

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 mg ropivakaiinihydrokloridia.  
Yksi 10 ml ampulli sisältää 50 mg ropivakaiinihydrokloridia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml ampulli sisältää 1,38 mmol (tai 31,7 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas väritön liuos, jonka pH on 4,0-6,0 ja osmolaliteetti 255-305 mosml/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injektionestettä käytetään aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille

- kirurgisessa anestesiassa intratekaalisena puudutuksena.

1–12-vuotiaille lapsille akuutin kivun hoitoon (leikkauksen aikana tai sen jälkeen)

- yksittäisenä perifeerisenä johtopuudutuksena.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ropivacain Fresenius Kabiä saavat käyttää vain puudutuksiin perehtyneet lääkärit, tai sitä voidaan käyttää heidän valvonnassaan.

#### **Kirurgisen anestesian intratekaalinen annostelu**

##### Annostus

##### Aikuiset ja lapset (yli 12-vuotiaat)

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.

##### Annostus intratekaaliseen puudutukseen aikuisille

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus)	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus	Puudutuksen kesto
--	--------------------	---------------------	-------------	------------------------------	----------------------

	ml	min	tuntia
<b>KIRURGINEN ANESTESIA</b>			
<b>Intratekaalinen puudutus</b>			
Kirurgiset toimenpiteet	5,0	3-5	15-25
		1-5	2-6

Taulukossa esitetyt annokset on katsottu riittäviksi puudutuksen aikaansaamiseen, ja niitä tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina aikuisille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy puudutuksen alkamisen ja keston suhteen. Esitetyt luvut kohdassa ”Annos” kuvaavat odotettavissa olevia tarvittavia keskimääräisiä annosvälejä. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilailla, jos kyseessä on kerta-annos tai lyhytkestoinen puudutus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Ropivakaiini metaboloituu maksassa ja sitä on sen vuoksi käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksasairaus. Toistuvia annoksia käytettäessä annosta voidaan joutua pienentämään eliminaation hidastumisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Intratekaalista antoa ei ole tutkittu imeväisikäisillä, taaperoikäisillä eikä sitä vanhemmilla lapsilla.

#### Antotapa

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

Aspiointi suoritetaan ennen pääannoksen antoa ja sen aikana. Annos tulee ruiskuttaa hitaasti tai osannaannoksina nopeudella 25-50 mg/min. Samalla seurataan tarkasti potilaan elintoimintoja ja ylläpidetään jatkuvaa puhekontaktia hänen kanssaan. Jos myrkytysoireita ilmenee, injektion anto on lopetettava välittömästi.

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

#### Yksittäinen injektio perifeerisessä johtopuudutuksessa

#### Pediatriset potilaat

##### *1–12-vuotiaille lapsille käytettävät annokset*

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml/kg	Annos mg/kg
<b>AKUUTIN KIVUN HOITO (leikkauksen aikana ja sen jälkeen)</b>			
Yksittäinen injektio perifeeriseen johtopuudutukseen (esim. ilioingvinaalisen hermon tai hartiapunoksen puudutus) 1–12-vuotiaille lapsille	5,0	0,5–0,6	2,5–3,0

Taulukossa esitetyt annokset tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina lapsille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy. Ylipainoisilla lapsilla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisi perustua ihannepainoon. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

Ropivakaiinin perifeerisen puudutuksen suositusannoksia tulee käyttää suuntaa antavina lapsille, joilla ei ole vakavaa sairautta. Varovaisempaa annostusta ja tarkkaa seuranta suositellaan lapsille, joilla on vakava sairaus.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 1-vuotiaille lapsille. Ropivakaiinin käyttöä ei ole tutkittu keskosilla.

#### Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan aspirointia ennen ruiskutusta sekä sen aikana. Potilaan elintoimintoja on seurattava tarkkaan ruiskutuksen aikana. Jos myrkytysoireita ilmenee, injektion anto on lopettava välittömästi.

Lasketun puuduteannoksen antamista useammassa erässä suositellaan.

Ultraäänitekniikoita käytettäessä tarvitaan usein pienempiä annoksia (ks. kohta 5.2).

Kun 5 mg/ml ropivakaiiniliuosta annettiin 3,5 mg/kg annoksena (0,7 ml/kg), havaittiin korkeita plasman kokonaisropivakaiinipitoisuuksia ilman systeemisten toksisten vaikutusten ilmenemistä. On suositeltavaa käyttää pienempiä ropivakaiinipitoisuuksia johtopuudutuksiin, joissa tarvitaan suuria tilavuuksia, jotka ylittävät annoksen 3 mg/kg (0,6 ml/kg) (esim. iliopsoas-aition puudutus).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ropivakaiinille, muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yleiset paikallisanestesiaan liittyvät vasta-aiheet puudutteesta riippumatta on otettava huomioon
- Laskimonsisäinen alueellinen puudutus
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Suuret johtopuudutukset hypovoleemisilla potilailla.

