

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml injektioneste, liuos
Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml injektioneste, liuos
Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Yksi millilitra sisältää 2 mg ropivakaiinihydrokloridia.
Yksi 10 ml ampulli sisältää 20 mg ropivakaiinihydrokloridia
Yksi 20 ml ampulli sisältää 40 mg ropivakaiinihydrokloridia

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

Yksi millilitra sisältää 7,5 mg ropivakaiinihydrokloridia.
Yksi 10 ml ampulli sisältää 75 mg ropivakaiinihydrokloridia
Yksi 20 ml ampulli sisältää 150 mg ropivakaiinihydrokloridia

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Yksi millilitra sisältää 10 mg ropivakaiinihydrokloridia.
Yksi 10 ml ampulli sisältää 100 mg ropivakaiinihydrokloridia
Yksi 20 ml ampulli sisältää 200 mg ropivakaiinihydrokloridia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Yksi 10 ml ampulli sisältää 1,48 mmol (tai 34 mg) natriumia.
Yksi 20 ml ampulli sisältää 2,96 mmol (tai 68 mg) natriumia.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

Yksi 10 ml ampulli sisältää 1,3 mmol (tai 29,9 mg) natriumia.
Yksi 20 ml ampulli sisältää 2,6 mmol (tai 59,8 mg) natriumia.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Yksi 10 ml ampulli sisältää 1,2 mmol (tai 28 mg) natriumia.
Yksi 20 ml ampulli sisältää 2,4 mmol (tai 56 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 2 mg/ml injektioestettä käytetään akuutin kivun hoitoon

- Aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille
 - Epiduraalinen kestoinfuusio tai jaksottainen bolusannostelu postoperatiiviseen kipuun tai synnytyskipuun
 - Paikallispuudutukset
 - Perifeerisen hermon kestopuudutus, esim. postoperatiivisen kivun hoito. Anto joko jatkuvana infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina
- 1-12-vuotiaille lapsille (peri- ja postoperatiivisesti)
 - Perifeerisen hermon kerta- tai kestopuudutus
- Vastasyntyneille, imeväisikäisille ja enintään 12-vuotiaille lapsille (peri- ja postoperatiivisesti)
 - Kaudaalinen epiduraalipuudutus
 - Jatkuva epiduraali-infuusio

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml injektioestettä käytetään aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille

- Kirurginen anestesia:
 - Epiduraalipuudutus kirurgisissa toimenpiteissä, myös keisarileikkauksissa
 - Suuret johtopuudutukset
 - Paikallispuudutukset.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml injektioestettä käytetään aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille

- Kirurginen anestesia:
 - Epiduraalipuudutus kirurgisissa toimenpiteissä

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml injektioeste

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Oheisessa taulukossa on ohjeet yleisimmin käytetyistä puuduteannoksista. Pienintä annosta tehokkaan puudutuksen aikaansaamiseksi on käytettävä. Lääkärin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä.

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus min	Puudutuksen kesto tuntia
AKUUTIN KIVUN HOITO					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
Boluksena	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Jaksottaiset injektiot (lisäannokset) (esim. synnytyskivuissa)	2,0	10-15 (lyhyin antoväli 30 min)	20-30		
Kestoinfuusio esim. synnytyskivuissa	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Postoperatiivisen kivun hoito	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a

Torakaalinen epiduraalipuudutus					
Kestoinfuusio (postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Paikallispuudutus					
(esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifeerisen hermon puudutus					
(Reisihermon puudutus tai interskaleeninen puudutus)					
Kestoinfuusio tai toistuvat injektiot (esim. postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	ei sovellu	ei sovellu

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

n/a = ei sovellu (not applicable)

Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspirointia ennen ruiskutusta ja sen aikana. Ennen suuren annoksen ruiskutusta suositellaan 3-5 ml:n koeannosta lidokaiinilla, johon on lisätty adrenaliinia (epinefriiniä). Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisenä kohoamisena ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksen merkinä.

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

Kun käytetään pitkäkestoisia puudutuksia joko kestitoimintona tai toistettuina bolusannoksina, on muistettava, että on olemassa riski toksiseen pitoisuuteen plasmassa tai paikallisten hermovaurioiden syntyyn. Leikkauksissa ja postoperatiivisessa analgesiassa aikuiset ovat sietäneet ropivakaiinia hyvin kumulatiivisina annoksina aina 675 mg:aan asti 24 tunnin aikana annettuna. Aikuiset ovat sietäneet hyvin myös postoperatiivisia, epiduraalisia kestitoimintona aina nopeuteen 28 mg/tunti asti 72 tunnin aikana annettuina. Rajalliselle määrälle potilaita on annettu jopa annoksia 800 mg/vrk ja haittavaikutuksia on esiintynyt suhteellisen vähän.

Postoperatiivisen kivun hoitoon voidaan suositella seuraavaa menetelmää: jos puudutusta ei ole tehty ennen leikkausta, annetaan epiduraalipuudutus Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml -valmisteella epiduraalikatetrin kautta. Analgesiaa ylläpidetään Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusiolla. Infuusionopeudella 6-14 ml (12-28 mg) tunnissa saadaan useimmiten aikaan riittävä analgesia lievittämään kohtalaista tai kovaa postoperatiivista kipua, ja tällöin analgesiaan liittyy vain heikko ei-progressiivinen motorinen salpaus. Epiduraalisen salpauksen maksimaalinen kesto on 3 vuorokautta. Analgeettista vaikutusta on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jotta katetri voidaan poistaa heti kiputilan salliessa. Tällä menetelmällä opioidien tarvetta on voitu vähentää merkittävästi.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty postoperatiivisen kivun hoitoon ropivakaiinia 2 mg/ml yksinään tai yhdistettynä fentanylin 1-4 mikrog/ml epiduraali-infuusiona enimmillään 72 tunnin ajan. Ropivakaiinin ja fentanylin yhdistelmä lievitti kipua tehokkaammin, mutta aiheutti opioidien haittavaikutuksia. Ropivakaiinin ja fentanylin yhdistelmää on tutkittu vain ropivakaiinin 2 mg/ml vahvuudella.

