

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 50 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 100 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml injektioneste, liuos sisältää 3,1 mg/ml natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas väritön liuos, jonka pH on 4–6 ja osmolaliteetti 270–320 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml injektionestettä käytetään kirurgisessa anestesiassa intratekaalisena puudutuksena aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ropivakaiinihydrokloridia saavat käyttää vain puudutuksiin perehtyneet lääkärit, tai sitä voidaan käyttää heidän valvonnassaan.

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Oheisessa taulukossa on annosohjeet intratekaaliseen salpaukseen aikuisille. Pienintä annosta tehokkaan puudutuksen aikaansaamiseksi on käytettävä. Lääkärin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä.

KIRURGINEN ANESTESIA

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus min	Puudutuksen kesto tuntia
Intratekaalinen puudutus					
Kirurgiset toimenpiteet	5,0	3–5	15–25	1–5	2–6

Pediatriset potilaat

Intratekaalista antoa ei ole tutkittu riittävästi vastasyntyneillä, pikkulapsilla eikä lapsilla.

Antotapa

Selkäydinnesteeseen.

Intratekaalinen injektio annetaan kun subaraknoidaalinen tila on varmistettu ja kirkas selkäydinneste poistuu selkäydinneulasta tai se havaitaan aspiroinnin yhteydessä.

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspirointia ennen ruiskutusta ja sen aikana. Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisenä kohoamisena.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille
- Yleiset alueelliseen anestesiaan, myös neuraksiaaliseen anestesiaan, liittyvät vasta-aiheet on otettava huomioon
- Laskimopuudutus
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Hypovolemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Puudutukset tulee aina tehdä asianmukaisesti varustetussa tilassa pätevän henkilöstön toimesta. Potilaan valvontaan tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineistön ja lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla. Suurten johtopuudutusten yhteydessä potilaan tulee olla optimaalisessa kunnossa ja laskimokanyyli tulee asettaa paikoilleen ennen puudutteen ruiskuttamista. Toimenpiteestä vastaavan lääkärin tulee ryhtyä tarvittaviin varotoimiin suonensisäisen injektion välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Lääkärin tulee myös olla perehtynyt haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden diagnosointiin ja hoitoon. Intratekaalisen annon jälkeen systeemistä toksisuutta ei oletettavasti ilmene, koska annos on pieni. Suuren annoksen anto subaraknoidaaliseen tilaan voi aiheuttaa totaalisen spinaalispauksen (ks. kohta 4.9).

Sydänvaikutukset

Potilaita, joita hoidetaan luokan III antiarytmisillä lääkkeineillä (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkoin ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia.

Hypovolemia

Hypovoleemisille potilaille voi kehittyä äkillinen ja vaikea hypotensio epiduraalipuudutuksen aikana käytetystä puudutteesta riippumatta.

Potilaat, joilla on huono yleiskunto

Erytystä varovaisuutta on noudatettava potilaan yleiskunnon ollessa huono iän tai muiden tekijöiden vuoksi, esim. osittainen tai täydellinen sydämen johtumishäiriö, edennyt maksasairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikka paikallispuudutusta käytetään usein näillä potilailla.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Ropivakaäini metaboloituu maksassa ja siksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea maksasairaus. Toistuvia annoksia käytettäessä annosta voidaan joutua pienentämään eliminaation hidastumisen vuoksi. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annosta yleensä tarvitse pienentää, jos kyseessä on kerta-annos tai lyhytkestoinen puudutus. Asidoosi ja plasman pienentynyt proteiinipitoisuus, joita esiintyy usein kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saattavat lisätä systeemisen toksisuuden riskiä.

Akuutti porfyria

Ropivakaiini on mahdollisesti porfyriinogeeninen, ja sitä tulee määrätä akuutissa vaiheessa oleville porfyriapotilaille ainoastaan, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole. Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava kaikkien herkkien potilaiden kohdalla oppikirjojen mukaisesti ja/tai konsultoitava sairauteen erikoistunutta lääkäriä.

Pitkäkestoinen anto

Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa on vältettävä potilailla, joita hoidetaan voimakkailla CYP1A2:n estäjillä, kuten fluvoksamiinilla ja enoksasiinilla (ks. kohta 4.5).