### **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 hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Intratekaalisen annostelun jälkeen systeemistä toksisuutta ei oleteta esiintyvän pienestä annoksesta johtuen. Suuren annoksen anto subaraknoidaalinen tilaan voi aiheuttaa totaalisen spinaalispauksen (ks. kohta 4.9).

#### Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Epiduraalipuudutuksesta ja intratekaalipuudutuksesta voi aiheutua hypotensiota ja bradykardiaa. Hypotensio pitää hoitaa viipymättä laskimoon annettavalla vasopressorilla ja riittävällä laskimonsisäisellä nesteytyksellä.

Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla), on seurattava tarkoin ja EKG-monitoroinnin tarvetta on harkittava, sillä additiiviset sydänvaikutukset ovat mahdollisia.

#### Yliherkkyys

Mahdollinen ristiallergia muiden amidityyppisten paikallispuudutteiden kanssa on huomioitava (ks. kohta 4.3).

### Hypovolemia

Hypovoleemisille potilaille voi kehittyä intratekaalipuudutuksen aikana äkillinen ja vaikea hypotensio käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta (ks. kohta 4.3).

### Potilaat, joilla on huono yleiskunto

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

### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ropivakaiini 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 lyhykestoinen puudutus. Asidoosi ja plasman pienentynyt proteiiniipitoisuus, joita esiintyy usein kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saattavat lisätä systeemisen toksisuuden riskiä.

### Akuutti porfyria

Ropivacain Fresenius Kabi injektioneste 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 lääkärinä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,17 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 0,16 %:a WHO:n suosittelemasta päivittäisestä 2 g:n enimmäissaannista aikuiselle.

### Pitkäkestoinen anto

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

### Pediatriset potilaat

Intratekaalista antoa imeväisikäisillä, taaperoikäisillä eikä sitä vanhemmilla lapsilla ei ole dokumentoitu.

Ropivakaiiniliuoksen 5 mg/ml tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu alle 1-vuotiaille imeväisille tehtävissä johtopuudutuksissa.

Ropivacain Fresenius Kabi -valmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 1-vuotiaille lapsille.

Vastasyntyneet voivat tarvita erityishuomiota metaboliareittien kehittymättömyyden vuoksi.

Vastasyntyneillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittu plasman ropivakaiiniipitoisuuksien suuri vaihtelu viittaa siihen, että systeemisen toksisuuden riski saattaa olla suurentunut tässä ikäryhmässä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ropivacain Fresenius Kabi -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita, tai aineita, jotka ovat rakenteeltaan sukua amidityyppisille paikallispuudutteille, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä, kuten lidokaiinia tai meksiletiinia, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Ropivacain Fresenius Kabin ja yleisanesteettien tai opioidien samanaikainen käyttö saattaa potentoida 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. Siten tehokkaat CYP1A2: estäjät, kuten fluvoksamiini ja enoksasiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia samanaikaisesti pitkäkestoisesti annetun Ropivacain Fresenius Kabi -valmisteen kanssa käytettynä. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa tulisi välttää potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla CYP1A2:n estäjillä (ks. myös 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 kliinisesti mitattavana pitoisuutena plasmassa

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Obstetrista käyttöä lukuun ottamatta ropivakaiinin käytöstä raskauden aikana ihmisellä ei ole riittävästi tietoja. Kokeellisissa eläintutkimuksissa ei voitu osoittaa mitään suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta raskauden kulkuun, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehittymiseen (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ropivakaiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

## 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

### Yleistä

Ropivacain Fresenius Kabin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muiden pitkävaikutteisten amidityyppisten paikallispuudutteiden. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista esim. verenpaineen laskusta ja sydämen harvalyöntisyydestä intratekaalisen anestesian aikana ja neulanpiston aiheuttamista tapahtumista, esim. spinaalihakematooma, posturaalisen piston jälkeinen päänsärky, meningiitti ja epiduraaliabskessi.

Monia useimmin raportoiduista haittavaikutuksista, kuten pahoinvointia, oksentelua ja verenpaineen laskua, esiintyy yleisesti anestesian ja leikkausten yhteydessä. Ei ole mahdollista erottaa kliinisestä tilanteesta johtuvia vaikutuksia lääkeaineen tai puudutuksen aiheuttamista.

Kaikilla paikallispuudutteilla voi ilmetä totaalinen spinaalialpaus, jos epiduraa liannos annetaan vahingossa intratekaalisesti tai intratekaalisesti annettava annos on liian suuri. Ropivakaiinin aiheuttamia systeemisiä ja paikallisia haittavaikutuksia esiintyy yleensä johtuen yliannostuksesta, nopeasta imeytymisestä tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista. Intratekaalisen annostelun jälkeen systeemistä toksisuutta ei kuitenkaan oleteta esiintyvän pienestä annoksesta johtuen.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa kohdassa 4.8 käytetyt haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat: 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 ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki, angioneuroottinen edeema ja nokkosihottuma)
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Paraestesia, heitehuimaus, päänsärky <sup>c</sup>
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal –kouristukset, kouristuskohtaukset, pyöritys, sirkumoraalinen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypoestesia <sup>c</sup>
	Tuntematon	Dyskinesia
Sydän	Yleinen	Bradykardia <sup>c</sup> , takykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio <sup>a</sup>
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Pyörtyminen <sup>c</sup>
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus <sup>c</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu <sup>b,c</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaretentio <sup>c</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Lämmönnousu, jäykkyys, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Hypotermia <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Verenpaineen laskua esiintyy vähemmän lapsilla (> 1/100, < 1/10)

<sup>b</sup> Oksentelu on yleisempää lapsilla (> 1/10)

<sup>c</sup> Nämä haittavaikutukset ovat ilmoitettua yleisempiä intratekaalisen annostelun yhteydessä.

