

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacaine BioQ 2 mg/ml infuusioneste, liuos, antovälineistö

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusioliuosta sisältää ropivakaiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 2 mg ropivakaiinihydrokloridia.

1 annostelulaite (Readyfusor -kipupumppu) sisältää 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta vastaten 500 mg ropivakaiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 0,15 mmol (3,4 mg) natriumia. Yksi yksikkö sisältää 37 mmol (850 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos, antovälineistö

Kirkas, väritön liuos haitaripullossa, joka on annostelulaitteessa (Readyfusor -kipupumppu, ks. kohta 6.6).

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ropivacaine BioQ on tarkoitettu akuutin postoperatiivisen kivun hoitoon aikuisille.

Ropivacaine BioQ -valmistetta käytetään:

- perifeerisen hermon jatkuvan kestopuudutuksen ylläpitoon jatkuvan infuusion avulla.
- jatkuvaan haavan infiltraatioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ropivacaine BioQ -valmistetta saa ainoastaan käyttää regionaaliseen anestesiaan perehtynyt lääkäri tai hänen valvonnassaan työskentelevä henkilö.

Annostus

*Aikuiset*

Annostelulaitteesta, Readyfusor -kipupumpusta saadaan liuoksen kulkunopeudeksi noin 5 ml/tunti, joka vastaa 10 mg:aa tunnissa enintään 48 tunnin ajan.

Säädetyllä infuusionopeudella 5 ml (10 mg) tunnissa saadaan riittävä kivuttomuus, johon liittyy vain heikko non-progressiivinen motorinen salpaus useimmissa kohtalaisen tai kovan postoperatiivisen kivun hoidon tapauksissa.

Potilaan kliinisen tilanten mukaan on harkittava muiden suun kautta otettavien kipulääkkeiden määräämistä (potilaan itse säätelemä kivunhoito) tai paikallispuudutteen ylimääräisiä bolusinjektioita. Muiden lääkevalmisteiden valmistetietoihin on myös silloin tutustuttava.

## *Pediatriset potilaat*

Ropivacaine BioQ -valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai nuorille.

### Antotapa

Perineuraalinen käyttö ja infiltraatio.

Jatkuvan perifeerisen hermosalpauksen ylläpitoon suositellaan seuraavaa tapaa:

- Ellei perioperatiivisesti annettu, salpaus aikaansaadaan ropivakaiinin annoksella 7,5 mg/ml.
- Sen jälkeen puudutusta ylläpidetään Ropivacaine BioQ -valmisteella.

Jatkuvaan haavan infiltraatioon käytetään ikkunallista katetria, joka asetetaan haavaan kirurgisen toimenpiteen aikana (ks. kohdat 6.5 ja 6.6).

Analgeettista vaikutusta on seurattava huolellisesti, jotta kivun hoito voidaan lopettaa niin pian kuin kiputilanne sen sallii.

*Varotoimenpiteet, joihin on ryhdyttävä ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa*

Lääkevalmisteen valmistusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille adimityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Laskimonsisäinen alueellinen anestesia
- Obstetrinen paraservikaalipuudutus
- Intravaskulaarinen käyttö
- Intratekaalinen käyttö
- Aivojensisäinen käyttö
- Nivelensisäinen käyttö

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Regionaalinen anestesia on aina suoritettava asianmukaisesti varustetussa tilassa ja pätevän henkilöstön toimesta. Potilaan valvontaan ja elvytykseen tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineiden ja -lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla. Toimenpiteestä vastaavalla lääkärillä on oltava asianmukainen koulutus ja kokemus mahdollisten haittavaikutusten, systeemisten toksisuuksien ja muiden komplikaatioiden tunnistamisesta ja hoidosta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Seuraavat tiedot liittyvät ropivakaiini 2 mg/ml luoksen kaikkiin antoreitteihin kattaen turvallisuustietojen koko kirjon.

#### Sydän ja verisuonet

Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni), on seurattava tarkoin ja harkita EKG-seurantaa, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia.

Sydämenpysähdyksiä on raportoitu harvoin käytettäessä ropivakaiinia perifeerisiin hermosalpauksiin, erityisesti tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä vanhuksilla ja potilailla, joilla on samanaikainen sydänsairaus. Joissakin tapauksissa elvytys on ollut vaikeaa. Sydänpysähdyksen hoidossa saatetaan tarvita pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä onnistuneen lopputuloksen mahdollisuuden parantamiseksi.

#### Pään ja kaulan puudutus

Tiettyihin paikallispuudutusmenetelmiin kuten pään ja kaulan alueen injektioihin saattaa useammin liittyä vakavia haittavaikutuksia käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta.

#### Suuret johtopuudutukset

Suurissa johtopuudutuksissa voidaan joutua injektoimaan suuria paikallispuudutemääriä verisuonikkaille alueille, usein lähelle suuria verisuonia, joka lisää suonensisäisen injektion ja/tai nopean systeemisen absorption riskiä, joka puolestaan voi johtaa korkeaan plasmapitoisuuteen.

#### Yliherkkyys

Mahdollinen ristiallergia muiden amidityyppisten paikallispuudutteen kanssa on otettava huomioon.

#### Potilaat, joilla on huono yleiskunto

Eryistä varovaisuutta on noudatettava potilaan yleiskunnon ollessa huono iän tai muiden tekijöiden kuten osittaisen tai täydellisen sydämen johtumishäiriön, vakavan maksasairauden tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi siitä huolimatta, että alueellinen puudutus on usein indisoitu näille potilaille.

#### 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 lyhytkestoinen puudutus. Asidoosi ja plasman pienentynyt proteiinipitoisuus, joita esiintyy usein kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, saattavat lisätä systeemisen toksisuuden riskiä.

#### Akuutti porfyria

Ropivacaine BioQ -valmisteen infuusio-/injektioneesteet ovat mahdollisesti porfyriinogeenisiä ja niitä tulee määrätä akuutissa vaiheessa oleville porfyriapotilaille ainoastaan, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole saatavilla. Asianmukaista varovaisuutta tulee noudattaa kaikkien herkkien potilaiden kohdalla oppikirjojen mukaisesti ja/tai on konsultoitava sairauteen erikoistunutta lääkäriä.

#### Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat jatkuvaa nivelensisäistä puuduteinfuusiota leikkauksen jälkeen, ropivakaiini mukaan lukien. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Jatkovaa nivelensisäistä infuusiota Ropivacaine BioQ -valmisteen kanssa on vältettävä, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu.

#### Pitkäkestoinen anto

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

Kun jatkuvaa infuusiota käytetään pitkittynyttä salpausta varten, on muistettava, että on olemassa riski toksiseen pitoisuuteen plasmassa tai paikallisten hermovaurioiden syntyyn. Ropivakaiinin kumulatiiviset 675 mg:n enimmäisannokset annettuna aikuisille 24 tunnin kuluessa postoperatiivisessa analgesiassa olivat hyvin siedettyjä, niin olivat myös postoperatiiviset jatkuvat epiduraali-infuusiot korkeintaan antonopeudella 28 mg/tunti 72 tunnin ajan. Rajalliselle lukumäärälle potilaita on annettu suurempia, enintään 800 mg:n vuorokausiannoksia, joihin on liittynyt suhteellisen harvoja haittavaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu ropivakaiinin 2 mg/ml:n epiduraali-infuusio yksin tai yhdessä fentanylin 1–4 µg/ml:n annoksen kanssa postoperatiivisen kivun hoitoon enintään 72 tunnin ajan. Ropivakaiinin ja fentanylin yhdistelmällä kivun lievitys parani, mutta se aiheutti opioidien haittavaikutuksia. Ropivakaiinin ja fentanylin yhdistelmää on tutkittu vain ropivakaiinin vahvuudella 2 mg/ml.

