ett optimalt tillstånd och en intravenös kateter ska ha satts in före blockadproceduren.

Ansvarig läkare ska vidta lämpliga åtgärder för att undvika intravaskulär injektion (se avsnitt 4.2) samt ha utbildning och kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9), såsom oavsiktlig subarahnoidal injektion, som kan leda till en hög spinal blockad med apné och hypotoni. Kramper har förekommit, oftast efter blockad av plexus brachialis och epiduralblockad. Detta är troligen resultatet av oavsiktlig intravaskulär injektion eller snabb absorption från injektionsstället.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra injektion i inflammerade områden.

Kardiovaskulärt

Epidural och intratekal anestesi kan orsaka hypotoni och bradykardi. Hypotoni ska behandlas omgående med en intravenös vasopressor samt med lämplig ökning av patientens vaskulära volym.

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 (se avsnitt 4.5).

Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakainhydroklorid vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med annan 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 intravaskulär injektion och/eller snabb systemisk absorption, vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.

Överkänslighet

Eventuell korsöverkänslighet mot andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas (se avsnitt 4.3).

Hypovolemi

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig allvarlig hypotoni under epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt allmän hälsa

Patienter med nedsatt allmäntillstånd på grund av åldrande eller andra bidragande orsaker såsom partiellt eller totalt AV-block, allvarlig leversjukdom eller kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet. Dock är regionalanestesi ofta indicerat hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Ropivakainhydroklorid 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 Sintetica infusionsvätska, 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 i samråd med experter inom sjukdomsområdet.

Kondrolys

Kondrollys har rapporterats efter marknadsfrisläppande hos patienter som fått en postoperativ intra-artikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika, inklusive ropivakain. Flertalet av rapporterade fall av kondrollys har involverat skulderleden. Intra-artikulär kontinuerlig infusion är inte en godkänd indikation för Ropivakain Sintetica. Intra-artikulär kontinuerlig infusion med Ropivakain Sintetica ska undvikas eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Långvarig administrering

Långvarig administrering av ropivakainhydroklorid till patienter som samtidigt behandlas med starka CYP1A2-hämmare, 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 ropivakainhydroklorid som setts i kliniska prövningar hos nyfödda indikerar att det kan finnas en förhöjd risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp, speciellt vid kontinuerlig epidural infusion. De rekommenderade doserna till nyfödda är baserade på begränsade kliniska data. När ropivakainhydroklorid används i denna patientgrupp krävs omsorgsfull övervakning av tecken på systemisk toxicitet (till exempel genom tecken på CNS-toxicitet, EKG, SpO₂) och lokal neurotoxicitet (till exempel förlängd återhämtning). Övervakningen ska fortsätta efter avslutad infusion, på grund av långsam eliminering hos nyfödda.

- Säkerhet och effekt för ropivakain 2 mg/ml för perifera nervblockader för spädbarn under 1 år har inte fastställts.
- Säkerhet och effekt för ropivakain 2 mg/ml för regionala blockader för barn upp till 12 år har inte fastställts.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 338,3 mg natrium per 100 ml, motsvarande 16,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

-676,6 mg natrium per 200 ml, motsvarande 33,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

-845,7 mg natrium per 250 ml, motsvarande 42,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

-1691,5 mg natrium per 500 ml, motsvarande 84,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Den maximala dosen per dygn av detta läkemedel motsvarar 67,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Ropivakain Sintetica 2 mg/ml infusionsvätska, lösning anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta ska särskilt beaktas för patienter som står på en natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivakainhydroklorid ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, såsom lidokain och mexiletin, eftersom de systemiska toxiska effekterna är additiva. Samtidig användning av Ropivakain Sintetica och allmänanestetika eller opioider kan orsaka potentiering av läkemedlens effekter (biverkningar). Specifika interaktionsstudier med ropivakainhydroklorid och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts, men försiktighet rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 1A2 är inblandat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxi-ropivakain.