Apuaineita koskevat varoitukset ja varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,1 mg natriumia per millilitra, mikä vastaa 0,16 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Ropivakaiinin turvallisuutta ja tehoa intratekaalisella antotavalla pikkulapsille ja lapsille ei ole varmistettu. Vastasyntyneet vaativat erityistä tarkkailua, koska heidän metaboliareittinsä ovat vielä kehittymättömät. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ropivakaiinin pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti vastasyntyneillä, mikä voi lisätä systeemisen toksisuuden riskiä tässä ikäryhmässä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ropivakaiinihydrokloridia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita, tai aineita, jotka ovat rakenteeltaan sukua amidityypisille paikallispuudutteille, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä, kuten lidokaiinia tai meksiletiinia, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Käytettäessä ropivakaiinihydrokloridia samanaikaisesti yleisanesteettien tai opioidien kanssa lääkeaineet saattavat voimistaa toistensa (haitta)vaikutuksia. Erityisiä interaktiotutkimuksia ropivakaiinilla ja luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta on noudatettava (ks. myös kohta 4.4).

Sytokromi P450 (CYP) 1A2 liittyy ropivakaiinin päämetaboliitin, 3-hydroksiropivakaiinin, muodostumiseen. Ropivakaiinin plasmapuhdistuma väheni jopa 77 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia, selektiivistä ja voimakasta CYP1A2:n estäjää. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa tulisi välttää potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla CYP1A2:n estäjillä (ks. kohta 4.4), kuten fluvoksamiinilla ja enoksasiinilla, sillä niillä voi olla yhteisvaikutuksia ropivakaiinihydrokloridin kanssa (ks. kohta 4.4).

Ropivakaiinin plasmapuhdistuma väheni 15 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin ketokonatsolia, joka on selektiivinen ja voimakas CYP3A4:n estäjä. Tämän isoentsyymien estolla tuskin kuitenkaan on kliinistä merkitystä.

Ropivakaiini on CYP2D6:n kilpaileva estäjä *in vitro*, mutta ei näytä estävän tätä isoentsyymiä kliinisessä käytössä saavutettavina pitoisuuksina plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ropivakaiinin obstetrinen anto epiduraalitalaan lukuun ottamatta ropivakaiinin käytöstä raskauden aikana ihmisellä ei ole riittävästi tietoa. Kokeellisissa eläintutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa ropivakaiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Paikallispuudutteet saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa hyvin lievästi henkiseen tilaan ja koordinaatioon, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan nähtävissä. Ne saattavat tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Ropivakaiinihydrokloridin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muiden pitkävaikutteisten amidityyppisten paikallispuudutteiden.

Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista esim. verenpaineen laskusta ja sydämen harvallyöntisyydestä intratekaalisen anestesian aikana ja neulanpiston aiheuttamista tapahtumista, esim. spinaalilihematooma, posturaalisen piston jälkeinen päänsärky, meningiitti ja epiduraaliabskessi. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, pahoinvointia, oksentelua ja verenpaineen laskua, esiintyy usein yleisesti anestesian ja leikkausten yhteydessä. Ei ole mahdollista erottaa kliinisestä tilanteesta johtuvia vaikutuksia lääkeaineen tai puudutuksen aiheuttamista.

Kaikilla paikallispuudutteilla voi ilmetä totaalinen spinaalisalpaus, jos epiduraaliannos annetaan vahingossa intratekaalisesti tai intratekaalisesti annettava annos on liian suuri. Ropivakaiinin aiheuttamat systeemiset ja paikalliset haittavaikutukset johtuvat yleensä yliannostuksesta, nopeasta imeytymisestä tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista. Intratekaalisen annon jälkeen systeemistä toksisuutta ei kuitenkaan oletettavasti ilmene, koska annos on pieni.