Infuusion tai toistuvien injektioiden avulla aikaansaadun perifeerisen hermon kestopuudutuksen yhteydessä on pidettävä mielessä vaara lääketein pitoisuuden suurenemiseen toksiseen pitoisuuteen ja paikallisen hermovaurion riski. Kliinisissä tutkimuksissa reisihermon johtopuudutus aikaansaatii 300 mg:n ja interskaleeninen johtopuudutus 225 mg:n ropivakaiiniannoksen vahvuudella 7,5 mg/ml ennen leikkausta. Tämän jälkeen analgesiaa ylläpidettiin ropivakaiini 2 mg/ml vahvuudella. Riittävä ja hyvin siedetty analgesia saatiin aikaan infuusionopeudella tai toistuvilla injektioilla 10-20 mg/tunti 48 tunnin ajan.

Yli 7,5 mg/ml ropivakaiinipitoisuuksien käytöstä ei ole tietoa keisarileikkauksissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, 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).

Pediatriiset potilaat

Epiduraalipuudutus: Pediatriiset potilaat täysiaikaisista vastasyntyneistä 12-vuotiaisiin lapsiin (0–12-vuotiaat)

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml/kg	Annos mg/kg
AKUUTIN KIVUN HOITO (peri- ja postoperatiivinen)			
Kaudaalinen epiduraalipuudutus			
Puuduttaa T12:n alapuolelta enintään 25 kg painavilla lapsilla	2,0	1	2
Jatkuva epiduraali-infuusio			
Lapset, paino enintään 25 kg			
<i>0–6 kuukauden ikäiset</i>			
Bolusannos ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infuusio enintään 72 tunnin ajan	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6–12 kuukauden ikäiset</i>			
Bolusannos ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infuusio enintään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1–12-vuotiaat</i>			
Bolusannos ^b	2,0	1	2
Infuusio enintään 72 tunnin ajan	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Taulukossa esitettyjä annoksia tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina lapsille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy. Ylipainoisilla lapsilla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisikin perustua ihannepainoon. Kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen ja epiduraalipuudutukseen käytettävän puudutteen tilavuus ei saa ylittää 25 ml:aa. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

^a Annoksia annosvaihtelun alapäästä suositellaan käytettäväksi torakkaalisiin epiduraalipuudutuksiin, kun taas annoksia annosvaihtelun yläpäästä lumbaaliseen ja kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen.

^b Suositellaan lumbaaliseen epiduraalipuudutukseen. Hyvä käytäntö on vähentää bolusannosta torakkaalisiin epiduraalipuudutuksiin.

Ropivakaiinin käyttöä keskosilla ei ole tutkittu.

Perifeerisen hermon johtopuudutus: 1–12-vuotiaat lapset:

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml/kg	Annos mg/kg
AKUUTIN KIVUN HOITO (peri- ja postoperatiivinen)			
Kertainjektio perifeerisen hermon johtopuudutukseen			
esim. ilioingvinaalisen hermon johtopuudutus, brakiaalinen pleksuspuudutus, fascia iliaca -puudutus	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
Moninkertaiset puudutukset	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
Jatkuva infuusio perifeerisen hermon johtopuudutukseen 1–12-vuotiaille lapsille			
Enintään 72 tuntia kestävä infuusio	2,0	0,1–0,3 ml/kg/h	0,2–0,6 mg/kg/h

Taulukossa esitettyjä annoksia tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina lapsipotilaille. Yksilöllistä vaihtelua esiintyy. Ylipainoisilla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisi perustua ihannepainoon. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten tarpeiden osalta viitataan alan oppikirjoihin.

Injektio perifeerisen hermon kertapuudutusta varten (esim. ilioingvinaalisen hermon puudutus, brakiaalinen pleksuspuudutus, fascia iliaca -puudutus) ei saa ylittää 2,5–3,0 mg/kg.

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

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.

Kadaalisena epiduraali-injektiona annettu 2 mg/ml:n kerta-annos ropivakaiinia saa aikaan riittävä leikkauksen jälkeisen analgesian T12:n alapuolella suurimmalla osalla potilaista kun käytetään annosta 2 mg/kg, jolloin volyymi on 1 ml/kg. Kadaalisen epiduraali-injektion tilavuutta voidaan säädellä halutun sensorisen salpauksen jakauman aikaansaamiseksi alan oppikirjoissa suositellulla tavalla. Yli 4-vuotiaille lapsilla on tutkittu jopa annoksia 3 mg/kg ropivakaiinipitoisuudella 3 mg/ml. Tällä pitoisuudella esiintyi kuitenkin enemmän motorista salpausta.

Lasketun puuduteannoksen antamista useammassa erässä suositellaan antotavasta riippumatta.

Jos ropivakaiinia suositellaan annettavaksi infuusiona, Ropivacain Fresenius Kabi infuusionestettä voidaan käyttää.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml ja Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml injektioneste

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Oheisessa taulukossa on ohjeet yleisimmin käytetyistä puuduteannoksista. Pienintä annosta tehokkaan puudutuksen aikaansaamiseksi on käytettävä. Lääkärin kokemus ja potilaan fyysisen tilan tuntemus ovat tärkeitä oikean annoksen määrittämisessä.