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

### Kuvaus valituista haittavaikutuksista

#### *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 annetaan intratekaalisesti.

#### *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. myös kohta 4.4). Keskushermoston oireet ovat samanlaisia kaikilla amidityyppisillä paikallispuuduteilla, kun taas sydänoireet riippuvat enemmän käytetyn lääkeaineen määrästä ja laadusta.

#### *Keskushermostotoksisuus*

Keskushermoston toksisuus ilmenee siten, että oireiden vakavuus pahenee asteittain. Yleensä ensimmäisiä oireita ovat näkö- ja kuulohäiriöt, suun ympäristön ja kielen tunnottomuus, huimaus, pyörrytys, pistely ja parestesiat. Dysartria, lihasjäykkyys ja lihasnykäykset ovat vakavampia oireita, ja ne saattavat edeltää yleisen kouristelun alkamista. Nämä oireet tulee erottaa neuroottisesta käyttäytymisestä. Seuraavaksi voi ilmetä tajuttomuutta ja 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. Respiratorinen ja metabolinen asidoosi lisäävät ja pidentävät paikallispuuduteiden 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.

#### *Sydän- ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus*

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

#### Pediatriset potilaat

Lapsilla todettavien haittojen esiintyvyyden, tyypin ja vaikeusasteen odotetaan olevan samanlainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta hypotensiota, jota esiintyy lapsilla harvemmin (yli 1 potilaalla sadasta, 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).

#### Akuutin systeemisen toksisuuden hoitaminen

Ks. kohta 4.9.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Tahattomat suonensisäiset paikallispuuduteinjektiot voivat aiheuttaa välittömiä (sekuntien tai muutamien minuuttien kuluttua ilmeneviä) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyseessä on yliannostuksesta,

huippupitoisuuden plasmassa saavuttaminen saattaa kestää injektiokohdasta riippuen jopa yli 1-2 tuntia ja toksisuuden merkit voivat siten ilmetä viiveellä (ks. kohta 4.8).

Intratekaalisen annostelun jälkeen systeemistä toksisuutta ei oleteta esiintyvän pienestä annoksesta johtuen. Suuren annoksen anto subaraknoidaalinen tilaan voi aiheuttaa totaalisen spinaalialpauksen.

### Hoito

Jos akuutin systeemisen toksisuuden merkkejä ilmenee, tulee paikallispuudutteen anto lopettaa heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) hoitaa välittömästi riittäväällä hengitysteiden/hengityksen tukemiseen sekä antamalla antikonvulsantteja.

Jos verenkiertolama uhka, välitön elvytys tulee käynnistää. Optimaalinen hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierron tukeminen kuten myös asidoosin hoitaminen ovat elintärkeitä.

Jos kardiovaskulaarinen depressio uhkaa (verenpaineen lasku, sydämen harvalyöntisyys), tulee harkita riittävää nesteytystä, vasopressoria ja/tai inotrooppista lääkitystä. Lapsille annettavat annokset tulee suhteuttaa lapsen ikään ja painoon.

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 Ropivacain Fresenius Kabin vaikutukset 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 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen ja jakautuminen

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 kestoaltaan lyhyempi kuin ropivakaiinin.

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

Ropivakaiinin pitoisuus plasmassa riippuu annoksesta, antotavasta ja injektiokohdan verisuonikkuudesta. Ropivakaiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka ja plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) on annoksesta riippuva.



Ropivakaiini imeytyy epiduraalitalasta täydellisesti ja kaksivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa 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.

Ropivakaiinin kokonaisplasmapuhdistuma on keskimäärin 440 ml/min ja munuaispuhdistuma on 1 ml/min. Jakautumistilavuus tasapainotilassa on 47 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika 1,8 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ropivakaiinin keskimääräinen erittymissuhde maksassa on noin 0,4. Se sitoutuu pääosin plasman happamaan alfa1-glykproteiiniin, sitoutumattoman lääkeaineen osuus on noin 6 %.

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.

Paikallispuudutuksen jälkeen ropivakaiinin farmakokinetiikan on osoitettu olevan iästä riippumatonta 1–12-vuotiailla lapsilla. Tässä ryhmässä ropivakaiinin kokonaisplasmapuhdistuma on suuruusluokkaa 7,5 ml/min kg, sitoutumattoman aineen plasmapuhdistuma 0,15 l/min kg, vakaan tilan jakautumistilavuus 2,4 l/kg, sitoutumattoman lääkeaineen osuus 5 % ja terminaalinen puoliintumisaika 3 tuntia. Ropivakaiini imeytyy kaudaalitalasta kaksivaiheisesti. Kehon painoon suhteutettu puhdistuma on tässä ikäryhmässä samankaltainen kuin aikuisilla.