#### Pediatriset potilaat

Ropivacaine BioQ -valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi lapsille tai nuorille.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,4 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,17 % WHO:n suosittelmasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Ropivacaine BioQ -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita tai rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita muistuttavia aineita, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten lidokaiinia ja meksiletiiniä, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Ropivacaine BioQ -valmisteen samanaikainen käyttö yleisanestesia-aineiden tai opioidien kanssa saattaa vahvistaa näiden lääkeaineiden (haitta)vaikutuksia. Erityisiä interaktiotutkimuksia ropivakaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni) ei ole tehty, mutta varovaisuutta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 (CYP) 1A2 osallistuu ropivakaiinin päämetaboliitin, 3-hydroksiropivakaiinin muodostumiseen. Ropivakaiinin plasmapuhdistuma aleni jopa 77 % *in vivo*, kun samanaikaisesti annettiin fluvoksamiinia, selektiivistä ja voimakasta CYP1A2:n estäjää. Siten voimakkaat CYP1A2:n estäjät, kuten fluvoksamiini ja enoksasiini, voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia, kun niitä käytetään samanaikaisesti Ropivacaine BioQ -valmisteen pitkäaikaisen annon aikana. Ropivakaiinin pitkäkestoista antoa on vältettävä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti voimakkailla CYP1A2:n estäjillä (ks. myös kohta 4.4).

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

Ropivakaiini on CYP2D6:n kilpaileva estäjä *in vitro*, mutta se ei näytä estävän tätä isoentsyymiä kliinisesti saavutetuissa plasmapitoisuuksissa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ropivakaiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehittymiseen (ks. kohta 5.3).

Varovaisuussyistä suositetaan Ropivacaine BioQ -valmisteen käytön välttämistä raskauden aikana.

##### Imetys

Ropivakaiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa.

Imetys on väliaikaisesti keskeytettävä Ropivacaine BioQ -valmistetta käytettäessä. Maito on pumpattava ja hävitettävä tänä aikana.

##### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavissa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja ei ole saatavissa. Paikallispuudutteet saattavat annoksesta riippuen vaikuttaa lievästi henkiseen suorituskykyyn ja koordinaatioon, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan havaittavissa. Paikallispuudutteet saattavat siten tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokykyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Ropivacaine BioQ -valmisteen haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muilla pitkävaikutteisilla amidityyppisillä paikallispuudutteilla. Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista.

Seuraavassa taulukossa käytetyt esiintymistiheydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki, angioneuroottinen edeema ja nokkosihottuma)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Parestesia, huimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal -kouristukset, kouristuskohtaukset, heikotus tai pyöritys, parestesia suun ympärillä, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, dysartria, lihasnykäykset, vapina)*, hypestesia
	Tuntematon	Dyskinesia
Sydän	Yleinen	Bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Synkopee
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Lämmönnousu, vilunväristykset
	Melko harvinainen	Hypotermia

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

#### Luokkavaikutuksiin liittyvät haittavaikutukset

##### *Neurologiset komplikaatiot*

Regionaalisen anestesian yhteydessä on käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta esiintynyt neuropatiaa ja selkäytimen toimintahäiriöitä, jotka ovat saattaneet johtaa pysyviin harvinaisiin jälkitauteihin (esim. spinalis anterior -oireyhtymä, araknoidiitti, cauda equina -oireyhtymä).

##### *Akuutti systeeminen toksisuus*

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät pääasiassa keskushermostoon sekä sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Nämä reaktiot aiheutuvat suurista paikallispuudutteiden pitoisuuksista veressä, joita saattaa 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 käytetystä lääkaineesta, sen määrästä ja tyyppistä.

##### *Keskushermostotoksisuus*

Keskushermostotoksisuus ilmenee siten, että oireet ja merkit pahenevat asteittain. Ensimmäisiä oireita ovat näkö- tai kuulohäiriöt, suunympäryksen tunnottomuus, huimaus, heikotus tai pyöritys, pistely ja parestesiat. Dysartria, lihasjäykkyys ja lihasnykäykset ovat vakavampia oireita, ja ne saattavat edeltää yleisen kouristelun alkamista. Nämä oireet tulee erottaa neuroottisesta käyttäytymisestä. Seuraavaksi saattaa ilmetä tajuttomuutta ja grand mal -kouristuksia, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista

useaan minuuttiin. Hapenpuutetta ja veren liiallista hiilidioksidipitoisuutta ilmenee nopeasti kouristusten aikana lihastoiminnan lisääntymisen ja normaalin hengityksen häiriintymisen vuoksi. Vakavissa tapauksissa voi esiintyä jopa apneaa. Respiratorinen ja metabolinen asidoosi lisäävät ja pidentävät paikallispuuduteiden toksisia vaikutuksia.

Potilas toipuu, kun puudute poistuu keskushermostosta, metaboloituu ja poistuu elimistöstä. Toipuminen voi olla nopeaa, jos ei ole käytetty suuria puuduteannoksia.

#### *Sydän ja verisuonijärjestelmän toksisuus*

Kardiovaskulaarinen toksisuus on merkki vakavammasta tilanteesta. Kun paikallispuuduteiden systeeminen pitoisuus on suuri, saattaa esiintyä verenpaineen laskua, sydämen harvavyöntisyyttä, rytmihäiriöitä ja jopa sydänpysähdys. Vapaaehtoisille tutkimushenkilöille laskimonsisäinen ropivakaiini-infuusio aiheutti merkkejä sydämen johtumishäiriöistä ja supistumisvireyden heikkenemisestä.

Kardiovaskulaarista toksisuutta edeltävät yleensä keskushermoston myrkytysoireet, paitsi jos potilas on yleisanestesiasissa tai voimakkaasti sedatoitu esim. bentsodiatsepiineillä tai barbituraateilla.

#### Akuutin systeemisen toksisuuden hoitaminen

Ks. kohta 4.9.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Tahattomat suonensisäiset paikallispuuduteinjektiot saattavat aiheuttaa välittömiä (muutaman sekunnin tai minuutin kuluessa) systeemisiä toksisia reaktioita. Jos kyse on yliannostuksesta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan injektio kohdasta riippuen vasta 1–2 tunnin kuluttua, ja tällöin systeemisen toksisuuden merkit ilmaantuvat viiveellä (ks. kohta 4.8).

### Hoito

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, paikallispuudutteen anto on lopetettava heti ja keskushermosto-oireet (kouristukset, keskushermostolama) on hoidettava välittömästi riittäväällä hengitysteiden/hengityksen tukihoidolla sekä antamalla antikonvulsanteja.

Verenkierron pysähtyessä välitön sydän- ja keuhkoelvytys on käynnistettävä. Optimaalinen hapetus, keuhkotuuletus ja verenkierron tukeminen kuten myös asidoosin hoitaminen ovat elintärkeitä.

Sydämen ja verisuoniston lamautuessa (hypotensio, bradykardia) on harkittava riittävää nesteytystä, vasopressoria ja/tai inotropista lääkitystä.