Haittavaikutusluettelo

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset

allergiset reaktiot (nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema ja anafylaktiset reaktiot anafylaktiseen sokkiin asti)

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset

ahdistuneisuus

Hermosto

Yleiset

parestesia, huimaus, päänsärky^a

Melko harvinaiset

keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal -kouristukset, kouristuskohtaukset, pyöritys, suun ympäräyksen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, lihasnykäykset, dysartria, vapina, hypoestesia^a)*

	<i>Tuntematon</i>
	dyskinesia
<i>Sydän</i>	<i>Yleiset</i>
	bradykardia ^a , takykardia
	<i>Harvinaiset</i>
	sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	<i>Hyvin yleiset</i>
	hypotensio
	<i>Yleiset</i>
	hypertensio, hypotensio (lapsilla)
	<i>Melko harvinaiset</i>
	pyörtäminen ^a
<i>Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Yleiset</i>
	hengenahdistus ^a
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Hyvin yleiset</i>
	pahoinvointi, oksentelu (lapsilla)
	<i>Yleiset</i>
	oksentelu ^a
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	<i>Yleiset</i>
	selkäkipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	<i>Yleiset</i>
	virtsa-retentio ^a
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Yleiset</i>
	lämmön nousu, vilunväristykset
	<i>Melko harvinaiset</i>
	hypotermia

^a Nämä haittavaikutukset ovat ilmoitettua yleisempiä intratekaalisen annon jälkeen.

* Oireet johtuvat yleensä tahattomasta suonensisäisestä injektioista, yliannostuksesta tai nopeasta imeytymisestä (ks. kohta 4.9).

Luokkavaikutuksiin liittyvät haitat

Neurologiset komplikaatiot

Puudutuksen yhteydessä on käytetystä puudutteesta riippumatta esiintynyt neuropatiaa ja selkäytimen toimintahäiriötä (esim. spinalis anterior -oireyhtymä, araknodiitti, cauda equina -oireyhtymä), jotka harvinaisissa tapauksissa voivat johtaa pysyviin seuraamuksiin.

Totaalinen spinaalisalpaus

Totaalista spinaalisalpausta voi esiintyä, jos liian suuri annos ruiskutetaan intratekaalisesti.

Pediatriset potilaat

Lapsilla todettavien haittojen esiintyvyyden, tyyppin ja vaikeusasteen odotetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta hypotensiota, jota esiintyy lapsilla harvemmin (alle 1 potilaalla kymmenestä) ja oksentelua, jota esiintyy lapsilla useammin (yli 1 potilaalla kymmenestä).

Lapsilla puudutteen aiheuttaman toksisuuden ensimmäisiä merkkejä saattaa olla vaikea havaita, sillä lapset eivät välttämättä kykene sanallisesti ilmaisemaan itseään (ks. myös kohta 4.4).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermostoon sekä sydämeen ja verenkiertojärjestelmään. Nämä reaktiot aiheutuvat suurista paikallispuudutteiden pitoisuuksista veressä, joita voi esiintyä (tahattoman) suonensisäisen injektion tai yliannostuksen seurauksena, tai jos puudute imeytyy poikkeuksellisen nopeasti verisuonikkailta alueilta (ks. kohta 4.4). Keskushermoston oireet ovat samanlaisia kaikilla amidityyppisillä paikallispuuduteilla, kun taas sydänoireet riippuvat enemmän käytetyn lääkeaineen määrästä ja laadusta.

Tahattomat suonensisäiset paikallispuuduteinjektiot voivat aiheuttaa välittömiä (sekuntien tai muutamien minuuttien kuluttua ilmeneviä) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyse on yliannostuksesta, huippupitoisuuden saavuttaminen plasmassa saattaa kestää injektiokohdasta riippuen jopa yli 1–2 tuntia ja toksisuuden merkit voivat siten ilmetä viiveellä.

Puudutteen aiheuttaman toksisuuden ensimmäisiä merkkejä saattaa olla vaikea havaita, jos potilas on yleisanestesiassa.

Systeemistä toksisuutta ei oletettavasti esiinny intratekaalisen annon jälkeen, koska annos on pieni. Subarahnoidaaliseen tilaan annettu liiallinen annos saattaa aiheuttaa totaalisen spinaalispauksen.

Keskushermosto

Keskushermoston toksisuus ilmenee siten, että oireiden vakavuus pahenee asteittain. Yleensä ensimmäisiä oireita ovat näkö- ja kuulohäiriöt, suun ympäristön ja kielen tunnottomuus, huimaus, pyöritys, pistely ja parestesiat. Dysartria, lihasjäykkyys ja -vapina ovat vakavampia oireita, ja ne saattavat edeltää yleisen kouristelun alkamista. Nämä oireet tulee erottaa taustalla olevasta neurologisesta sairaudesta. Seuraavaksi voi ilmetä tajuttomuutta ja toonis-kloonisia (grand mal) -kouristuksia, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hypoksiaa ja hyperkarbiaa ilmenee nopeasti kouristusten aikana lihastoiminnan lisääntymisen vuoksi. Edelliseen liittyy myös normaalin hengityksen häiriintyminen. Vaikeissa tapauksissa voi ilmetä myös apneaa. Respiratorinen ja metabolinen asidoosi lisäävät ja pidentävät paikallispuudutteiden toksisia vaikutuksia.