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. 4-hydroksiropivakaiinin, N-dealkylaatiometaboliitin (PPX) ja 4-hydroksidealkylaatiometaboliitin virtsaan erittyminen on 1-3 %. Konjugoitunutta ja konjugoitumatonta 3-hydroksiropivakaiinia on plasmassa vain havaittavina pitoisuuksina.

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. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia dialyysihoitoa saavia potilaita ei ole tutkittu.

#### Pediatriset potilaat

Ropivakaiinin farmakokinetiikka tarkastettiin yhdistetyssä farmakokineettisessä populaatioanalyysissä, jossa oli yhteensä 192 lasta (0-12-vuotiaita). Sitoutumattoman ropivakaiinin ja PPX:n puhdistuma sekä sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus riippuvat sekä kehon painosta että tiettyyn ikään asti maksan toiminnan kypsymisestä, myöhemmin pääosin kehon painosta. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuman kypsyminen on täydellistä 3 vuoden iässä, PPX:n 1 vuoden iässä ja sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuuden kypsyminen 2 vuoden iässä. Sitoutumattoman PPX:n jakautumistilavuus riippuu ainoastaan kehon painosta. Koska PPX:n puoliintumisaika on pidempi ja puhdistuma pienempi, sitä voi kertyä elimistöön epiduraali-infuusion aikana.

Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma (Clu) on yli 6 kuukauden iässä saavuttanut aikuisten puhdistuma-arvojen vaihteluvälin. Seuraavassa taulukossa esitettyihin ropivakaiinin kokonaispuhdistumaa (Cl) kuvaaviin arvoihin AAG:n määrän lisääntyminen leikkauksen jälkeen ei vaikuta.

### Arvioidut PK-parametrit, jotka on saatu yhdistetystä farmakokineettisestä populaatioanalyysistä lapsilla

Ikä Ryhmä	Paino <sup>a</sup> kg	Clu <sup>b</sup> (l/h/kg)	Vu <sup>c</sup> (l/kg)	Cl <sup>d</sup> (l/h/kg)	t <sub>½</sub> <sup>e</sup> (h)	t <sub>½</sub> ppx <sup>f</sup> (h)
Vastasyntyneet	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 kk	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 kk	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 v	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 v	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 v	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Tietyn ikäisen keskimääräinen paino WHO:n mukaan

<sup>b</sup> Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma

<sup>c</sup> Sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus

<sup>d</sup> Ropivakaiinin kokonaispuhdistuma

<sup>e</sup> Ropivakaiinin terminaalinen puoliintumisaika

<sup>f</sup> PPX:n terminaalinen puoliintumisaika

Simuloitu keskimääräinen sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa (Cu<sub>max</sub>) kaudaalisen kertapuudutuksen jälkeen on yleensä suurempi vastasyntyneillä. Cu<sub>max</sub>:n saavuttamiseen kulunut aika (t<sub>max</sub>) lyhenee, kun lapsi vanhenee. Simuloitu keskimääräinen sitoutumattoman ropivakaiinin pitoisuus plasmassa 72 tunnin epiduraalisen kestoinfuusion lopussa on myös suurempi vastasyntyneillä muihin lapsiin verrattuna, kun käytetään suositeltuja annoksia (ks. myös kohta 4.4).

### Simuloitu keskimääräinen ja havaittu sitoutumattoman ropivakaiinin Cu<sub>max</sub>:n vaihteluväli kaudaalisen kertapuudutuksen jälkeen

Ikäryhmä	Annos (mg/kg)	Cu <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/l)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	Cu <sub>max</sub> <sup>c</sup> (mg/l)
0-1 kk	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 kk	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 kk	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 v	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

<sup>a</sup> Sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa

<sup>b</sup> Aika, joka kuluu sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa

<sup>c</sup> Havaittu ja annoksen suhteen normalisoitu sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa

Käännekohta muuttaa kestoepiduraali-infuusion annostussuositusta on 6 kuukauden ikä, jolloin sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma on 34 % ja sitoutumattoman PPX:n 71 % täysiaikaisesta arvostaan. Systeeminen altistus on suurempi vastasyntyneillä ja myös hieman suurempi 1-6-kuukauden ikäisillä lapsilla verrattuna vanhempiin lapsiin, mikä liittyy maksan toiminnan kypsymättömyyteen. Tämä kuitenkin kompensoituu osittain suositellulla 50 % alemmalla annosnopeudella, kun alle 6 kuukauden ikäisille lapsille annetaan kestoinfuusio.