	Pitoisuus mg/ml	Määrä (tilavuus) ml	Annos mg	Puudutuksen alkamisnopeus min	Puudutuksen kesto tuntia
KIRURGINEN ANESTESIA					
Lumbaalinen epiduraalipuudutus					
Kirurgiset toimenpiteet	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Keisarileikkaus	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Torakaalinen epiduraalipuudutus					
Puudutuksen aikaansaamiseksi postoperatiivisen kivun hoidossa	7,5	5-15 (riippuen injektion syvyydestä)	38-113	10-20	n/a ²⁾
Suuret johtopuudutukset*					
Hartiapunospuudutus	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Paikallispuudutus (esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)					
	7,5	1-30	7,5-225	1-15	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 sarakkeessa "Annos" kuvaavat tarvittavia keskimääräisiä annosvälejä. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten tarpeiden osalta viitataan alan oppikirjoihin.

* Suurissa johtopuudutuksissa voidaan antaa annossuositus vain hartiapunospuudutukseen. Muissa suurissa johtopuudutuksissa voi olla tarpeen käyttää pienempiä annoksia. Tällä hetkellä annossuosituksia ei voida kuitenkaan antaa muihin puudutuksiin, koska kokemus puuttuu.

1) Lääke on annettava osissa: aloitusannos 100 mg (97,5 mg = 13 ml, 105 mg = 14 ml) annettuna 3-5 minuutin kuluessa. Kaksi lisäannosta, yhteensä 50 mg, voidaan antaa tarvittaessa.

2) n/a = ei soveltu (not applicable)

3) Suuriin johtopuudutuksiin tarkoitetut annokset on sovitettava annostelupaikan ja potilaan terveydentilan mukaisiksi. Interskaleenisissa ja supraklavikulaarisissa hartiapunospuudutuksissa voi esiintyä useammin vakavia haittavaikutuksia käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta (ks. kohta 4.4).

Yleensä kirurginen anestesia (esim. epiduraalinen anto) edellyttää suurempien pitoisuuksien ja annosten käyttöä. Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml vahvuutta suositellaan epiduraaliseen anestesiaan, jos täydellinen motorinen salpaus on välttämätön kirurgiassa: Analgesiaan (esim. epiduraalinen annostelu akuutin kivun hoidossa) suositellaan pienempiä pitoisuuksia ja annoksia.

Antotapa

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspirointia ennen ruiskutusta ja sen aikana. Ennen suuren annoksen ruiskutusta suositellaan 3-5 ml:n koeannosta lidokaiinilla, johon on lisätty adrenaliinia (epinefriiniä). Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisenä kohoamisena ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksen merkinä.

Aspirointi suoritetaan ennen pääannoksen antoa ja sen aikana. Annos tulee ruiskuttaa hitaasti tai osannoksina nopeudella 25-50 mg/min. Samalla seurataan tarkasti potilaan elintoimintoja ja ylläpidetään

jatkuvaa puhekontaktia hänen kanssaan. Jos myrkytysoireita ilmenee, injektion anto on lopetettava välittömästi.

Kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvässä epiduraalipuudutuksessa on käytetty jopa 250 mg:n ropivakaiinikerta-annoksia, jotka ovat olleet hyvin siedettyjä.

Hartiapunospuudutuksissa on käytetty 300 mg:n kerta-annoksia rajallisella potilasmäärällä ja ne ovat olleet hyvin siedettyjä.

Kun käytetään pitkäkestoisia puudutuksia joko kestoinfusiona tai toistettuina bolusannoksina, on muistettava, että on olemassa riski toksiseen pitoisuuteen plasmassa tai paikallisten hermovaurioiden syntyyn. Leikkauksissa ja postoperatiivisessa analgesiaassa aikuiset ovat sietäneet ropivakaiinia hyvin kumulatiivisina annoksina aina 675 mg:aan asti 24 tunnin aikana annettuna. Aikuiset ovat sietäneet hyvin myös postoperatiivisia, epiduraalisia kestoinfusioita aina nopeuteen 28 mg/tunti asti 72 tunnin aikana annettuina. Rajalliselle määrälle potilaita on annettu jopa annoksia 800 mg/vrk ja haittavaikutuksia on esiintynyt suhteellisen vähän.

Postoperatiivisen kivun hoitoon voidaan suositella seuraavaa menetelmää: jos puudutusta ei ole tehty ennen leikkausta, annetaan epiduraalipuudutus Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml -valmisteella epiduraalikatetrin kautta. Analgesiaa ylläpidetään Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusiolla. Infusionopeudella 6-14 ml (12-28 mg) tunnissa saadaan useimmiten aikaan riittävä analgesia lievittämään kohtalaista tai kovaa postoperatiivista kipua, ja tällöin analgesiaan liittyy vain heikko ei-progressiivinen motorinen salpaus. Epiduraalisen salpauksen maksimaalinen kesto on 3 vuorokautta. Analgeettista vaikutusta on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jotta katetri voidaan poistaa heti kiputilan salliessa. Tällä menetelmällä opioidien tarvetta on voitu vähentää merkittävästi.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty postoperatiivisen kivun hoitoon ropivakaiinia 2 mg/ml yksinään tai yhdistettynä fentanyliin 1-4 mikrog/ml epiduraali-infusiona enimmillään 72 tunnin ajan. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmä lievitti kipua tehokkaammin, mutta aiheutti opioidien haittavaikutuksia. Ropivakaiinin ja fentanyylin yhdistelmää on tutkittu vain ropivakaiinin 2 mg/ml vahvuudella.

Infusion tai toistuvien injektioiden avulla aikaansaadun perifeerisen hermon kestopuudutuksen yhteydessä on pidettävä mielessä vaara lääkeaineen pitoisuuden suurenemiseen toksiseen pitoisuuteen ja paikallisen hermovaurion riski. Kliinisissä tutkimuksissa reisihermon johtopuudutus aikaansaatiin 300 mg:n ja interskaleeninen johtopuudutus 225 mg:n ropivakaiiniansiannon vahvuudella 7,5 mg/ml ennen leikkausta. Tämän jälkeen analgesiaa ylläpidettiin ropivakaiini 2 mg/ml vahvuudella. Riittävä ja hyvin siedetty analgesia saatiin aikaan infuusionopeudella tai toistuvilla injektioilla 10-20 mg/tunti 48 tunnin ajan.