Sydänpysähdysten hoito saattaa vaatia pitkäaikaisia elvytystoimenpiteitä, jotta päästään onnistuneeseen tulokseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Amidityyppiset paikallispuudutteet. ATC-koodi: N01BB09.

Ropivakaiini on pitkävaikutteinen amidityyppinen paikallispuudute, jolla on sekä anesteettinen että analgeettinen vaikutus. Suuria annoksia käytettäessä se saa aikaan kirurgisen anestesian, kun taas pienemmillä annoksilla saadaan aikaan sensorinen salpaus (analgesia), johon liittyy vain vähäinen ja ei-etenevä motorinen salpaus.

Vaikutusmekanismi koostuu hermosyiden solukalvon läpäisevyyden vähenemisestä reversiibelisti natriumioneille. Tämän seurauksena depolarisaationopeus pienenee ja eksitaatiokynnys nousee, mikä johtaa paikalliseen hermoimpulssien salpautumiseen.

Ropivakaiinihydrokloridille tyypillisin piirre on vaikutuksen pitkäkestoisuus. Paikallispuuduttavan vaikutuksen tehon alku ja kesto riippuvat annoksesta ja antopaikasta, kun taas vasokonstriktoreiden (esim. adrenaliinin [epinefriinin]) käyttö ei vaikuta näihin.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ropivakaiinilla on kiraalinen keskipiste ja se on puhdas S-enantiomeeri. Se on erittäin rasvaliukoinen. Sen kaikilla metaboliiteilla on paikallinen puudutusvaikutus, joka on merkittävästi heikompi ja lyhytkestoisempi kuin ropivakaiinin.

Ropivakaiinin pitoisuus plasmassa riippuu annoksesta, antotavasta ja injektio kohdan verisuonikkuudesta. Ropivakaiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka, ja plasman huippupitoisuus on annoksesta riippuva.

Ropivakaiini imeytyy epiduraalitalasta täydellisesti ja kaksivaiheisesti puoliintumisaikojen ollessa 14 minuuttia ja 4 tuntia aikuisilla. Hidas imeytyminen on eliminaationopeutta rajoittava tekijä. Tämä selittää sen, miksi eliminaation puoliintumisaika on näennäisesti pidempi epiduraalipuudutuksen kuin laskimonsisäisen injektion jälkeen. Ropivakaiini imeytyy kaudaalitalasta kaksivaiheisesti myös lapsilla.

Ropivakaiinin kokonaisplasmaphdistuma on keskimäärin 440 ml/min, munuaispuhdistuma 1 ml/min, vakaan tilan jakaantumistilavuus 47 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika 1.8 tuntia laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ropivakaiinin keskimääräinen erittymissuhde maksassa on noin 0,4. Se sitoutuu pääosin plasman happamaan alfa<sub>1</sub>-glykoproteiiniin, ja sitoutumattomana esiintyy noin 6 %.

Epiduraalisen ja interskaleenisen kestoinfusion aikana on todettu plasman kokonaispitoisuuden suurenemista, joka liittyy happaman alfa<sub>1</sub>-glykoproteiinin määrän lisääntymiseen leikkauksen jälkeen.

Vapaan, ts. farmakologisesti aktiivisen pitoisuuden vaihtelu on ollut paljon vähäisempää kuin vaihtelut plasman kokonaispitoisuudessa.

Koska ropivakaiinilla on kohtalainen tai alhainen erittymissuhde maksassa, sen poistumisnopeuteen tulisi vaikuttaa sitoutumattoman lääkeaineen 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 lääkeaineen pitoisuus plasmassa liittyy systeemisiin farmakodynaamisiin vaikutuksiin ja toksisuuteen.

Ropivakaiini läpäisee istukkaesteen helposti ja vapaan, sitoutumattoman lääkkeen suhteen saavutetaan nopeasti. Koska plasman proteiinisidonnaisuus on sikiöllä alhaisempi kuin äidillä, plasman kokonaispitoisuus on sikiöllä pienempi.

Ropivakaiini metaboloituu suurelta osin ja 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 konjugoituneena. Noin 1-3 % annoksesta erittyy virtsaan 4-hydroksiropivakaiinin, N-dealkyloidun metaboliitin (PPX) ja 4-hydroksidealkyloidun metaboliitin muodossa. Konjugoitunutta ja konjugoitumatonta 3-hydroksiropivakaiinia esiintyy plasmassa hyvin pieninä, juuri havaittavissa olevina pitoisuuksina.

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perinteisissä turvallisuustutkimuksissa koskien farmakologiaa, yksittäisen ja toistetun annoksen toksisuutta, lisääntymisprosessiin liittyvää toksisuutta, mutageenisuutta ja paikallista toksisuutta ei todettu muita ihmiselle koituvia riskejä kuin niitä, joita voidaan odottaakin suurten ropivakaiiniannosten farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella (esim. keskushermosto-oireita, kuten kouristukset ja sydäntoksisuus).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidiliuos tai suolahappo pH:n säätämiseksi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Emäksisissä liuksissa saattaa tapahtua saostumista, koska ropivakaiinin liukoisuus on heikko, kun pH > 6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.



## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Readyfusor -kipupumppu on oranssinvärinen sylinteri, jonka kummassakin päässä on musta korkki. Sylinterin sisällä on läpinäkyvä HDPE-haitaripullo, joka sisältää 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta. Lateksiton, liittimellä (Luer lock) varustettu letkusto on siihen pysyvästi kiinnitetty.

Jokainen pakkaus sisältää yhden Readyfusor -kipupumpun ja kantopussin. Lisävälineistö, johon kuuluu haavaan asetettava steriili, lateksiton haavakatetri (pituudeltaan 6,5 cm tai 15 cm), on myös saatavissa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ropivacaine BioQ -valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia eikä säiliö ole vaurioitunut.