Ropivakaiinin ja PPX:n yhteenlaskettujen sitoutumattomien pitoisuuksien simuloinnit perustuvat PK-parametreihin ja niiden varianssiin populaatioanalyysissä. Simulointitulokset osoittavat, että kaudaalista kertapuudutusta varten suositusannosta on nostettava kertoimella 2,7 nuorimmassa ikäryhmässä ja kertoimella 7,4 1-10-vuotiaiden ryhmässä, jotta ennuste 90 %:n luottamusvälin ylärajaksi osuu systeemisen toksisuuden kynnyksiarvoon. Vastaavat kertoimet epiduraalikestoinfuusiolle ovat 1,8 ja 3,8.

Tutkimuksessa, jossa 1–12-vuotiaille lapsille (n = 22) tehtiin suoliluu-nivushermon (ilioingvinaalihieron) ja suoliluu-alavatsahieron yksittäinen johtopuudutus 5 mg/ml ropivakaiiniliuoksella annoksella 3 mg/kg, ropivakaiinin imeytyminen oli nopeaa ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 15–64 min injektion alkamisen jälkeen. Kokonaisropivakaiinin  $C_{max}$ -arvo oli keskimäärin  $1,5 \pm 0,9$  mg/l (suurin arvo 4,8 mg/l) ja eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin  $2,0 \pm 1,7$  tuntia. Laskennallinen sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa 30 minuutin kuluttua oli  $0,05 \pm 0,03$  mg/l ja  $C_{max}$ -arvon vaihteluväli oli 0,02–0,136 mg/l.

Populaatioanalyysissä havaittuihin farmakokineettisiin parametreihin ja niiden vaihteluun perustuvat simulaatiot ropivakaiinin ja PPX:n sitoutumattomasta kokonaispitoisuudesta plasmassa osoittavat, että 1–12-vuotiailla vauvoilla ja lapsilla, joille tehdään perifeerinen (suoliluu-nivushermon) johtopuudutus 3 mg/kg kerta-annoksella, sitoutumattoman aineen 0,8 h jälkeen saavutetun huippupitoisuuden mediaani on 0,0347 mg/l, joka on yksi kymmenesosa toksisuuskyngyksestä (0,34 mg/ml). Sitoutumattoman aineen plasman maksimipitoisuuden 90 %:n luottamusvälin yläraja on 0,074 mg/ml, yksi viidesosa toksisuuskyngyksestä.

Eräs julkaistu tutkimus vertaili yksittäisen 5 mg/ml ropivakaiiniliuoksella tehdyn injektion farmakokineetiikkaa suoliluu-nivushermon (ilioingvinaalihieron) ja suoliluu-alavatsahieron johtopuudutuksessa käytettäessä ultraääni- tai maamerkkiohjattua tekniikkaa. Ultraäänitekniikka johti  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen 45–56 % suurenemaan, ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika lyheni 19 %. Näin ollen ultraäänitekniikoita käytettäessä voidaan käyttää pienempiä annoksia (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, reproduktiotoksisuutta, mutageenisuutta ja paikallista toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille, jota voidaan odottaakin suurten ropivakaiiniantosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireet kuten kouristukset ja sydäntoksisuus).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätämiseen)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Alkalisissa liuoksissa saattaa tapahtua saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, jos pH on yli 6,0.

### 6.3 Kestoaika

#### Avaamaton pakkaus

3 vuotta

#### Avattu pakkaus

Käytettävä heti.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

Polypropyleeniampullit ovat sopivia Luer lock - ja Luer Fit -ruiskujen kanssa

Pakkauskoot:

1, 5 tai 10 ampullia läpipainopakkauksessa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käsittely

Ropivacain Fresenius Kabi on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Hävitä käyttämätön liuos.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain jos se on kirkasta, ei sisällä hiukkasia ja pakkaus on vahingoittumaton.

Ehjää pakkausta ei saa autoklavoida uudelleen.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/ml injektioneste, liuos: 27493

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.1.2011  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 31.5.2013

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 5 mg ropivakainhydroklorid.

En 10 ml ampull innehåller 50 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 10 ml ampull innehåller 1,38 mmol (eller 31,7 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning med ett pH på 4,0-6,0 och en osmolalitet på 255-305 mOsmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injektionsvätska, lösning är indicerat för vuxna och ungdomar över 12 år för

- intratekal administrering vid kirurgisk anestesi.

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

- enstaka perifer nervblockad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ropivacain Fresenius Kabi ska endast användas av, eller under överinseende av, läkare med erfarenhet av regionalanestesi.

#### Intratekal administrering vid kirurgisk anestesi

##### Dosering

##### Vuxna och barn (över 12 år)

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för intratekal blockad hos vuxna. Den lägsta möjliga dos för att ge en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktiga när dosen bestäms.

### ***Dosering för intratekal blockad hos vuxna***

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

De i tabellen angivna doserna är de som krävs för att ge en kliniskt acceptabel blockad och ska ses som riktlinjer för användning hos vuxna. Det föreligger individuella variationer i tillslagstid och duration. I doskolumnen anges det genomsnittliga doseringsintervallet som förväntas behövas. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.

#### 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

Ropivakain 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).

#### Pediatrika patienter

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

#### Administreringsätt

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

Aspiration ska göras före och under administrering av huvuddosen, vilken ska injiceras långsamt eller med avdelade 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 injektionen omedelbart avbrytas.