Yli 7,5 mg/ml ropivakaiinipitoisuuksien käytöstä ei ole tietoa keisarileikkauksissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, 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

Pediatriset potilaat täysiaikaisista vastasyntyneistä 12-vuotiaisiin lapsiin (0-12 -vuotiaat)

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml ja 10 mg/ml injektionesteiden käyttöön voi lapsilla liittyä systeemistä ja keskushermostoksisuutta. Pienemmät vahvuudet (2 mg/ml, 5 mg/ml) soveltuvat paremmin lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ropivakaiinille, muille amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yleiset epiduraalianestesiaan liittyvät vasta-aiheet puudutteesta riippumatta on otettava huomioon
- Laskimonsisäinen paikallispuudutus
- 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 hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 4.9), kuten tahaton subaraknoidaalinen injektio, mikä voi aiheuttaa merkittävää spinaalialpausta, johon voi liittyä apneaa ja hypotensiota. Kouristuksia on useimmiten esiintynyt hartiapunospuudutuksen ja epiduraalipuudutuksen jälkeen. Tämä johtuu todennäköisesti tahattomasta suonensisäisestä injektioista tai nopeasta imeytymisestä antopaikasta.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta estetään injektiot tulehtuneille alueille.

Sydänvaikutukset

Epiduraalipuudutus ja intratekaalinen puudutus voivat johtaa verenpaineen laskuun ja sydämen harvalyöntisyyteen. Verenpaineen lasku on hoidettava heti laskimoon annettavalla vasopressorilla ja riittäväällä veritilavuuden hoidolla.

Potilaita, joita hoidetaan luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkoin ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

Sydämenpysähdyksiä on raportoitu harvoin käytettäessä ropivakaiinia epiduraalipuudutuksiin tai periferisiin johtopuudutuksiin, erityisesti tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on samanaikainen sydänsairaus. Joissakin tapauksissa elvytys on ollut vaikeaa. Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan tarvita pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

Pään ja kaulan puudutus

Tiettyihin puudutusmenetelmiin kuten pään ja kaulan alueen injektioihin saattaa liittyä muita enemmän vakavia haitallisia reaktioita käytetystä puudutteesta riippumatta.

Suuret johtopuudutukset

Suurissa johtopuudutuksissa voidaan joutua ruiskuttamaan suuria paikallispuuduteannoksia verisuonikkaille alueille, usein lähelle suuria verisuonia. Tällöin suuria plasmapitoisuuksia aiheuttavan suonensisäisen injektion ja/tai nopean systeemisen imeytymisen riski kasvaa.

Yliherkkyys

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

Hypovolemia

Hypovoleemisille potilaille voi kehittyä äkillinen ja vaikea hypotensio epiduraalipuudutuksen aikana käytetystä puudutteesta 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 proteiinipitoisuus, 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 porfyriapotilailla ainoastaan, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole. Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava kaikkien herkkien potilaiden kohdalla oppikirjojen mukaisesti ja/tai konsultoitava sairauteen erikoistunutta lääkärää.

Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat leikkauksen jälkeen jatkuvaa nivelensisäistä infuusiota paikallispuudutteella, kuten ropivakaiinilla. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole ropivakaiinin hyväksyty käyttöaihe. Jatkuvaa nivelensisäistä infuusiota Ropivacain Fresenius Kabi -valmisteella tulisi välttää, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,4 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 0,17 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,99 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 0,15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,8 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 0,14 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pitkäkestoinen anto

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

Pediatriset potilaat

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Vastasyntyneet vaativat erityistä tarkkailua, koska heidän metaboliareittinsä ovat vielä kehittymättömät. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ropivakaiinin pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti vastasyntyneillä, mikä voi aiheuttaa systeemisen toksisuuden riskin lisääntymistä tässä ikäryhmässä, erityisesti jatkuvan epiduraali-infusion aikana. Vastasyntyneiden annossuosituksot perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuun rajalliseen tietoon. Käytettäessä ropivakaiinia tässä ikäryhmässä systeemisen toksisuuden (esim. keskushermostotoksisuuden merkit, EKG, happisaturaatio) ja paikallisen

neurotoksisuuden (esim. pitkittynyt toipuminen) oireiden säännöllinen tarkkailu on tarpeen. Tarkkailua on jatkettava infuusion lopettamisen jälkeen, koska eliminaatio on hidasta vastasyntyneillä.

- Ropivakaiini 2 mg/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten paikallispuudutuksessa ei ole varmistettu.
- Ropivakaiini 2 mg/ml injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten perifeerisen hermon puudutuksessa ei ole varmistettu.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml ja Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Ropivakaiini 7,5 mg/ml ja ropivakaiini 10 mg/ml injektionesteiden turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

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 amidityypisille 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 isoentsyymin 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

Obstetrin käytössä 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 spinaali-/epiduraalipuudutuksen aikana ja neulanpiston aiheuttamista tapahtumista, esim. spinaalihematooma, posturaalisen piston jälkeinen päänsärky, meningiitti ja epiduraaliabskessi.

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia, pahoinvointia ja verenpaineen laskua, esiintyy hyvin yleisesti anestesian ja leikkausten yhteydessä. Ei ole mahdollista erottaa kliinisestä tilanteesta johtuvia vaikutuksia lääkeaineen tai puudutuksen aiheuttamista.