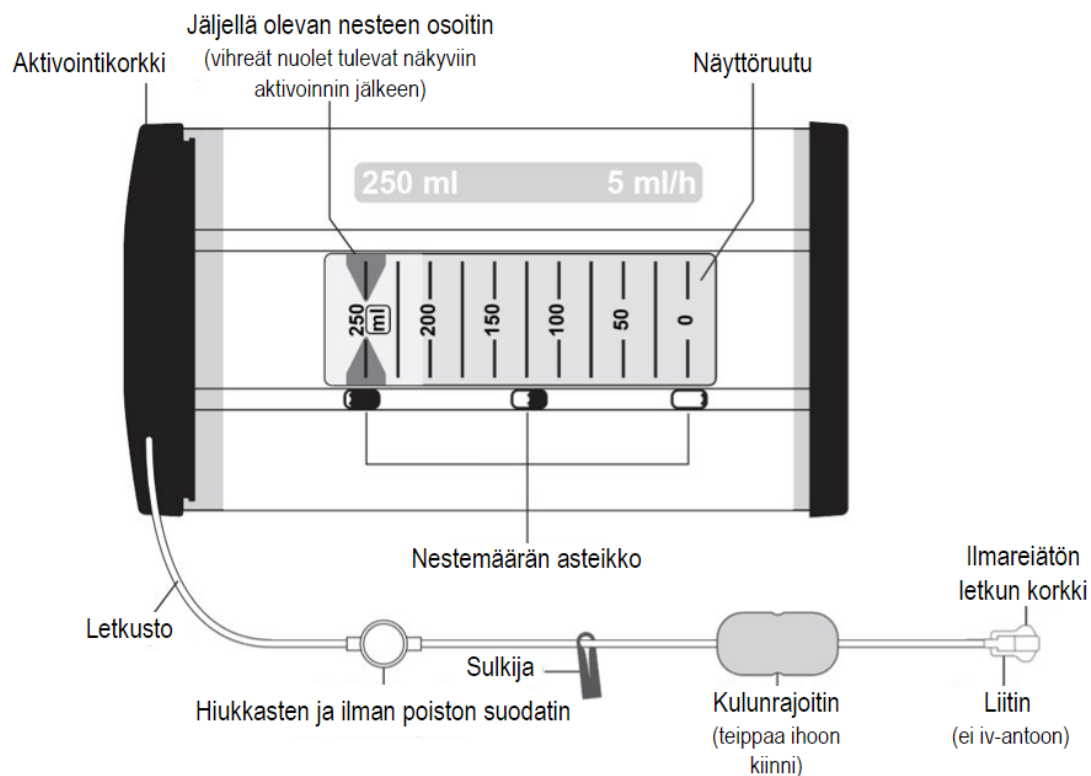
### Readyfusor -kipupumppu

Readyfusor -kipupumppu (tästä lähtien sitä kutsutaan nimellä ”annostelija”) on sähkötön lääkeannostelija, joka on suunniteltu hoitopisteessä käytettäväksi.

Annostelija sisältää haitaripullon, jossa on 250 ml ropivakaiinihydrokloridimonohydraatti-infuusioliuosta. Liittimellä (Luer lock)varustettu letkusto on siihen pysyvästi kiinnitetty. Letkusto, liitin ja steriili haavakatetri (kun osana välineistöä, ks. kohta 6.5) ovat lateksittomia.

Haavakatetri on haavan infiltraatiota varten asetettava haavaan kirurgisen toimenpiteen aikana toimenpidekohtaisten ohjeiden mukaisesti. Katetrissa (kun se kuuluu välineistöön) leviää tasaisesti Ropivacaine BioQ -valmistetta koko haavan pituudelta 360 asteen säteellä.

Jäljellä olevan nestemäärän osoitin on sarja vihreitä nuolia osoittaen annettavan nesteen määrän.



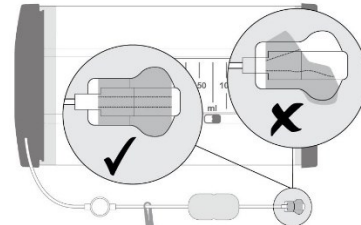
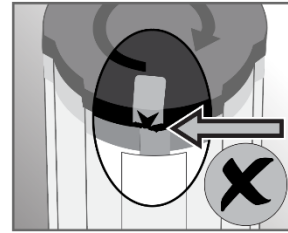
## Käyttöohjeet

1. Tarkista annostelija, kulunrajoitin ja letkusto, ettei niissä ole vaurioita eikä niihin ole kajottu.

Varmista, että aktivointikorkin oranssi tarrasinetti on ehjä.

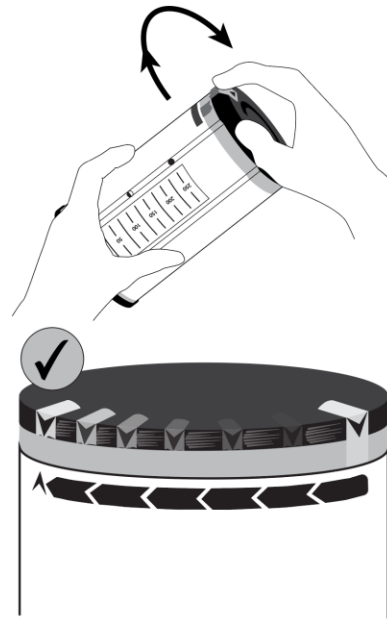
Varmista, että väärinkäytöltä suojaava oranssi sinetti letkun korkin päällä on ehjä.

Jos vaurio on näkyvissä tai joko sinetti on poistettu taikka se ei ole ehjä, älä käytä tätä annostelijaa.



2. Aloita nesteen anto kääntämällä laitteen aktivointikorkkia myötäpäivään kunnes oranssin tarrasinetin nuoli on suurin piirtein samassa kohtaa kuin etiketin nuoli. Tämä vaatii suurta voimaa. Se on normaalia, ja se estää vahingossa tapahtuvan aktivoinnin. Annostelijan sisällä olevat osat liikkuvat aktivoinnin aikana.

Annostelija on aktivoitu, kun jäljellä olevaa nestemäärää osoittavat vihreät nuolet tulevat näkyviin näyttöruudulla. Nesteen kulku ylöspäin suodattimesta näkyy sekuntien kuluessa, mutta kulku pysähtyy kunnes ilmareikäton korkki on poistettu.

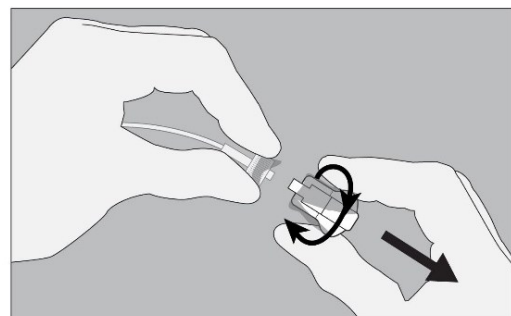


3. Kierrä pois letkun korkki väärinkäytöltä suojaavan sinetin rikkomiseksi.

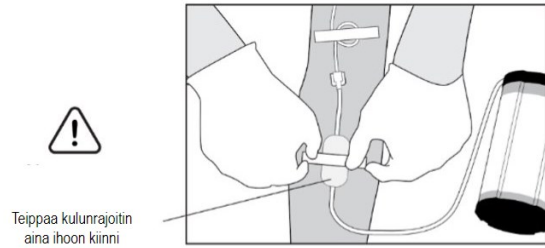
Tarkista, ettei letkun sulkija ole päällä ja varmista, että nesteen kulku on alkanut seuraamalla nesteen kulkua letkustossa ja kulunrajoitinta.

1 – 2 minuutin kuluttua neste alkaa tippua hyvin hitaasti letkuston päästä.

4. Liitä annostelijan letku potilaan porttiin/katetriin. **Älä yhdistä iv-letkua.**



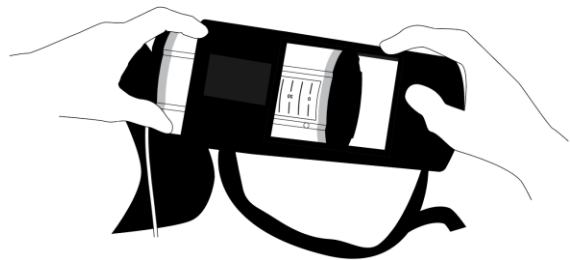
5. Kiinnitä kulunrajoitin (kirkas, suorakulmainen) teipillä potilaan ihoon. Laita teippi suoraan kulunrajoittimen päälle kuvan osoittamalla tavalla pois haavan kohdalta ja varo, ettet vedä letkustosta etkä siirrä katetria/porttia pois paikoiltaan. Kiinnitä lopuksi letkusto ja liittimet tiukasti paikoilleen teipillä.



**Varoitus: Kulunrajoittimen on pysyttävä teipattuna kosketuksessa potilaan ihon kanssa. Jos se menettää kosketuksen ihoon, seurauksena saattaa olla väärä nesteen antonopeus.**

6. Aseta annostelija pakkauksen mukana tulleeseen kantopussiin. Kantopussi voidaan kiinnittää potilaan olkapäähän yli olkalaukuksi tai vyötärölle vyön tapaan.