Den intratekala injektionen ska ges efter att subarahnoidalrummet har identifierats och klar cerebrospinalvätska ses komma ut ur spinalnålen eller bekräftats genom aspiration.

### **Enstaka injektioner för perifer nervblockad**

#### **Pediatrik population**

#### ***Dosering för användning hos barn i åldern 1-12 år***

	<b>Koncentration mg/ml</b>	<b>Volym ml/kg</b>	<b>Dos mg/kg</b>
<b>AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)</b>  Engångsinjektion för perifer nervblockad (tex. ilioinguinal nervblockad eller brachial plexusblockad) hos barn i åldern 1-12 år	5,0 mg/ml	0,5–0,6 ml/kg	2,5–3,0 mg/kg

Doseringarna i tabellen ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Individuella variationer förekommer. En gradvis minskning av dosen är ofta nödvändig hos barn med en högre kroppsvikt och ska baseras på den ideala kroppsvikten. Standardreferenslitteratur ska konsulteras för faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och för individuella patientbehov.

De rekommenderade ropivakaindoserna för perifer blockad hos barn utgör riktlinjer för barn utan allvarlig sjukdom. Mer konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med allvarlig sjukdom.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml är inte godkänt för användning till barn under 1 år. Användning av ropivacain hos prematura barn har inte studerats.

#### Administreringsätt

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

Fraktionering av den beräknade lokala anestetiska dosen rekommenderas.

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

Höga totala plasmakoncentrationer har observerats när ropivacain 5 mg/ml administrerats vid doser på 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) utan förekomst av systemiska toxiska händelser. Det rekommenderas att använda lägre ropivakainkoncentrationer för blockad där höga volymer över 3 mg/kg (0,6 ml/kg) behövs (t.ex. fascia iliaca kompartmentblockad).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ropivacain, mot andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allmänna kontraindikationer relaterade till regionalanestesi ska beaktas, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används.
- Intravenös regionalanestesi.
- Obstetrisk paracervikal anestesi.
- Stora nervblockader är kontraindicerade hos patienter med 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 ska patienten vara i ett gott allmäntillstånd och en intravenös kateter ska sättas inför ingreppet.

Den ansvariga läkaren ska vidta lämpliga åtgärder för att förhindra intravaskulära injektioner (se avsnitt 4.2) och ha kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9). 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 spinalblockad (se avsnitt 4.9).

#### Kardiovaskulära effekter

Epidural och intratekal anestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Hypotension ska omedelbart behandlas med en intravenös vasopressor och med ett lämpligt volymökande medel.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) ska stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering ska övervägas eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva.

#### Överkänslighet

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

### Hypovolemi

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

### Patienter med nedsatt allmäntillstånd

Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd på grund av ålder eller andra bidragande orsaker, som AV-block II eller III, allvarlig framskriden leversjukdom eller svårt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet. Dock är regionalanestesi ofta indicerat hos dessa patienter.

### Nedsatt lever- och njurfunktion

Ropivacain metaboliseras i levern och ska därför användas med försiktighet till patienter med svår leversjukdom. Vid användning av upprepade doser kan dosen behöva reduceras på grund av fördröjd eliminering.

Vid nedsatt njurfunktion är det vanligtvis inte nödvändigt att reducera dosen vid engångsdoser eller vid korttidsbehandling. Acidosis och låga plasmaproteinnivåer, som ofta förekommer hos patienter med kronisk njursvikt, kan öka risken för systemtoxicitet.

### Akut porfyri

Ropivacain Fresenius Kabi injektionsvätska, lösning, är möjligen porfyrinogen och ska därför endast förskrivas till patienter med akut porfyri när inget säkrare alternativ finns. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska iakttas för känsliga patienter enligt standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare specialiserade inom området.

### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,17 mg natrium per ml, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### Långvarig tillförelse

Långvarig tillförelse av ropivacain till patienter som behandlas med starka CYP1A2-inhibitorer (till exempel fluvoxamin och enoxacin) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

### Pediatrika patienter

Dokumentation saknas för intratekal administrering hos spädbarn, småbarn och äldre barn.

Säkerhet och effekt av ropivacain 5 mg/ml för nervblockader hos barn under 1 år har inte fastställts.

Ropivacain Fresenius Kabi är inte godkänt för användning till barn under 1 år. Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omognad hos vissa organ och funktioner. De större variationerna i plasmakoncentration av ropivacain som observerades i kliniska prövningar på nyfödda tyder på att det kan finnas en ökad risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ropivacain Fresenius Kabi ska användas med försiktighet tillsammans med 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 Ropivacain Fresenius Kabi och allmänna anestetika eller opioider kan orsaka potentiering av läkemedlets (bi-)effekter. Specifika interaktionsstudier med ropivacain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

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



Plasmaclearance av ropivakain minskade med upp till 77 % *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Starka CYP1A2-hämmare, som t.ex. fluvoxamin och enoxacin, kan interagera med Ropivacain Fresenius Kabi om det ges samtidigt under långvarig administrering. Långvarig tillförsel av ropivakain ska undvikas hos patienter som samtidigt behandlas med starka CYP1A2-hämmare, 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 enzym 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 användning inom obstetrik saknas adekvata data från användning av ropivakain hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

### Amning

Uppgift saknas om ropivakain passerar över i modersmjölk.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts om läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beroende på dosen så kan lokalanestetika mycket lindrigt påverka mental funktion och koordinationsförmåga även utan uppenbar CNS-toxicitet och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och vakenhet.