Ropivacain Fresenius Kabin antotavalla on vaikutusta siihen, kuinka monen potilaan voidaan odottaa kokevan haittavaikutuksia. Ropivacainin aiheuttamia systeemisiä ja paikallisia haittavaikutuksia esiintyy yleensä johtuen yliannostuksesta, nopeasta imeytymisestä tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista.

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)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Paraestesia, heitehuimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal –kouristukset, kouristuskohtaukset, pyöritys, sirkumoraalinen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypoestesia
	Tuntematon	Dyskinesia
Sydän	Yleinen	Bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio ^a
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Pyörtyminen
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi

	Yleinen	Oksentelu ^b
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaretentio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Lämmönnousu, jäykkyys, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Hypotermia

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

^b Oksentelu on yleisempää lapsilla (> 1/10)

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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 epiduraalipuudutukseen tarkoitettu annos ruiskutetaan vahingossa 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 paikallispuudutteilla, 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 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.

Sydän- ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus

Sydämeen ja verenkiertojärjestelmään kohdistuva toksisuus on merkki vakavammasta tilanteesta. Kun paikallispuudutteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvalyöntisyyttä, rytmihäiriötä 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.

Pediatriset potilaat

Lapsilla todettavien haittojen esiintyvyyden, tyyppin 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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)

Hoito

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

Jos verenkiertolama uhkaa, 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 laskimonsisäistä 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 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. Ropivakaiini imeytyy kaudaalista epiduraalitalasta kaksivaiheisesti myös pediatriisilla potilailla.

Ropivakaiinin kokonaisplasmaphdistuma 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 ja interskaleenisen 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.

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.

Metabolaatio on yllä kuvatun mukainen myös yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla aikuisiin verrattuna.

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 vähäisen 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.

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 (Cl_r) 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	Paino^a	Cl_r^b	V_u^c	Cl^d	$t_{1/2}$^e	$t_{1/2\text{ppx}}$^f
Ryhmä	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(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

^a Tietyn ikäisen keskimääräinen paino WHO:n mukaan

^b Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma

^c Sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus

^d Ropivakaiinin kokonaispuhdistuma

^e Ropivakaiinin terminaalinen puoliintumisaika

^f PPX:n terminaalinen puoliintumisaika

Simuloitu keskimääräinen sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa ($C_{u\text{max}}$) kaudaalisen kertapuudutuksen jälkeen on yleensä suurempi vastasyntyneillä. $C_{u\text{max}}$:n saavuttamiseen kulunut aika (t_{max}) 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 $C_{u_{max}}$:n vaihteluväli kaudaalisen kertapuudutuksen jälkeen

Ikäryhmä	Annos (mg/kg)	$C_{u_{max}}^a$ (mg/l)	t_{max}^b (h)	$C_{u_{max}}^c$ (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)

^a Sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuus plasmassa

^b Aika, joka kuluu sitoutumattoman ropivakaiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa

^c 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 kynnyksarvoon. Vastaavat kertoimet epiduraalikestoinfuusiolle ovat 1,8 ja 3,8.

Plasmasta mitattujen sitoutumattomien ropivakaiinin ja PPX:n yhteenlaskettujen pitoisuuksien simuloinnit perustuvat PK-parametreihin ja näiden varianssiin populaatioanalyysissä. Simulointitulokset osoittavat, että kun 1–12-vuotiaille imeväisikäisille ja lapsille annetaan 3 mg/kg ropivakaiinia perifeerisen hermon (suoliluvivushermon) kertapuudutusta varten, 0,8 tunnin kuluttua saavutettava sitoutumattoman huippupitoisuuden mediaani on 0,0347 mg/l, mikä on yksi kymmenesosa toksisuuskynnyksestä (0,34 mg/l). Plasmasta mitattavan sitoutumattoman enimmäispitoisuuden 90 %:n luottamusvälin yläraja on 0,074 mg/l, mikä on yksi viidesosa toksisuuskynnyksestä. Vastaavasti perifeerisen hermon kestopuudutuksessa (0,6 mg ropivakaiinia/kg 72 tunnin ajan), jota edeltää perifeerisen hermon kertapuudutus 3 mg:lla/kg ropivakaiinia sitoutumattoman huippupitoisuuden mediaani on 0,053 mg/l. Plasmasta mitattavan sitoutumattoman enimmäispitoisuuden 90 %:n luottamusvälin yläraja on 0,088 mg/l, mikä on yksi neljäsosa toksisuuskynnyksestä.

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 ropivakaiiniannosten 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 liuksissa saattaa tapahtua saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, jos pH on yli 6,0.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus

3 vuotta

Avattu pakkaus

Käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

10 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

20 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

10 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

20 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

10 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

20 ml läpinäkyvä polypropyleeniampulli

Polypropyleeniampullit ovat yhteensopivia 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 -valmisteet ovat 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)

2 mg/ml injektioneste, liuos: 27491
7,5 mg/ml injektioneste, liuos: 27494
10 mg/ml injektioneste, liuos: 27495

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.1.2011
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 31.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml injektionsvätska, lösning
Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml injektionsvätska, lösning
Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

En ml innehåller 2 mg ropivakainhydroklorid.
En 10 ml ampull innehåller 20 mg ropivakainhydroklorid.
En 20 ml ampull innehåller 40 mg ropivakainhydroklorid.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

En ml innehåller 7,5 mg ropivakainhydroklorid.
En 10 ml ampull innehåller 75 mg ropivakainhydroklorid.
En 20 ml ampull innehåller 150 mg ropivakainhydroklorid.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

En ml innehåller 10 mg ropivakainhydroklorid.
En 10 ml ampull innehåller 100 mg ropivakainhydroklorid.
En 20 ml ampull innehåller 200 mg ropivakainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