Plasmaclearance av ropivakainhydroklorid minskar med upp till 77 % *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Vid långvarig administrering kan starka CYP1A2-hämmare, som t.ex. fluvoxamin och enoxacin, interagera med ropivakainhydroklorid om det ges samtidigt. Långvarig administrering av ropivakainhydroklorid till patienter som samtidigt behandlas med starka CYP1A2-hämmare bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Plasmaclearance av ropivakainhydroklorid minskade med 15 % *in vivo* vid samtidig administrering av ketokonazol, en selektiv och potent CYP3A4-hämmare. Hämmningen av detta enzym har sannolikt ingen klinisk relevans.

In vitro är ropivakainhydroklorid en kompetitiv hämmare av CYP2D6, men förefaller inte hämma detta isoenzym vid de plasmakoncentrationer som uppnås kliniskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om fertilitet.

Graviditet

Bortsett från epidural administrering inom obstetrik, finns inga adekvata data från användningen av ropivakainhydroklorid hos gravida kvinnor. Ropivakain korsar i vilket fall placentan (se avsnitt 5.2) och kan sänka fostrets hjärtfrekvens, vilket kan orsaka fetal bradykardi. Därför rekommenderas noggrann övervakning av fostrets hjärtfrekvens. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om ropivakainhydroklorid utsöndras i bröstmjölks.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. 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 vakenhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för Ropivakain Sintetica liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av nervblockaden, t.ex. hypotoni och bradykardi under spinal-/epiduralblockad, samt fall som orsakas av nålpunktion (t.ex. spinalt hematoma, postdural punkteringshuvudvärk, meningit och epidural abscess).

De vanligaste biverkningarna, illamående, kräkningar och hypotoni, är väldigt frekventa under anestesi och kirurgi i allmänhet och det är inte möjligt att särskilja reaktioner som orsakas av den kliniska situationen, läkemedlet eller av blockaden.

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

Biverkningsfrekvenserna som anges nedan definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: Ångest

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk, parestesi, yrsel

Mindre vanliga: Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-kramper, krampanfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, bedövning av tungan, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypestesi

Ingen känd frekvens: Dyskinesi, Horners syndrom

Hjärtat:

Vanliga: Bradykardi, takykardi

Sällsynta: Hjärtstillestånd, arytmier

Blodkärl:

Mycket vanliga: Hypotoni^a

Vanliga: Hypertoni

Mindre vanliga: Synkope

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Dyspné

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: Illamående

Vanliga: Kräkningar^b

Njurar och urinvägar:

Vanliga: Urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Hypertermi, frossa

Mindre vanliga: Hypotermi

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock, angioneurotiskt ödem och urtikaria)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Ryggsmärta

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

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

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

Klassrelaterade biverkningar

Neurologiska komplikationer

Neuropati och ryggmärgsdysfunktion (t.ex. arteria spinalis anterior-syndrom, araknoidit och cauda equina-syndrom), som i sällsynta fall kan orsaka bestående men har associerats med regionalanestesi, oavsett vilket lokalanestetika som använts.

Efter epidural administrering kan kraniell spridning av lokalanestetika, särskilt hos gravida kvinnor, ibland leda till Horners syndrom. Detta kännetecknas av mios, ptos och anhidros. Symtomen går över spontant när behandlingen avslutas.

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 (CVS). 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 likartade för alla lokalanestetika av amidtyp, medan hjärtreaktioner är mer beroende av den aktiva substansen, både kvantitativt och kvalitativt.

Toxicitet i centrala nervsystemet

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av stigande allvarlighetsgrad. 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 tolkas som ett bakomliggande neurologiskt beteende. Medvetlöshet och tonisk-kloniska konvulsioner (grand mal) kan följa och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under krampanfallen beroende på en ökad muskelaktivitet och interferens med andning. I allvarliga fall kan apné uppstå. Respiratorisk och metabolisk acidosis förstärker och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtning sker efter att den aktiva substansen har distribuerats bort från centrala nervsystemet samt metaboliserats och utsöndrats. Återhämtningen kan gå snabbt om inte stora mängder läkemedel har injicerats.

Toxicitet i kardiovaskulära systemet

Kardiovaskulär toxicitet indikerar en allvarligare situation. Hypotoni, bradykardi, arytmi och även hjärtstillestånd kan uppkomma som ett resultat av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Hos frivilliga försökspersoner resulterade intravenös infusion av ropivakainhydroklorid i tecken på försämrad konduktivitet och kontraktilitet.