Katetrin/portin irtoamisen estämiseksi suositellaan, että annostelijan sisältävä pussi pidetään aina kiinnitettynä potilaaseen.

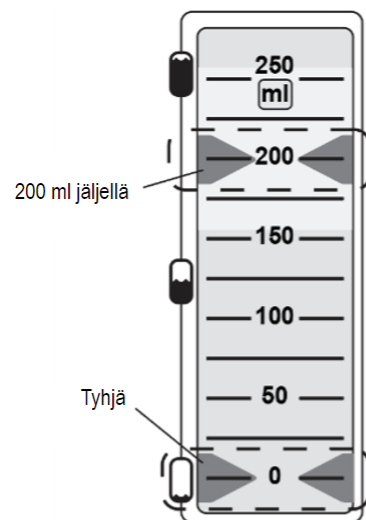


7. Nesteen antoa voidaan seurata annostelijan näyttöruudulta. Annostelijasta saadaan noin 5 ml nestettä tunnissa.

Vihreät nuolet näyttöruudulla osoittavat annostelijassa jäljellä olevan nesteen määrän (millilitroina).

Seuraa nestemäärän osoittimen nuolien sijaintia säännöllisesti ja huolehdi siitä, ettei nesteen kulku ole liian nopeaa. Ks. yliannostuksen oireita kohdasta 4.9.

8. Anto on päättynyt, kun annostelija on tyhjä jäljellä olevan nestemäärän osoittimen vihreiden nuolien saavuttaessa nollan näyttöruudulla.



9. Poista annostelija potilaasta, kun anto on päättynyt.

10. Hävitä tyhjä annostelija käytön jälkeen, kaikki käyttämättä jäänyt neste mukaan lukien, paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Varoitukset

- Annostelija on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Älä käytä tai liitä annostelijaa uudelleen.
- Annostelijaa ei saa autoklavoida. Nesteen kulkureitti annostelujärjestelmässä on steriloitu.
- Annostelijaa ei saa liittää iv-letkuun.
- Letkuston taittamista on vältettävä, koska seurauksena voi olla nesteen väärä antonopeus.
- Letkuston ympärille ei saa kietoa mitään tiukasti.
- Annostelijaa ei saa käyttää, jos mikä tahansa sen osa on vaurioitunut tai murtunut tai jos letkuston liitin näyttää olevan rikki tai murtunut taikka jollain tavoin vaurioitunut.
- Kulunrajoittimen (kirkas suorakaiteen muotoinen) on pysyttävä teipattuna potilaan ihoon. Teipin poistamisen tai kulunrajoittimen ihokontaktin menetyksen seurauksena saattaa olla nesteen väärä antonopeus.
- Älä aseta kuumia tai kylmiä pakkauksia kulunrajoittimen päälle, sillä seurauksena voi olla nesteen väärä antonopeus.
- Annostelijaa ei saa liittää uudelleen, jos se on vahingossa irrotettu katetrasta/portista lääkkeen annon aikana, sillä se saattaa aiheuttaa infektion.
- Potilas ei saa käydä kylvyssä eikä suihkussa käyttäessään annostelijaa tai kun katetri/portti on vielä paikoillaan, sillä tämä voi aiheuttaa infektion.
- Potilaan ei pidä koskea haavasidoksiin tai katetriin/porttiin, sillä se voi aiheuttaa infektion.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BioQ Pharma B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33298

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 09.02.2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacaine BioQ 2 mg/ml infusionsvätska, lösning i administreringsats

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller ropivakainhydrokloridmonohydrat motsvarande 2 mg ropivakainhydroklorid.

1 dispenser (Ropivacaine Readyfusor infusionspump) innehåller 250 ml ropivakainhydrokloridmonohydrat infusionsvätska, lösning motsvarande 500 mg ropivakainhydroklorid.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje ml innehåller 0,15 mmol (3,4 mg) natrium. Varje enhet innehåller 37 mmol (850 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning i administreringsats.

Klar, färglös lösning i en bälgflaska, inkluderad i dispenser (Ropivacaine Readyfusor infusionspump, se avsnitt 6.6).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ropivacaine BioQ är avsett för akut, postoperativ smärthantering hos vuxna.

Ropivacaine BioQ används för:

- att bibehålla kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig infusion.
- kontinuerlig sårinfiltration.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Ropivacaine BioQ ska endast användas av, eller under uppsikt av, läkare med erfarenhet av regionalanestesi.

#### Dosering

##### *Vuxna*

Dispensern, Ropivacaine Readyfusor infusionspump, ger en flödes hastighet på cirka 5 ml/tim, motsvarande 10 mg/tim, under högst 48 timmar.

Den fasta infusions hastigheten på 5 ml (10 mg) per timme ger tillfredsställande analgesi med endast svag och icke-progressiv motorblockad i de flesta fall av måttlig till svår postoperativ smärta.

Ordination av orala analgetika (för patientkontrollerad analgesi) eller ytterligare bolusinjektioner av ett lokalanestetikum bör övervägas, beroende på patientens kliniska status. Produktresuméerna för dessa läkemedel ska även beaktas i sådant fall.

### *Pediatrisk population*

Ropivacaine BioQ är inte avsett för barn och ungdomar.

### Administreringssätt

För perineural användning och infiltration.

För att bibehålla kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig perineural infusion rekommenderas följande teknik.

- Först etableras en blockad med ropivakain 7,5 mg/ml, om detta inte har utförts perioperativt.
- Analgesi upprätthålls sedan med Ropivacaine BioQ.

För kontinuerlig sårinfiltration ska en fönsterkateter placeras i såret under operation (se avsnitt 6.5 och 6.6).

Noggrann övervakning av den analgetiska effekten ska göras och smärtbehandlingen avbrytas så snart smärtnivån tillåter detta.

### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Anvisningar om iordningställande av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Intravenös regional anestesi
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Intravaskulär användning
- Intratekal användning
- Intracerebral användning
- Intraartikulär användning

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Ingrepp i regionalanestesi ska alltid utföras i adekvat utrustade lokaler med kvalificerad personal. Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas tillgängliga för omedelbart bruk. Den ansvariga läkaren ska ha lämplig utbildning och kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Följande uppgifter gäller för samtliga administreringsvägar för ropivakain 2 mg/ml infusionsvätska, lösning och avser samtliga säkerhetsdata.

### Hjärta och kärl

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

Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakain vid perifer nervblockad. Detta gäller särskilt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med samtidig hjärtsjukdom. I vissa fall har återupplivning varit svår. Om hjärtstillestånd skulle inträffa kan långvariga återupplivningsförsök krävas för en lyckad utgång.

### 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 perifera nervblockader

Stora perifera nervblockader kan innebära tillförsel av stora mängder lokalanestetika till rikt vaskulariserade områden, ofta i närheten av stora blodkärl. I sådana områden råder ökad risk för

intravaskulära injektioner och/eller snabb systemabsorption, vilket kan leda till höga plasmakoncentrationer.

#### Överkänslighet

Eventuell korsöverkänslighet mot andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas.

#### Patienter med nedsatt allmäntillstånd

Patienter med nedsatt allmäntillstånd på grund av åldrande eller andra komplicerande faktorer, såsom AV-block II eller III, framskriden leversjukdom eller kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet, även om regional anestesi ofta är indicerat hos dessa patienter.

#### Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Ropivakain metaboliseras i levern och bör därför användas med försiktighet till patienter med svår leversjukdom. Upprepade doser kan behöva reduceras på grund av fördröjd eliminering.

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

#### Akut porfyri

Ropivacaine BioQ är möjligen porfyrinogen och bör därför endast förskrivas till patienter med akut porfyri när inget säkrare alternativ finns. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas för känsliga patienter enligt standardreferenslitteratur och/eller efter konsultation av läkare specialiserade inom området.

#### Kondrolyt

Efter marknadsföring av produkten har rapporter om kondrolyt hos patienter som fått postoperativ kontinuerlig intraartikulär infusion av lokalanestetika, inklusive ropivakain, rapporterats. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolyt har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Ropivacaine BioQ. Kontinuerlig intraartikulär infusion med Ropivacaine BioQ ska undvikas, eftersom effekten och säkerheten inte har fastställts.

#### Långvarig tillförelse

Långvarig tillförelse av ropivakain till patienter som behandlas med starka CYP1A2-inhibitorer, såsom fluvoxamin och enoxacin, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vid användning av långvariga blockader via kontinuerlig infusion måste riskerna för toxiska plasmanivåer eller lokala nervskador beaktas. Kumulativa doser på upp till 675 mg ropivakain för postoperativ analgesi administrerat under 24 timmar tolererades väl hos vuxna, såsom postoperativ kontinuerlig epidural infusion med hastigheter på upp till 28 mg/timme under 72 timmar. Hos ett begränsat antal patienter har högre doser, upp till 800 mg/dag, administrerats med relativt få biverkningar.

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

#### Pediatrik population

Ropivacaine BioQ är inte indicerat till barn och ungdomar.

#### Hjälpämnen med känd verkan/effekt

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

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

Ropivacaine BioQ 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 Ropivacaine BioQ och narkosmedel eller opioider kan förstärka de enskilda läkemedlens (oönskade) 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 minskar med upp till 77 % *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Starka CYP1A2-hämmare, till exempel fluvoxamin och enoxacin, som ges samtidigt med långvarig tillförsel av Ropivacaine BioQ kan interagera med Ropivacaine BioQ. Långvarig tillförsel av ropivakain bör därför undvikas hos patienter som 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 isoenzym har sannolikt ingen klinisk relevans.

*In vitro* är ropivakain en kompetitiv hämmare av CYP2D6, men antagligen inte vid de plasmakoncentrationer som nås kliniskt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av Ropivacaine BioQ under graviditet.

##### Amning

Uppgift saknas om ropivakain passerar över i bröstmjölken.

Amning ska avbrytas tillfälligt under behandling med Ropivacaine BioQ. Bröstmjölken ska pumpas ur och kasseras under tiden som behandlingen pågår.

##### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

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

Inga data finns tillgängliga. Beroende på dosen kan lokalanestetika ha en mindre effekt på mental funktion och koordination, även utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan leda till övergående effekt på rörelseförmåga och vakenhet.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningsprofilen för Ropivacaine BioQ liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp. Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av själva nervblockaden.

Frekvenser i tabellen definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner, anafylaktisk chock, angioneurotiskt ödem och urtikaria)
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Oro
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, Grand mal-konvulsioner, krampanfall, berusningskänsla, cirkumoral parestesi, domning av tungan, hyperakusi, tinnitus, synstörningar, dysartri, muskelryckningar, tremor)*, hypoestesi
	Ingen känd frekvens	Dyskinesi
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arrytmier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension
	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Synkopé
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggont
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Temperaturstegring, frossbrytningar
	Mindre vanliga	Hypotermi

\* Dessa symtom uppträder vanligtvis p.g.a. oavsiktlig intravaskulär injektion, överdosering eller snabb absorption, se avsnitt 4.9.

#### Klassrelaterade biverkningar

##### *Neurologiska komplikationer*

Neuropati och ryggmärgsdysfunktion (t.ex. arteria spinalis anterior-syndrom, araknoidit och cauda equina-syndrom), som i sällsynta fall kan ge permanenta men, har associerats med regionalanestesi, oberoende av vilket lokalanestetikum som använts.

##### *Akut systemisk toxicitet*

Systemtoxiska reaktioner innefattar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av en hög koncentration av lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma vid (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (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 tecken av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen som ses är syn- och hörselrubbingar, periorala domningar, yrsel, berusningskänsla, stickningar och parestesi. Dysartri, muskelstelhet och muskelryckningar är allvarligare och kan föregå generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte misstolkas som neurotiskt beteende. Medvetslöshet och grand mal-konvulsioner kan efterföljas och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under krampanfallen beroende på en ökad muskelaktivitet och otillräcklig andning. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Respiratorisk och metabolisk acidosis förstärker och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikumets metabolism och distribution bort från centrala nervsystemet. Detta går snabbt såvida inte stora mängder läkemedel injicerats.

#### *Kardiovaskulär toxicitet*

Kardiovaskulära effekter indikerar en allvarligare situation. Hypotoni, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Hos frivilliga försökspersoner resulterade intravenös infusion av ropivakain i tecken på nedsatt överledning och kontraktilitet.

Kardiovaskulära toxiska effekter föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet, om inte patienten får ett allmänanestetikum eller är kraftigt sederad med läkemedel såsom bensodiazepiner eller barbiturater.

#### 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 till

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara systemtoxiska reaktioner (inom sekunder till ett par minuter). Vid överdosering kan det dröja en till två timmar innan högsta plasmakoncentration nås, beroende på injektionsstället, och tecken på toxicitet kan därför vara fördröjda (se avsnitt 4.8).

### 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 krämlösande läkemedel.

I händelse av cirkulationsstillestånd ska hjärt-lungräddning utföras omedelbart. Det är viktigt att upprätthålla optimal syretillförsel, andning och cirkulation samt att behandla acidosis.

Om kardiovaskulär depression uppstår (hypotoni/bradykardi) bör lämplig behandling med intravenösa vätskor, vasopressor och/eller inotropa medel övervägas.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Ropivakain är ett långverkande 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. Depolarisationshastigheten minskar medan tröskeln höjs, vilket resulterar i en lokal blockad av nervimpulser.

Den mest karakteristiska egenskapen hos ropivakain är den långa effektdurationen. Tillslag och duration av den lokalanestetiska effekten beror på administreringsställe och dos, men påverkas inte av närvaro av vasokonstriktor (t.ex. adrenalin).

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Plasmakoncentrationen av ropivakain är beroende av given dos, administreringsätt och vaskulariseringen på injektionsstället. Ropivakain uppvisar linjär farmakokinetik, dvs. maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) är proportionell mot dos.

Ropivakain uppvisar fullständig och bifasisk absorption från epiduralrummet, med halveringstider för de två faserna i storleksordningen 14 minuter respektive 4 timmar hos vuxna. Den långsammare absorptionen är hastighetsbegränsande faktor för eliminationen av ropivakain, vilket förklarar varför den terminala halveringstiden är längre efter epidural administrering än efter intravenös tillförsel. Ropivakain visar en bifasisk absorption från det kaudala epiduralrummet även hos barn.

Ropivakain har ett genomsnittligt totalt plasmaclearance i storleksordningen 440 ml/minut och ett renalt clearance på 1 ml/minut. Distributionsvolymen är vid steady state 47 liter och terminal halveringstid är 1,8 timmar efter intravenös administrering. Ropivakain har en intermediär hepatisk extraktionsratio ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa1-glykoprotein i plasma med en fri fraktion på ca 6%.