En 10 ml ampull innehåller 1,48 mmol (eller 34 mg) natrium.
En 20 ml ampull innehåller 2,96 mmol (eller 68 mg) natrium.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

En 10 ml ampull innehåller 1,3 mmol (eller 29,9 mg) natrium.
En 20 ml ampull innehåller 2,6 mmol (eller 59,8 mg) natrium.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

En 10 ml ampull innehåller 1,2 mmol (eller 28 mg) natrium.
En 20 ml ampull innehåller 2,4 mmol (eller 56 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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 2 mg/ml injektionsvätska, lösning är indicerat för akut smärtlindring:

- Hos vuxna och ungdomar över 12 års ålder för
 - kontinuerlig epidural infusion eller intermittenta bolusinjektioner för postoperativ smärtlindring eller för smärtlindring vid förlossning
 - regionala nervblockader
 - kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusinjektioner, t.ex. för postoperativ smärtlindring.
- Hos barn från 1 år till 12 års ålder (per- och postoperativt) för
 - enstaka eller kontinuerlig perifer nervblockad.
- Hos nyfödda, spädbarn och barn upp till 12 års ålder (per- och postoperativt) för
 - kaudal epiduralblockad
 - kontinuerlig epidural infusion.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml injektionsvätska, lösning är indicerat till vuxna och ungdomar över 12 års ålder för

- Kirurgisk anestesi:
 - epiduralblockad för kirurgi inklusive kejsarsnitt
 - stora nervblockader
 - regionala nervblockader.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml är indicerat till vuxna och ungdomar över 12 års ålder för

- Kirurgisk anestesi:
 - epiduralblockad för kirurgi.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna. 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.

	Koncentration mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
AKUT SMÄRTLINDRING					
Lumbal epidural administrering					
Bolusdos	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermittenta injektioner (påfyllnadsdos) (vid t.ex. förlossning)	2,0	10-15 (med minsta intervall 30 minuter)	20-30		
Kontinuerlig infusion vid t.ex. förlossning	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Postoperativ smärtlindring	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Torakal epidural administrering					
Kontinuerlig infusion (postoperativ smärtlindring)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Regionala nervblockader (t.ex. mindre nervblockader och infiltration)					
	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifera nervblockader (femoralisblockad eller interskalenblockad)					
Kontinuerlig infusion eller intermittenta injektioner (t.ex. för postoperativ smärtlindring)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

Doseringarna i tabellen är de doser som anses nödvändiga för en lyckad blockad och ska ses som riktlinjer för användning hos vuxna. Individuella variationer för start av effekt och varaktighet förekommer. Värdena i doskolumnen visar det förväntade genomsnittliga dosintervallet som behövs. Standardreferenslitteratur bör konsulteras för både faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.
n/a = inte tillämplig (not applicable)

Administreringssätt

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

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.

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

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

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

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

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

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).

Pediatrik population

Epiduralblockad: Barn från fullgångna nyfödda upp till 12 års ålder (0-12 år)

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			
Kaudal epiduralblockad			
För blockad nedanför T12, till barn upp till 25 kg	2,0	1	2
Kontinuerlig epidural infusion			
Till barn upp till 25 kg			
<i>0-6 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6-12 månader</i>			
Bolusdos ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1-12 år</i>			
Bolusdos ^b	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Det föreligger individuella variationer. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig och ska baseras på idealvikten.

Volymen för kaudal epiduralblockad och för epidurala bolusdoser får inte överstiga 25 ml. Standardreferenslitteratur ska konsulteras både när det finns faktorer som kräver specifika blockadtekniker och när det finns individuella patientförutsättningar.

^a Doser i det nedre dosintervallet rekommenderas till torakal epiduralblock, medan doser i övre dosintervallet rekommenderas till lumbal eller kaudal epiduralblock.

^b Rekommenderas för lumbalt epiduralblock. Det rekommenderas att bolusdoserna för torakal epidural smärtlindring minskas.

Användning av ropivakain hos prematura barn har inte studerats.

Perifer nervblockad: Barn 1-12 år:

	Koncentration mg/ml	Volym ml/kg	Dos mg/kg
AKUT SMÄRTLINDRING (per- och postoperativ)			
Engångsinjektion för perifer nervblockad			
t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca kompartimentblockad	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
Multipla blockader	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
Kontinuerlig infusion för perifer nervblockad till barn från 1 till 12 år			
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

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.

Enstaka injektioner för perifer nervblockad (t.ex. ilioinguinal nervblockad, plexus brachialis-blockad, fascia iliaca kompartimentblockad) får inte överstiga 2,5-3,0 mg/kg.

Doserna för perifer nervblockad hos barn utgör riktlinjer för användning till barn utan allvarlig sjukdom. Mer konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med allvarlig sjukdom.

Administreringssätt

Noggrann aspiration före och under injektionen rekommenderas för att förhindra intravaskulära injektioner. Patientens vitala funktioner ska övervakas noggrant under injektionen. Om toxiska symtom uppkommer ska injektionen omedelbart avbrytas.

En kaudal epiduralinjektion av ropivakain 2 mg/ml som en engångsdos ger tillräcklig postoperativ smärtlindring nedanför T12 hos de flesta barn, när dosen 2 mg/kg används och volymen då är 1 ml/kg. Volymen av den kaudala epiduralinjektionen kan justeras för att styra utbredningen av den sensoriska blockaden, enligt rekommendationer i standardreferenslitteratur. Doser upp till 3 mg/kg givna som 3 mg/ml har använts hos barn äldre än 4 år. Denna koncentration är dock associerad med en högre frekvens motorblock.

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

Om infusion av ropivakain rekommenderas kan Ropivacain Fresenius Kabi infusionsvätska, lösning, användas.

Ropivakain Kabi 7,5 mg/ml och Ropivakain Kabi 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

Vuxna och ungdomar över 12 års ålder

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna. 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.