## 4.8 Biverkningar

### Allmänt

Biverkningsprofilen för Ropivacain Fresenius Kabi 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.

Många av de vanligaste rapporterade biverkningarna, såsom illamående, kräkningar och hypotension, är frekventa under anestesi och kirurgi i allmänhet och det är inte möjligt att särskilja reaktioner som orsakas av den kliniska situationen, läkemedlet eller blockaden.

Total spinalblockad 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 ropivakain 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

Frekvenserna för biverkningar i tabell 4.8 är: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner

		(anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock, angioneurotiskt ödem och urtikaria)
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk <sup>c</sup>
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-konvulsioner, krampanfall, svindel, cirkumoral parestesi, domning av tunga, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypoestesi <sup>c</sup>
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi <sup>c</sup> , takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension <sup>a</sup>
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkope <sup>c</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné <sup>c</sup>
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar <sup>b,c</sup>
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention <sup>c</sup>
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturstegring, stelhet, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Hypotension är mindre vanligt hos barn (> 1/100, < 1/10).

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

<sup>c</sup> Dessa symptom är vanligare vid intratekal administrering.

\*Dessa symptom uppträder vanligtvis på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption, se avsnitt 4.9.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Neurologiska komplikationer*

Neuropati och ryggmärgsdysfunktion (t.ex. 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 spinalblockad*

Total spinalblockad kan inträffa om en för stor dos 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 och kan uppkomma vid (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller exceptionellt snabb absorption från rikt vaskulariserade områden, se även avsnitt 4.4. CNS-symtom är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan symptom från hjärtat skiljer sig mer åt mellan olika läkemedel, både kvantitativt och kvalitativt.

### *CNS-toxicitet*

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis syn- och hörselrubbningar, periorala domningar och domningar av tunga, yrsel, svindel, stickningar och parestesier. Dysartri, muskelstelhet och muskelryckningar är allvarligare symtom och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetlöshet 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. Även försämrad andning förknippas med föregående. 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. Detta går snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

### *Kardiovaskulär systemtoxicitet*

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

Kardiovaskulär toxicitet föregås vanligtvis av tecken på CNS-toxicitet, om inte patienten är under generell anestesi eller är kraftigt sederad med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater.

### Pediatrika patienter

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn väntas vara desamma som hos vuxna med undantag för hypotension som inträffar mer sällan hos barn (> 1 av 100 till < 1 av 10) och kräkningar som inträffar 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.

### 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara (inom några sekunder eller minuter) systemiska toxicitetsreaktioner. Vid överdosering kan det dröja upp till en till två timmar innan högsta plasmakoncentration nås, beroende på injektionsstället, och tecken på toxicitet kan därför dröja (se avsnitt 4.8).

Systemtoxiska reaktioner förväntas dock inte då låga doser används vid intratekal administrering. Total spinalblockad kan inträffa om en för stor dos administreras intratekalt.

### Behandling

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste behandlas snabbt genom lämpliga åtgärder för luftvägar/andning och administrering av kramplösande läkemedel.

I händelse av cirkulationsstillestånd ska hjärt-lungräddning utföras omedelbart. Viktigt är att upprätthålla god syretillförsel, ventilation och cirkulation samt att behandla acidosis.

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

Om hjärtstillestånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amidler 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. Som följd av detta minskar depolarisationshastigheten medan excitationströskeln 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 effekt av Ropivacain Fresenius Kabi, 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 vid rekommenderade doser.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption och distribution

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, administreringsätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Ropivakain uppvisar linjär farmakokinetik och maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) är dosberoende.

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 en hastighetsbegränsande faktor för elimineringen av ropivakain, vilket förklarar varför den terminala halveringstiden är längre efter epidural administrering än efter intravenös tillförsel.

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 medelhögt hepatisk extraktionsratio på ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa1-glykoprotein och har en fri fraktion på ca 6 %.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural 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 totalt ropivakain.