Kardiovaskulär toxicitet föregås vanligtvis av tecken på CNS-toxicitet, om inte patienten får ett allmänanestetikum eller är kraftigt sederad med läkemedel såsom 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 toxicitet av lokalanestetika vara svåra att se då de kan ha svårt att uttrycka sig verbalt. (Se även avsnitt 4.4).

Behandling av akut systemisk toxicitet

Se avsnitt 4.9.

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 det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara (inom några sekunder till minuter) systemiska toxiska reaktioner. Vid överdosering kan det dröja en till två timmar innan högsta plasmakoncentration nås, beroende på injektionsstället, och tecken på toxicitet kan därför vara fördröjda (se avsnitt 4.8 "Akut systemisk toxicitet", "Toxicitet i centrala nervsystemet" och "Toxicitet i kardiovaskulära systemet").

Behandling av överdosering

Om tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinalblockad uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste behandlas snabbt med lämpligt luftvägs-/andningsstöd och administrering av kramplösande läkemedel.

Om cirkulationsstillstånd skulle uppstå, ska hjärt-lungräddning utföras omedelbart. Det är viktigt att upprätthålla optimal syresättning och andnings- och cirkulationsstöd, samt att behandla acidosis.

Om kardiovaskulär depression uppstår (hypotoni/bradykardi) bör lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor och/eller inotropa medel övervägas. Barn ska ges doser i proportion till sin ålder och kroppsvikt.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ropivakainhydroklorid är ett långverkande lokalanestetikum av amidtyp med både anestetisk och analgetisk effekt. I höga doser ger ropivakainhydroklorid kirurgisk anestesi, medan lägre doser ger sensorisk blockad med begränsad och icke-progressiv motorblockad.

Verkningsmekanismen är en reversibel reduktion av nervfibrernas membranpermeabilitet för natriumjoner. Följaktligen minskar depolarisationshastigheten medan retningströskeln höjs, vilket resulterar i en lokal blockad av nervimpulser.

Den mest karakteristiska egenskapen hos ropivakainhydroklorid är den långa effektdurationen. Tillslag och duration av den lokalanestetiska effekten beror på administreringsställe och dos, men påverkas inte av närvaro av en vasokonstriktor (t.ex. adrenalin). För detaljer om tillslag och effektduration av Ropivakain Sintetica (se avsnitt 4.2).

Friska frivilliga som fått ropivakainhydroklorid via intravenös infusion tolererade lägre doser väl, och fick som väntat CNS-symtom vid den maximala tolererade dosen. Den kliniska erfarenheten indikerar att ropivakainhydroklorid har en god säkerhetsmarginal när det används i de rekommenderade doserna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Ropivakainhydroklorid har ett kiralt centrum och finns tillgängligt som ren S-(-)-enantiomer. Det är mycket fettlösligt. Samtliga metaboliter har en lokalanestetisk effekt, men med betydligt lägre potens och kortare duration än ropivakainhydroklorid.

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

Plasmakoncentrationen av ropivakainhydroklorid beror på dosen, administreringssättet och vaskulariseringen på injektionsstället. Ropivakainhydroklorid uppvisar linjär farmakokinetik och $C_{\max}$ är proportionell mot dos.

Ropivakainhydroklorid 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 ropivakainhydroklorid, vilket förklarar varför den skenbara halveringstiden är längre efter epidural administrering än efter intravenös tillförsel. Ropivakainhydroklorid visar en bifasisk absorption från kaudala epiduralrummet även hos barn.

Ropivakainhydroklorid har en genomsnittlig total plasmaclearance i storleksordningen 440 ml/min och en renal clearance på 1 ml/min. Distributionsvolymen vid steady state är 47 liter och den terminala halveringstiden är 1,8 timmar efter intravenös administrering. Ropivakainhydroklorid har en medelhög hepatisk extraktionsratio på omkring 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt $\alpha 1$ -glykoprotein i plasma och har en obunden fraktion på omkring 6 %.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural och interskalen infusion har observerats, beroende på en postoperativ ökning av surt $\alpha 1$ -glykoprotein.