Potilas toipuu, kun paikallispuudute poistuu keskushermostosta ja sen jälkeen metaboloituu ja erittyy pois elimistöstä. Toipuminen voi olla nopeaa, jos ei ole käytetty suuria puuduteannoksia.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Sydämeen ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus on merkki vakavammasta tilanteesta. Kun paikallispuudutteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvalyöntisyyttä, rytmihäiriöitä ja jopa sydänpysähdys. Vapaaehtoisille tutkimushenkilöille

laskimonsisäinen ropivakaiini-infuusio aiheutti merkkejä johtumishäiriöistä ja supistumiskyvyn heikkenemisestä.

Sydämeen ja verenkiertojärjestelmään kohdistuvaa toksisuutta edeltävät yleensä keskushermoston myrkytysoireet, paitsi jos potilas on yleisanestesiassa tai voimakkaasti sedatoitu esim. bentsodiatsepiineillä tai barbituraateilla.

Hoito

Potilaan valvontaan tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineistön ja lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla. Jos akuutin systeemisen toksisuuden merkkejä ilmenee, tulee paikallispuudutteen anto lopettaa heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) hoitaa välittömästi riittäväällä hengitysteiden/hengityksen tukihoidolla sekä antamalla antikonvulsanteja.

Verenkierron pysähtyessä välitön sydän- ja keuhkoelvytys on käynnistettävä. Optimaalinen hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierron tukeminen kuten myös asidoosin hoitaminen ovat elintärkeitä. Sydämen ja verisuoniston lamautuessa (verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys) on harkittava riittävää nesteytystä, vasopressoria ja/tai inotropista lääkitystä.

Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan vaatia pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Amidityyppiset paikallispuudutteet, ATC-koodi: N01BB09

Ropivakaiini on pitkävaikutteinen amidityyppinen puudute, jolla on sekä anesteettinen että analgeettinen vaikutus. Suuria annoksia käytettäessä ropivakaiini saa aikaan kirurgisen anestesian, kun taas pienemmillä annoksilla saadaan aikaan sensorinen salpaus, johon liittyy vähäinen ja ei-kehittyvä motorinen salpaus.

Ropivakaiini vähentää reversiibelisti hermosyiden solukalvon läpäisevyyttä natriumioneille. Tämän seurauksena depolarisaationopeus pienenee ja eksitaatiokynnys nousee, mikä johtaa paikalliseen hermoimpulssien salpautumiseen.

Ropivakaiinille tyypillinen piirre on vaikutuksen pitkäkestoisuus. Paikallispuuduttavan vaikutuksen alku ja kesto riippuvat annoksesta ja antopaikasta eikä vasokonstriktorilla (esim. adrenaliini) ole vaikutusta siihen. Yksityiskohtaiset tiedot ropivakaiinin vaikutuksen alkamisesta ja kestosta, ks. kohta 4.2.

Terveille vapaaehtoisille annetut laskimonsisäiset infuusiot pieninä annoksina olivat hyvin siedettyjä ja suurin siedetty annos aiheutti odotettavissa olevia keskushermosto-oireita. Kliinisen kokemuksen mukaan ropivakaiinilla on hyvä turvallisuusmarginaali, kun sitä käytetään asianmukaisesti suositelluilla annoksilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Ropivakaiinilla on kiraalinen keskus ja se on puhdas S-(-)-enantiomeeri. Se on erittäin rasvaliukoinen. Kaikilla metaboliiteilla on paikallinen anesteettinen vaikutus, mutta se on heikompi ja kestoltaan lyhyempi kuin ropivakaiinin.

Imeytyminen

Ropivakaiinin pitoisuus plasmassa riippuu annoksesta, antotavasta ja injektio kohdan verisuonikkuudesta. Laskimoon annetun ropivakaiinin farmakokineetiikka on lineaarinen ja plasman huippupitoisuus (C_{max}) on annoksesta riippuva 80 mg:aan asti.