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

Ropivakain passerar placenta lätt och jämvikt uppnås snabbt mellan obundet läkemedel 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 läkemedel. Huvudmetaboliten är 3-hydroxi-ropivakain, av vilken ca 37 % utsöndras via urinen, huvudsakligen konjugerat. Ca 1-3 % utsöndras via urinen i form av 4-hydroxi-ropivakain, N-dealkylerad metabolit (PPX) och 4-hydroxi-dealkylerad metabolit. Konjugerat och okonjugerat 3-hydroxi-ropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken för ropivakain. Renal clearance av PPX är signifikant korrelerad med kreatininclearance. Brist på korrelation mellan total exponering, uttryckt som AUC och kreatininclearance indikerar att total clearance av PPX inkluderar en icke-njureliminering utöver njurutsöndring. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan visa en ökad exponering för PPX som orsakas av ett lågt icke-renalt clearance. På grund av lägre CNS-toxicitet hos PPX jämfört med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna vara försumbara vid kortvarig behandling. Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys har inte studerats.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad 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 vuxnas från ca 6 månaders ålder. Värdena för totalt clearance av ropivakain ( $Cl$ ) i tabellen nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

#### **Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar erhållna från den poolade farmakokinetiska populationsanalysen på barn**

Åldersgrupp	Kroppsvikt <sup>a</sup>	Clu <sup>b</sup>	Vu <sup>c</sup>	Cl <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup>
	(kg)	(l/tim/kg)	(l/kg)	(l/tim/kg)	(tim)	(tim)
<b>Nyfödda spädbarn</b>	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
<b>1 månad</b>	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
<b>6 månader</b>	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
<b>1 år</b>	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
<b>4 år</b>	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
<b>10 år</b>	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Median kroppsvikt för respektive ålder enligt WHO.

<sup>b</sup> Clearance för obundet ropivakain.

<sup>c</sup> Distributionsvolym för obundet ropivakain.

<sup>d</sup> Totalt clearance för ropivakain.

<sup>e</sup> Terminal halveringstid för ropivakain.

<sup>f</sup> Terminal halveringstid för PPX.

Det simulerade medelvärdet för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain ( $Cu_{max}$ ) efter ett kaudalblock (singeldos) tenderade vara högre hos nyfödda och tiden till  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) minskar med stigande ålder. Simulerade medelvärden för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain efter 72 timmars kontinuerlig epidural infusion med rekommenderade doser visade också högre nivåer hos nyfödda jämfört med andra barn (se även avsnitt 4.4).

#### Simulerade medelvärden och observerade medelvärden för obundet $Cu_{max}$ av ropivakain efter ett kaudalblock (singeldos)

Åldersgrupp	Dos	$Cu_{max}$ <sup>a</sup>	$t_{max}$ <sup>b</sup>	$Cu_{max}$ <sup>c</sup>
	(mg/kg)	(mg/l)	(tim)	(mg/l)
<b>0-1 månad</b>	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
<b>1-6 månader</b>	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
<b>6-12 månader</b>	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
<b>1-10 år</b>	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

<sup>a</sup> Maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

<sup>b</sup> Tid till maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

<sup>c</sup> Observerad och dosnormaliserad maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

Vid 6 månaders ålder nås brytpunkten för justering av den rekommenderade doseringen 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 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 dock 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 farmakokinetiska parametrar och deras varians från populationsanalysen. Dessa simuleringar visar att för ett kaudalblock (singeldos) måste den rekommenderade dosen ökas med en faktor på 2,7 i den yngsta gruppen och en faktor på 7,4 i åldersgruppen 1-10 år för att övre gränsen i ett 90 % prediktionsintervall ska nå gränsvärdet för systemisk toxicitet. Motsvarande faktor för kontinuerlig epidural infusion är 1,8 respektive 3,8.

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

Simuleringar av summan av plasmakoncentrationen av obundet ropivakain och PPX baserade på farmakokinetiska parametrar och deras varians från populationsanalysen indikerar att för 1 till 12 år gamla spädbarn och barn som får 3 mg/kg perifer (ilioinguinal) blockad (singeldos) är medianvärdet för den obundna högsta koncentrationen, uppnådd efter 0,8 timmar, 0,0347 mg/l, vilket motsvarar en tiondel av tröskelvärdet för toxicitet (0,34 mg/l). Det övre 90-procentiga konfidensintervallet för den obundna högsta koncentrationen är 0,074 mg/l, en femtedel av tröskelvärdet för toxicitet.

I en publicerad studie jämfördes farmakokinetiken för en enda injektion av ropivakain 5 mg/ml i ilioinguinal-iliohypogastrisk nervblockad med ultraljud eller landmarkguidad teknik. Ultraljudstekniken resulterade i en ökning med 45-56 % av  $C_{max}$  och AUC-nivåer och en tidsminskning med 19 % för att nå maximal plasmakoncentration. Därför kan lägre doser appliceras med ultraljudstekniker (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdos och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenitet 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 ropivakain (t.ex. CNS-symtom, inkluderande kramper, och kardiotoxicitet).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Alkalisering kan medföra utfällning eftersom ropivakain är svårslösligt vid pH över 6,0.

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning  
3 år

Öppnad förpackning  
Används omedelbart.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml transparent ampull i polypropen.

Ampullerna i polypropen är specialdesignade för att passa Luer-lock- och Luer-Fit-sprutor.

Förpackningsstorlekar:

1, 5 eller 10 ampuller i blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Hantering

Ropivacain Fresenius Kabi-produkter är endast avsedda för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

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

Intakt förpackning får inte autoklaveras igen.

### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/ml injektionsvätska, lösning: 27493

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.1.2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 31.5.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.8.2023