Variationerna i obundet, farmakologiskt aktivt ropivakainhydroklorid i plasma har varit avsevärt mindre än i total plasmakoncentration.

Eftersom ropivakainhydroklorid har en medelhög till låg hepatisk extraktionsratio, så bör eliminationshastigheten bero på den obundna plasmakoncentrationen. En postoperativ ökning av AAG minskar den fria fraktionen på grund av ökad proteinbindning, vilket minskar totala clearance och resulterar i en ökning av den totala plasmakoncentrationen, vilket setts i studier med vuxna och pediatrika patienter. Clearance av obundet ropivakainhydroklorid är oförändrat, vilket ses genom de stabila obundna koncentrationerna under postoperativ infusion. Det är den obundna plasmakoncentration som har samband med systemiska farmakodynamiska effekter och toxicitet.

Ropivakainhydroklorid passerar placenta och jämvikt mellan obundet ropivakainhydroklorid uppnås snabbt 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.

Biotransformation och eliminering

Ropivakainhydroklorid metaboliseras i stor utsträckning, främst genom aromatisk hydroxylering. Totalt 86 % av dosen utsöndras via urinen efter intravenös administrering, varav endast omkring 1 % är oförändrat ropivakainhydroklorid. Huvudmetaboliten är 3-hydroxi-ropivakain, av vilken omkring 37 % utsöndras via urinen, huvudsakligen konjugerat. Utsöndringen via urinen i form av 4-hydroxi-ropivakain, N-dealkylerad metabolit (PPX) och 4-hydroxi-dealkylerad metabolit utgör 1-3 %. Konjugerat och okonjugerat 3-hydroxi-ropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

Ett metabolitmönster som liknar det hos vuxna patienter har setts hos pediatrika patienter över 1 års ålder.

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakainhydroklorid har studerats i en poolad populationsanalys av data på 192 barn mellan 0 och 12 års ålder. Clearance av obundet ropivakainhydroklorid och PPX, samt distributionsvolym av obundet ropivakainhydroklorid, beror på både kroppsvikt och ålder fram tills leverfunktionen mognat då det till stor del beror på kroppsvikt. I takt med att leverfunktionen mognar ökar clearance för obundet ropivakainhydroklorid till 3 års ålder och för PPX till 1 års ålder. På samma sätt påverkas distributionsvolymen av obundet ropivakainhydroklorid av levermognaden, och stabiliseras vid 2 års ålder. Distributionsvolymen för obundet PPX beror enbart på kroppsvikten. Då PPX har längre halveringstid och lägre clearance kan det ackumuleras vid epidural infusion.

Över 6 månaders ålder når clearance för obundet ropivakainhydroklorid (Cl_u) samma storleksordning som hos vuxna. Värdena för total clearance av ropivakainhydroklorid (Cl) i tabellen nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från poolad analys av den pediatrika populationen

Åldersgrupp	Kroppsvikt ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	Cl ^d	$t_{1/2}$ ^e	$t_{1/2PPX}$ ^f
	kg	(l/tim/kg)	(l/kg)	(l/tim/kg)	(tim)	(tim)
Nyfödda	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 månad	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 månader	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 år	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 år	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 år	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Mediankroppsvikt för respektive ålder från WHO-databas.

^b Clearance för obundet ropivakainhydroklorid

^c Distributionsvolym för obundet ropivakainhydroklorid

^d Total clearance för obundet ropivakainhydroklorid

^e Terminal halveringstid för ropivakainhydroklorid

^f Terminal halveringstid för PPX

Den simulerade genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av obundet ropivakainhydroklorid ($C_{u,max}$) efter en kaudal blockad (engångsdos) tenderade att vara högre hos nyfödda och tiden till $C_{u,max}$ (t_{max}) minskade med stigande ålder. Simulerad genomsnittlig maximal plasmakoncentration av obundet ropivakainhydroklorid efter 72 timmars kontinuerlig epidural infusion med rekommenderad doseringshastighet visade också högre nivåer hos nyfödda jämfört med spädbarn och barn (se avsnitt 4.4).