	Koncentration mg/ml	Volym ml	Dos mg	Tillslag minuter	Duration timmar
KIRURGISK ANESTESI					
Lumbal epidural administrering					
Kirurgi	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Kejsarsnitt	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Torakal epidural administrering					
För att etablera blockad för postoperativ smärtlindring	7,5	5-15 (beroende på injektionsnivå)	38-113	10-20	n/a ²⁾
Stora nervblockader*					
Plexus brachialis-blockad	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Regionala nervblockader					
(t.ex. mindre nervblockader och infiltration)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

Doseringarna i tabellen är de doser som anses nödvändiga för en lyckad blockad och ska ses som riktlinjer för användning hos vuxna. Individuella variationer för start av effekt och varaktighet förekommer. Värdena i doskolumnen visar det förväntade genomsnittliga dosintervallet som behövs. Standardreferenslitteratur bör konsulteras för både faktorer som påverkar specifika blockadtekniker och individuella patientbehov.

*Avseende stora nervblockader kan dosrekommendationer endast ges för plexus brachialis-blockad. För andra stora nervblockader kan lägre doser behövas. Det finns idag ingen erfarenhet av specifika dosrekommendationer för andra blockader.

1) Ökande doser ska användas, med en startdos på 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) som ges under 3-5 minuter. Två extra doser, totalt ytterligare 50 mg, kan ges om nödvändigt.

2) n/a = inte tillämplig (not applicable)

3) Dosen för stora nervblockader måste anpassas beroende på administreringsställe och patientens status. Interskalen- och supraklavikulär plexus brachialis-blockad kan vara förknippade med en högre frekvens av allvarliga biverkningar, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används (se avsnitt 4.4).

Kirurgisk anestesi (t.ex. epidural administrering) kräver i allmänhet högre koncentrationer och doser.

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml rekommenderas för epidural anestesi där en fullständig motorblockad är viktig för operationen. För smärtlindring (t.ex. epidural administrering för akut smärtlindring) rekommenderas de lägre koncentrationerna och doserna.

Administreringsätt

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

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.

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

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

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

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

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

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

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

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 upprepade dosering kan doserna behöva minskas på grund av fördröjd eliminering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Barn från fullgångna nyfödda upp till 12 års ålder (0-12 år)

Användning av Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml och 10 mg/ml injektionsvätska, lösning kan vara förknippade med systemiska och centrala toxiska händelser hos barn. Lägre styrkor (2 mg/ml, 5 mg/ml) är lämpligare för administrering hos denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ropivakain eller mot andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allmänna kontraindikationer relaterade till epiduralanestesi ska beaktas, oavsett vilken typ av lokalanestetika som används.
- Intravenös regionalanestesi.
- Obstetrisk paracervikal anestesi.
- Hypovolemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Procedurer med regionalanestesi ska alltid utföras i utrymmen med anpassad utrustning och lämplig personal. Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas i 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). En sådan komplikation är oavsiktlig subaraknoidal injektion, som kan leda till en hög spinalblockad med apné och hypotension. Kramper har förekommit, oftast efter blockad av plexus brachialis och epiduralblockad. Detta är troligen resultatet av oavsiktlig intravaskulär injektion eller snabb absorption från injektionsstället.

Försiktighet måste iaktas för att förhindra injektion i inflammerade områden.

Kardiovaskulära effekter

Epidural och intratekal anestesi kan leda till hypotension och bradykardi. Hypotension ska omedelbart behandlas med en 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 (se avsnitt 4.5). Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakain vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med annan hjärtsjukdom. I vissa fall har återupplivning varit svår. Om hjärtstillestånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas.

Huvud- och halsblockader

Vissa regionalanestestekniker såsom injektioner i huvud- och halsregionerna kan vara förknippade med ökad frekvens allvarliga biverkningar, oavsett vilket lokalanestetikum som används.

Stora nervblockader

Stora perifera nervblockader kan innebära tillförsel av stora mängder lokalanestetika till rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora blodkärl. I sådana områden råder ökad risk för intravaskulära injektioner och/eller snabb systemabsorption, vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.

Överkänslighet

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 epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetikum som används (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt allmäntillstånd

Patienter med generell 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.

Kondrolys

Efter att produkten börjat marknadsföras har rapporter om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig infusion av lokalanestetika intraartikulärt, inklusive ropivacain rapporterats. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för ropivacain. Kontinuerlig intraartikulär infusion med Ropivacain Fresenius Kabi ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Hjälpämnen med känd effekt

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 3,4 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s maximalt rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 2,99 mg natrium per ml, motsvarande 0,15 % av WHO:s maximalt rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 2,8 mg natrium per ml, motsvarande 0,14 % av WHO:s maximalt rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Långvarig tillförsel

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

Pediatrik population

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omognad hos vissa organ och funktioner. De stora variationerna i plasmakoncentrationer av ropivacain som setts i kliniska prövningar hos nyfödda indikerar att det kan finnas en förhöjd risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp, speciellt vid kontinuerlig epidural infusion. De rekommenderade doserna till nyfödda är baserade på begränsade kliniska data. När ropivacain används i denna åldersgrupp krävs omsorgsfull övervakning av tecken på systemtoxicitet (till exempel genom tecken på CNS-toxicitet, EKG, syremättnad) och lokal neurotoxicitet

(till exempel förlängd återhämtning). Övervakningen ska fortsätta efter avslutad infusion, på grund av långsam eliminering hos nyfödda.

- Säkerhet och effekt av ropivakain 2 mg/ml injektionsvätska för regionala nervblockader hos barn under 12 år har inte fastställts.
- Säkerhet och effekt av ropivakain 2 mg/ml för injektionsvätska för perifera nervblockader hos barn under 1 år har inte fastställts.