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

Ökningen av fritt, farmakologiskt aktivt ropivakain i plasma har varit avsevärt mindre än ökningen av totalt ropivakain.

Då ropivakain har en medelhög till låg hepatisk extraktionsratio, bör eliminationsgraden 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 som har ett samband med systemiska farmakodynamiska effekter och toxicitet.

Ropivakain passerar placenta och jämvikt uppnås snabbt mellan obundet ropivakain hos moder och foster. Graden av proteinbindning hos fostret är lägre än hos modern, vilket ger en lägre total plasmakoncentration hos fostret än hos modern.

Ropivakain metaboliseras i stor utsträckning, främst genom aromatisk hydroxylering. Totalt 86 % av dosen utsöndras via urinen efter intravenös administrering, av vilket enbart 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-ropivakain. Konjugerad och okonjugerad 3-hydroxi-ropivakain förekommer endast i knappt detekterbara koncentrationer i plasma.

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken för ropivakain. Renalt clearance för PPX har ett signifikant samband med kreatininclearance. En brist i korrelation mellan total exponering, uttryckt som AUC, och kreatininclearance, indikerar att total clearance för PPX inkluderar en icke-renal eliminering utöver utsöndring via njurar. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering för PPX som ett resultat av ett lågt icke-renal clearance. Eftersom CNS-toxiciteten är lägre för PPX jämfört med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna av detta vara försumbara vid korttidsbehandling. Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys har inte studerats.

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, engångsdosering och upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och lokal toxicitet visar inte några särskilda risker för människa, förutom de som kan förväntas på grund av den farmakodynamiska verkan av höga doser av ropivakain (t.ex. CNS-symtom, inkluderande kramper, och kardiotoxicitet).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Natriumhydroxidlösning eller saltsyra för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

I alkaliska lösningar kan utfällning förekomma, eftersom ropivakain är svårslösligt vid pH över 6,0.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ropivacaine Readyfusor infusionspump är en orangefärgad cylinder med svart lock på båda sidor. Den är utformad för att inrymma en genomskinlig bälgflaska (HDPE) med 250 ml ropivakainhydrokloridmonohydrat infusionsvätska, lösning. En latexfri slang med koppling (luerlås) är permanent ansluten till infusionspumpen.

Varje förpackning innehåller en Ropivacaine Readyfusor infusionspump och en väska. Det finns också set som även innehåller en steril, latexfri fönsterkateter för placering i såret (längd 6,5 cm eller 15 cm).

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

Ropivacaine BioQ är fritt från konserveringsmedel och endast avsett för engångsbruk.

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

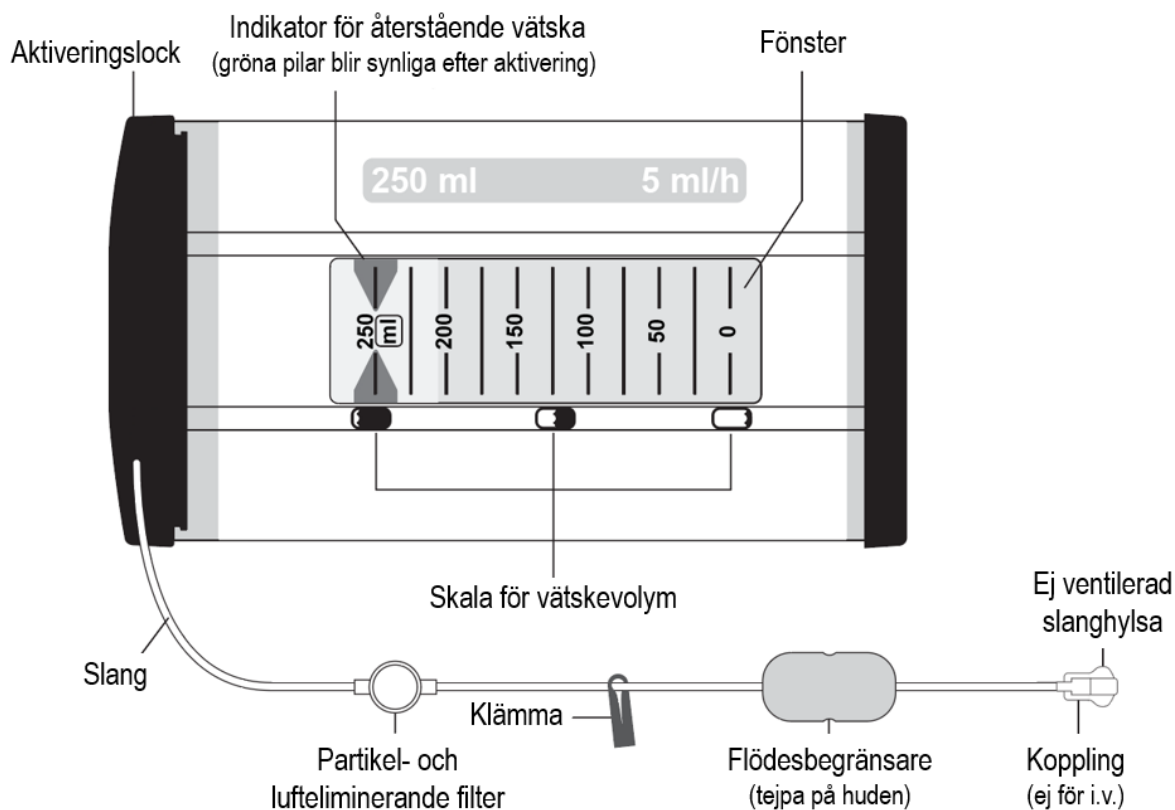
### Ropivacaine Readyfusor infusionspump

Ropivacaine Readyfusor infusionspump (i fortsättningen benämnd dispenser) är en icke-elektrisk läkemedelsdispenser som har utformats för patientnära användning.

Dispensern innehåller en bälgflaska med 250 ml ropivakainhydrokloridmonohydrat infusionsvätska, lösning. En slang med koppling (luerlås) är permanent ansluten. Slangen, kopplingen och den sterila fönsterkatetern (när denna medföljer i förpackningen, se avsnitt 6.5) är latexfria.

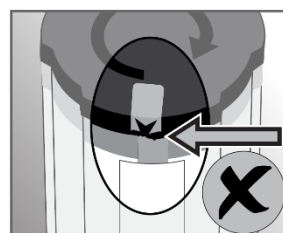
För sårinfiltration ska en fönsterkateter placeras i såret under operationen enligt kliniska riktlinjer som är specifika för platsen för ingreppet. Katetern (när denna medföljer i förpackningen) fördelar Ropivacaine BioQ jämnt längs såret med en radie på 360°.

Indikatorn för återstående vätska är en uppsättning gröna pilar som anger mängden lösning som återstår att tillföra.