Ropivakaiini imeytyy epiduraalitalasta täydellisesti ja kaksivaiheisesti, ja puoliintumisajat ovat aikuisilla 14 minuuttia ja 4 tuntia. Hidas imeytyminen on ropivakaiinin eliminaationopeutta rajoittava tekijä. Tämä

selittää sen, miksi eliminaation puoliintumisaika on näennäisesti pidempi epiduraalipuudutuksen kuin laskimonsisäisen injektion jälkeen.

Epiduraalisen kestoinfuusion aikana on todettu kokonaispitoisuuden suurenemista plasmassa. Tämä liittyy happaman alfa1-glykproteiinin (AAG) määrän lisääntymiseen leikkauksen jälkeen.

Sitoutumattoman, ts. farmakologisesti aktiivisen, pitoisuuden vaihtelu on ollut paljon vähäisempää kuin kokonaispitoisuuden vaihtelu plasmassa.

Koska ropivakaiinilla on kohtalainen tai alhainen erittymissuhde maksassa, sen poistumisnopeuteen tulisi vaikuttaa sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa. AAG:n määrän lisääntyminen leikkauksen jälkeen pienentää sitoutumatonta fraktiota lisääntyneen proteiineihin sitoutumisen vuoksi. Tämä alentaa kokonaispuhdistumaa ja johtaa kokonaispitoisuuksien nousuun plasmassa, kuten lapsilla ja aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma pysyy muuttumattomana, mikä on todettu sitoutumattoman ropivakaiinin vakaista pitoisuuksista postoperatiivisen infuusion aikana. Sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa liittyy farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja toksisuuteen.

Jakautuminen

Ropivakaiinin kokonaisplasmapuhdistuma on keskimäärin 440 ml/min ja munuaispuhdistuma on 1 ml/min. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 47 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika 1,8 tuntia laskimoon annon jälkeen. Ropivakaiinin ekstraktiosuhde maksassa on kohtalainen, noin 0,4. Se sitoutuu pääosin plasman happamaan alfa1-glykproteiiniin (orosomukoidiin). Sitoutumattoman lääkeaineen osuus on noin 6 %.

Ropivakaiini läpäisee istukan helposti, ja tasapainotila äidin ja sikiön välillä sitoutumattoman lääkeaineen suhteen saavutetaan nopeasti. Koska sitoutuminen plasman proteiineihin on sikiöllä vähäisempää kuin äidillä, kokonaispitoisuus plasmassa on sikiöllä pienempi kuin äidillä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ropivakaiini metaboloituu suurelta osin pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta. Annoksesta 86 % erittyy virtsaan laskimonsisäisen annoksen jälkeen ja tästä vain noin 1 % muuttumattomana lääkeaineena. Päämetaboliitti on 3-hydroksiropivakaiini, josta 37 % erittyy virtsaan pääosin konjugoituna. 1–3 % annoksesta erittyy virtsaan 4-hydroksiropivakaiinina, N-dealkylaatiometaboliittina (PPX) ja 4-hydroksidealkylaatiometaboliittina. Konjugoitunutta ja konjugoimatonta 3-hydroksiropivakaiinia on plasmassa vain havaittavina pitoisuuksina.

Metabolia on yllä kuvatun mukainen myös yli 1-vuotiailla lapsipotilailla.

Munuaisten vajaatoiminnalla on vain vähän tai ei ollenkaan vaikutusta ropivakaiinin farmakokinetiikkaan. PPX:n munuaispuhdistuma korreloi merkittävästi kreatiniinipuhdistuman kanssa. AUC-arvona ilmoitetun kokonaisaltistuksen ja kreatiniinipuhdistuman korrelaation puuttuminen osoittaa, että PPX:n kokonaispuhdistuma sisältää munuaisten kautta tapahtuvan erityksen lisäksi myös ei-renaalisen eliminaation. Joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, PPX-altistus voi lisääntyä alhaisen ei-renaalisen puhdistuman vuoksi. Ropivakaiiniin verrattuna PPX:n keskushermostotoksisuus on vähäisempää, ja sen vuoksi kliiniset seuraukset ovat vähäisiä lyhytkestoisessa hoidossa. Dialyysia saavia loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Mikään ei viittaa siihen, että ropivakaiini rasemoituisi *in vivo*.