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml och Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

Säkerhet och effekt av ropivakain 7,5 mg/ml och ropivakain 10 mg/ml injektionsvätska hos barn under 12 år har inte fastställts.

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 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 inblandat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxi-ropivakain.

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 spinal/epiduralblockad samt fall som orsakas av nålpunktionen (t.ex. spinalt hematom, postdural punkteringshuvudvärk, meningit och epidural abscess).

De vanligaste rapporterade biverkningarna, illamående 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.

Andelen patienter som kan förväntas uppleva biverkningar varierar beroende på vilket administrerings sätt som används. Systemiska och lokala biverkningar av ropivacain uppkommer vanligtvis på grund av hög dosering, snabb absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion.

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
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, grand mal-konvulsioner, krampanfall, svindel, cirkumoral parestesi, domning av tunga, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypoestesi
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytmier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension ^a
	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturstegring, stelhet, frossa
	Mindre vanliga	Hypotermi

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

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

* Dessa symtom 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 epidural dos av misstag administreras intratekalt.

Akut systemisk toxicitet

Systemiska toxiska reaktioner involverar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet (CVS). Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer av lokalanestetika i blodet 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 symtom 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. 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. 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.

Pediatrik population

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbar (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).

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 inotropa 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 ropivakain 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 vasokonstriktor (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 i de rekommenderade doserna.

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 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 visar en bifasisk absorption från kaudala epiduralrummet även hos barn.

Ropivakain har ett genomsnittligt totalt plasmaclearance på 440 ml/min och ett renalt clearance på 1 ml/min. Distributionsvolym är vid steady state 47 liter och terminal halveringstid är 1,8 timmar efter intravenös administrering. Ropivakain har en medelhögt hepatisk extraktionsratio på ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa 1-glykoprotein (AAG) och har en fri fraktion på ca 6 %.

En ökning av den totala plasmakoncentrationen under kontinuerlig epidural och interskaleninfusion har observerats, beroende på en postoperativ ökning av surt alfa 1-glykoprotein (AAG).

Variationerna i koncentrationen av fritt, farmakologiskt aktivt ropivakain i plasma har varit avsevärt mindre än variationerna i totalt ropivakain.

Då ropivakain har ett medel till lågt hepatisk extraktionsratio, så bör elimineringsgraden bero på den obundna plasmakoncentrationen. En postoperativ ökning av AAG minskar den fria fraktionen på grund av ökad proteinbindning, som minskar det totala clearance och resulterar i en ökning av den totala plasmakoncentrationen, vilket setts i studier med vuxna och pediatrika patienter. Clearance av obundet ropivakain är oförändrat vilket ses genom de stabila obundna koncentrationerna under postoperativ infusion. Det är den obundna plasmakoncentrationen av ropivakain som har ett samband med farmakodynamiska effekter och toxicitet.

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 ropivakain. 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.

Ett liknande metabolitmönster har setts hos pediatrika patienter över 1 år som hos vuxna patienter.

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen påverkan på ropivakains farmakokinetik. Clearance av PPX är signifikant kopplat till clearance av kreatinin. Bristande samband mellan total exponering, uttryckt som AUC, och clearance av kreatinin indikerar att det totala clearance av PPX inkluderar en icke njur-relaterad eliminering utöver utsöndringen från njurarna. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering av PPX som ett resultat av ett lågt icke-njurrelaterat clearance. Med anledning av minskad CNS toxicitet av PPX i jämförelse med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna vara försumbara vid kortvarig behandling. Patienter i slutskedet av njursjukdom som genomgår dialys har inte studerats.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad farmakokinetisk populationsanalys av studier där 192 barn, 0-12 år, ingick. Clearance av obundet ropivakain och PPX, samt distributionsvolym för obundet ropivakain, beror både på kroppsvikt och på 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 ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	Cl ^d	$t_{1/2}$ ^e	$t_{1/2\text{PPX}}$ ^f
	(kg)	(l/tim/kg)	(l/kg)	(l/tim/kg)	(tim)	(tim)
Nyfödda	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 månad	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 månader	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 år	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 år	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 år	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Mediankroppsvikt för respektive ålder enligt WHO.

^b Clearance för obundet ropivakain.

^c Distributionsvolym för obundet ropivakain.

^d Totalt clearance för ropivakain.

^e Terminal halveringstid för ropivakain.

^f Terminal halveringstid för PPX.

Det simulerade medelvärdet för maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain (Cu_{\max}) efter ett 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} ^a	t_{\max} ^b	Cu_{\max} ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(tim)	(mg/l)
0-1 månad	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)

1-6 månader	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 månader	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 år	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

^b Tid till maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

^c Observerad och dosnormaliserad maximal plasmakoncentration av obundet ropivakain.

Vid 6 månaders ålder nås brytpunkten för justering av den rekommenderade 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.

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.

På motsvarande sätt är medianvärdet för den obundna högsta koncentrationen vid kontinuerlig perifer blockad (0,6 mg ropivakain/kg i 72 timmar), föregången av en 3 mg/kg perifer nervblockad (singeldos), 0,053 mg/l. Det övre 90-procentiga konfidensintervallet för den obundna högsta koncentrationen är 0,088 mg/l, vilket motsvarar en fjärdedel av tröskelvärdet för toxicitet.

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 svårlösligt 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

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml

10 ml transparent ampull i polypropen

20 ml transparent ampull i polypropen

Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml

10 ml transparent ampull i polypropen

20 ml transparent ampull i polypropen

Ropivacain Fresenius Kabi 10 mg/ml

10 ml transparent ampull i polypropen

20 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

2 mg/ml injektionsvätska, lösning: 27491
7,5 mg/ml injektionsvätska, lösning: 27494
10 mg/ml injektionsvätska, lösning: 27495

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