### Bruksanvisning

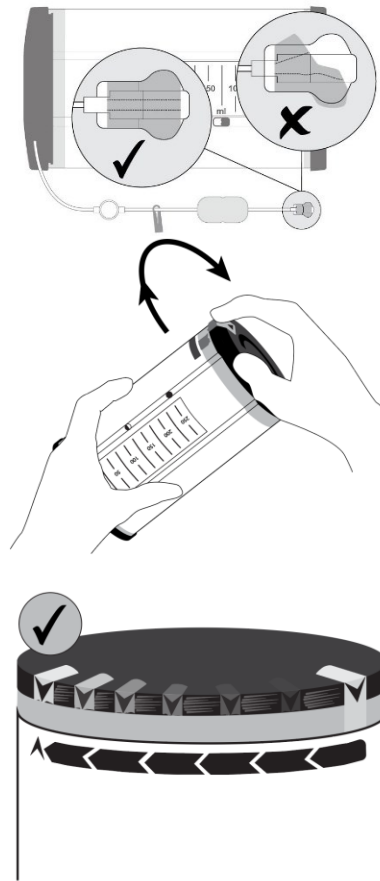
1. Inspektera dispensern, flödesbegränsaren och slangen avseende skador eller manipulering.
  - Bekräfta att den orange förseglingen på aktiveringslocket är intakt.
  - Bekräfta att den orange garantiförseglingen över slanghylsan är intakt.



Om skada observeras, eller om en av förseglingarna är bruten eller skadad, använd inte dispensern.

2. Påbörja läkemedelstillförseln genom att vrida aktiveringslocket medurs tills pilen på den orange förseglingen är ungefär i linje med pilen på etiketten. Det krävs stor kraft. Detta är normalt och förhindrar oavsiktlig aktivering. Delar inuti dispensern rör sig under aktivering.

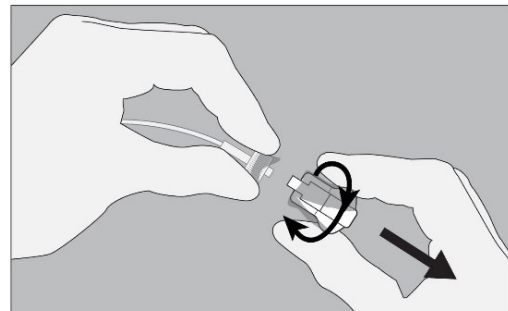
Dispensern är aktiverad när de gröna indikatorpilarna för återstående vätska syns i vätskeindikatorfönstret. Vätskeflöde kan ses uppströms om filtret inom ett par sekunder, men flödet kommer att stoppas innan den ej ventilerade slanghylsan tas bort.



3. Vrid av slanghylsan för att bryta garantiförseglingen.

Kontrollera att klämman inte är fäst och se till att läkemedelstillförseln har startats genom att kontrollera att lösningen flödar genom slangen och flödesbegränsaren.

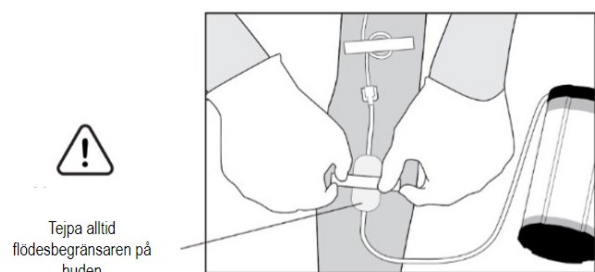
Efter 1–2 minuter kommer vätska att börja droppa mycket långsamt från änden på slangen.



4. Anslut dispenserns slang till patientporten/katetern. **Anslut inte till en i.v.-slang.**

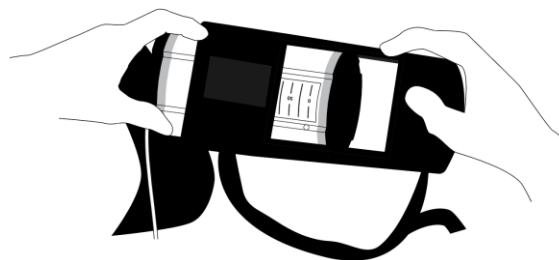
5. Tejpa flödesbegränsaren (genomskinnig rektangel) på patientens hud. Applicera tejp direkt över flödesbegränsaren så som visas, på avstånd från sårstället, och se till att du inte drar i slangen eller stör placeringen av kateter/port. Säkra slutligen slangen och anslutningarna med tejp.

**Varning: Flödesbegränsaren måste vara tejpad i kontakt med patientens hud. Om den förlorar kontakten kan en olämplig hastighet av läkemedelstillförsel bli följden.**



6. Placera dispensern i den medföljande väskan. Patienten kan antingen bära väskan över axeln eller som ett midjebälte.

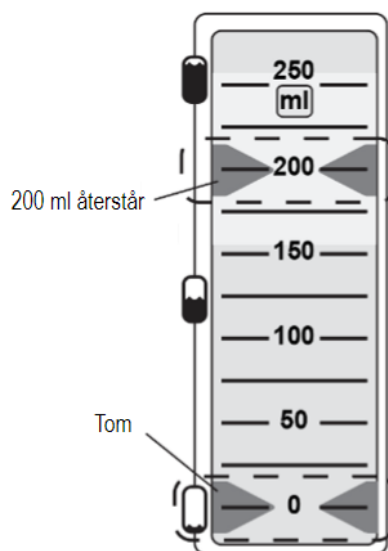
För att förhindra att katetern/porten dras ut, rekommenderas att väskan alltid bärs av patienten med dispensern inuti.



7. Läkemedelstillförseln kan observeras genom fönstret på dispensern. Dispensern levererar cirka 5 ml lösning per timme.

De gröna pilarna i fönstret visar återstående mängd vätska (i ml) i dispensern.

Kontrollera vätskeindikatorpilarnas position regelbundet för att upptäcka för snabbt flöde. För symtom på överdos, se avsnitt 4.9.



8. Infusionen är slutförd när enheten är tom, vilket anges av att de gröna indikatorpilarna för återstående vätska når noll i fönstret.
9. Avlägsna dispensern från patienten när infusionen är slutförd.
10. Efter användning, kassera den tomma dispensern, inklusive eventuell oanvänd lösning, enligt lokala bestämmelser.

#### Varningar

- Dispensern är endast avsedd för engångsbruk. Dispensern får inte återanvändas eller återanslutas.
- Dispensern får inte autoklaveras. Vätskeslangen i dispensersystemet har steriliserats.
- Dispensern får inte anslutas till en i.v.-slang.

- Se till att slangen inte är snodd, eftersom det kan leda till en olämplig hastighet av läkemedelstillförsel.
- Slangen får inte viras in i något.
- Dispensern ska inte användas om någon del har skadats eller spräckts, eller om kopplingen på slangen är trasig, spräckt eller skadad på något sätt.
- Flödesbegränsaren (genomskinlig rektangel) måste alltid vara tejpad på patientens hud. Om tejpens tas bort eller flödesbegränsaren tillåts tappa kontakten med huden kan det leda till en olämplig hastighet av läkemedelstillförsel.
- Värme- eller kylpaket får inte placeras över flödesbegränsaren eftersom det kan leda till en olämplig hastighet av läkemedelstillförsel.
- På grund av risk för infektion ska dispensern inte återanslutas om den oavsiktligt har kopplats ifrån katetern/porten under läkemedelstillförseln.
- Patienten ska inte bada eller duscha med dispensern, eller medan katetern/porten fortfarande är på plats, på grund av risken för infektion.
- Patienten ska inte röra vid sårförbandet eller katetern/porten på grund av risken för infektion.

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

BioQ Pharma B.V.  
Basisweg 10  
1043 AP Amsterdam  
Nederländerna

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

33298

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

Datum för det första godkännandet: 09.02.2018

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

29.01.2024