Iäkkäät potilaat

Ropivakaiinin plasmapuhdistuma vähenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee tässä potilasryhmässä. Jatkovaa injektiota käytettäessä annos pitää siksi määrittää yksilöllisesti (mahdollisesti pienentää) ropivakaiinin kertymisen estämiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Sen lisäksi, mitä voidaan odottaakin suurten ropivakaiiniannosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireet kuten kouristukset ja sydäntoksisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Suolahappo 0,36 % (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi 0,4 % (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Avattu pakkaus:

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste pitää käyttää välittömästi, ellei avaustavalla voida sulkea pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 ml:n ja 20 ml:n polyeteeniampulli (LDPE). Pakkauksessa on 20 ampullia. LDPE-ampullit ovat yhteensopivia Luer lock - ja Luer fit -ruiskujen kanssa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kertakäyttöön.

Tarkasta lääkevalmiste silmämääräisesti ennen käyttöä.

Saa käyttää vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä ja pakkaus ja sen suljin ovat ehjät.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27863

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 10 ml ampull innehåller 50 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 20 ml ampull innehåller 100 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml injektionsvätska, lösning, innehåller 3,1 mg natrium/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning med ett pH på 4–6 och en osmolalitet på 270–320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacaine B. Braun 5 mg/ml är indicerat för intratekal administrering för kirurgisk anestesi hos vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

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 viktiga när dosen bestäms.

KIRURGISK ANESTESI

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

Pediatrisk population

Intratekal administrering har inte studerats tillräckligt hos spädbarn, småbarn eller äldre barn.

Administreringsätt

Intratekal användning.

Den intratekala injektionen ska göras efter att subarahnoidalrummet har identifierats och klar cerebrospinalvätska (CFS) tränger ut ur nålen, eller bekräftats genom aspirering.

Noggrann aspirering innan och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. En oavsiktlig intravaskulär injektion kan t.ex. ge en tillfällig ökning av hjärtfrekvensen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra lokalanestetika av amidtyp, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allmänna kontraindikationer relaterade till regionalanestesi, inklusive neuraxial anestesi, ska beaktas
- Intravenös regionalanestesi (Biers block)
- 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 närheten. 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. Systemisk toxicitet förväntas inte uppkomma efter intratekal administrering, på grund av den låga dosen. En för hög dos administrerad i subarahnoidalrummet kan ge upphov till en total spinal blockad (se avsnitt 4.9).

Kardiovaskulära effekter

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.

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 partiell eller fullständig 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.

Långvarig tillförsel

Långvarig tillförsel av ropivakain till patienter som behandlas med starka CYP 1A2-inhibitorer, såsom fluvoxamin och enoxacin, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Varningar och försiktighetsåtgärder gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,1 mg natrium per ml, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 gram natrium för vuxna.

Pediatrika patienter

Säkerhet och effekt för intratekal administrering av ropivakain hos spädbarn, småbarn eller äldre barn har inte fastställts.

Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omognad hos vissa organ och funktioner. De stora variationerna i plasmakoncentrationer av ropivakain som setts i kliniska prövningar hos nyfödda indikerar att det kan finnas en förhöjd risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropivakainhydroklorid 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 ropivakainhydroklorid 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. Långvarig tillförsel av ropivakainhydroklorid bör undvikas hos patienter som behandlas med starka CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och enoxacin, eftersom dessa kan interagera med ropivakainhydroklorid (se 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 inom obstetrik saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndring av ropivakain i modersmjölk.

Fertilitet

Inga tillgängliga kliniska data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende förmågan att framföra 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

Biverkningsprofilen för ropivakainhydroklorid liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av nervblockaden, t.ex. hypotension och bradykardi under intratekal anestesi, samt fall som orsakas av nålpunktionen (t.ex. spinalt hematom, postdural punkteringshuvudvärk, meningit och epidural abscess). De vanligaste biverkningarna, illamående, kräkningar och hypotension, 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.

Total spinal blockad kan uppkomma med alla lokalanestetika om en epidural dos oavsiktligt administreras intratekalt, eller om en för stor dos administreras intratekalt. Systemiska och lokala biverkningar av ropivakainhydroklorid uppkommer vanligtvis på grund av hög dosering, snabb absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion. Systemtoxiska reaktioner förväntas dock inte då låga doser används vid intratekal administrering.