Simulerade genomsnittliga och observerade värden för obundet $C_{u,max}$ efter en kaudal blockad (engångsdos)

Åldersgrupp	Dos	$C_{u,max}$ ^a	t_{max} ^b	$C_{u,max}$ ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(tim)	(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 ropivakainhydroklorid

^b Tid till maximal plasmakoncentration av obundet ropivakainhydroklorid

^c Observerad och dosnormaliserad maximal plasmakoncentration av obundet ropivakainhydroklorid

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

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obunden ropivakainhydroklorid och PPX har gjorts, baserade på de farmakokinetiska parametrarna och deras varians i populationsanalysen. Dessa simuleringar indikerar att för en kaudal blockad (engångsdos) måste den rekommenderade dosen ökas med en faktor på 2,7 i den yngsta åldersgruppen och en faktor på 7,4 i åldersgruppen 1 till 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.

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obunden ropivakain och PPX har gjorts, baserade på de farmakokinetiska parametrarna och deras varians i populationsanalysen. Dessa simuleringar indikerar att för spädbarn och barn från 1 till 12 års ålder som får en perifer (iliolingual) nervblockad (engångsdos) om 3 mg/kg, så är medianvärdet för maximal koncentration av obunden ropivakain som uppnås efter 0,8 timmar 0,0347 mg/l; en tiondel av tröskelvärdet för toxicitet (0,34 mg/l). Övre 90-procentigt konfidensintervall för maximal obunden plasmakoncentration är 0,074 mg/l; en femtedel av tröskelvärdet för toxicitet. För en kontinuerlig perifer blockad (0,6 mg ropivakain/kg i 72 timmar) som föregåtts av en engångsdos perifer nervblockad om 3 mg/kg, är medianvärdet för maximal koncentration av obunden ropivakain 0,053 mg/l. Övre 90-procentigt konfidensintervall för maximal obunden plasmakoncentration är 0,088 mg/l; en fjärdedel av tröskelvärdet för toxicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och lokal toxicitet visar inte några särskilda risker för människa, förutom de som kan förväntas på grund av den farmakodynamiska verkan av höga doser av ropivakainhydroklorid (t.ex. CNS-symtom, inklusive kramper, och kardiotoxicitet).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Kompatibiliteter med andra lösningar än de som nämns i avsnitt 6.6 har inte undersökts. I alkaliska lösningar kan utfällning förekomma, eftersom ropivakainhydroklorid är svårlösligt vid pH över 6,0.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning
3 år

Hållbarhet i öppnad förpackning
Av mikrobiologiska skäl bör öppnad produkt användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

För hållbarhet för blandningar, se avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar för öppnad produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ropivakain Sintetica 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
Polypropenpåsar:
10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 5 x 200 ml, 10 x 200 ml, 20 x 200 ml, 5 x 250 ml, 10 x 250 ml, 20 x 250 ml, 5 x

500 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Ropivakain Sintetica produkter är fria från konserveringsmedel och endast avsedda för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

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

Intakt behållare får inte autoklaveras igen.

Ropivakain infusionsvätska, lösning, i infusionspåsar av polypropen är kemiskt och fysikaliskt kompatibel med följande läkemedel:

Koncentration av Ropivakain Sintetica: 1-2 mg/ml	
Additiv	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 µg/ml

* Koncentrationsintervallen i tabellen är vidare än de som används i klinisk praxis. Epidurala infusioner med Ropivakain Sintetica/sufentanilcitrat, Ropivakain Sintetica/morfinsulfat och Ropivakain Sintetica/klonidinhydroklorid har inte utvärderats i kliniska studier.

Blandningarna är kemiskt och fysikaliskt stabila i 30 dagar vid 20-30 °C. Av mikrobiologiska skäl böra blandningarna användas omedelbart. Om blandningarna inte används omedelbart ansvarar användare för tider och förhållanden vid förvaring, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

Infusionspåsar är utrustade med en införingsport för infusionsenheten och en injektionsport för att tillsätta andra läkemedel i lösningen. Blanda väl efter tillsats före administrering.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0
Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-post: kontakt@sintetica.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 44253

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-08-05 /2016-05-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-18