Biverkningstabell

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem

Immunsystemet

Sällsynta

Allergiska reaktioner (urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion upp till anafylaktisk chock)

Psykiska störningar

Mindre vanliga

Oro

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<p><i>Vanliga</i> Parestesi, yrsel, huvudvärk^a</p> <p><i>Mindre vanliga</i> Symptom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-konvulsioner, krampanfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, bedövning av tungan, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, muskelryckningar, dysartri, tremor, hypoestesi^a)*</p> <p><i>Ingen känd frekvens</i> Dyskinesi</p>
<i>Hjärtat</i>	<p><i>Vanliga</i> Bradykardi^a, takykardi</p> <p><i>Sällsynta</i> Hjärtstillestånd, arytmier</p>
<i>Blodkärl</i>	<p><i>Mycket vanliga</i> Hypotension</p> <p><i>Vanliga</i> Hypertension, hypotension (hos barn)</p> <p><i>Mindre vanliga</i> Synkope^a</p>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	<p><i>Mindre vanliga</i> Dyspné^a</p>
<i>Magtarmkanalen</i>	<p><i>Mycket vanliga</i> Illamående, kräkningar (hos barn)</p> <p><i>Vanliga</i> Kräkningar^a</p>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<p><i>Vanliga</i> Ryggont</p>
<i>Njurar och urinvägar</i>	<p><i>Vanliga</i> Urinretention^a</p>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<p><i>Vanliga</i> Hypertermi, frossa</p> <p><i>Mindre vanliga</i> Hypotermi</p>

^a Efter intratekal administrering är dessa reaktioner vanligare än vad som anges här

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

Klassrelaterade biverkningar

Neurologiska komplikationer

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

Total spinal blockad

Total spinal blockad kan inträffa om en för stor dos administreras intratekalt.

Pediatrik population

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

Hos barn kan tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetika vara svåra att se då barn kan ha svårt att uttrycka sig verbalt (se även avsnitt 4.4).

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 (se kontaktuppgifter nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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. 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.

Tidiga tecken på toxicitet av lokalanestetika kan vara svåra att se om patienterna är under generell anestesi.

Systemisk toxicitet förväntas inte vid intratekal administrering på grund av den låga dosen. Spinal blockad kan inträffa om en för stor dos administreras i subarahnoidalrummet.

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 en underliggande neurologisk sjukdom. 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. I frivilliga 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.

Behandling

Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas i närheten.

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 krampösande 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: N01BB09

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

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 vasokonstriktorer (t.ex. adrenalin). För detaljer om tillslag och effektduration av ropivakain, se avsnitt 4.2.

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.

Absorption

Plasmakoncentrationen av ropivakain är beroende av given dos, administreringsätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Vid intravenös administrering uppvisar ropivakain linjär farmakokinetik, d.v.s. maximal plasmakoncentration är proportionell mot dos upp till 80 mg.

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.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural och interskalen infusion har observerats, beroende på en postoperativ ökning av surt alfa1-glykoprotein (AAG).

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 den totala clearance och resulterar i en ökning av den 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.

Distribution

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 %.

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.

Metabolism och eliminering

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. Konjugerat och okonjugerat 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 total 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.

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

Äldre

Ropivakains plasmaclearance är mindre och halveringstiden för elimination är längre hos denna patientgrupp. Vid kontinuerliga injektioner ska dosen därför anpassas (eventuellt minskas) enligt patientens individuella behov för att undvika ansamling av ropivakain.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa, förutom de som kan förväntas på grund av den farmakodynamiska verkan av höga doser av ropivakain (t.ex. CNS-symtom, inkluderande kramper, och kardiotoxicitet).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra 0,36 % (för pH-justering)
Natriumhydroxid 0,4 % (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Öppnad förpackning:

Av mikrobiologiska skäl bör öppnad produkt användas omedelbart om inte risken för mikrobiologisk kontamination iakttagits vid öppnandet. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml och 20 ml polyetylenampuller (LDPE). Förpackningen innehåller 20 ampuller.
LDPE-ampullerna är specialdesignade för att passa Luer-lock och sprutor med Luer-fattning.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning.

Lösningen ska endast användas om den är klar och färglös och om behållaren och dess förslutning är oskadad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27863

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 31.8.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.11.2019