

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 2 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 20 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 40 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 200 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 200 ml:n pullo sisältää 400 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 400 ml:n pullo sisältää 800 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 500 ml:n pullo sisältää 1000 mg ropivakaiinihydrokloridia (ropivakaiinihydrokloridimonohydraattina).

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:*

3,3 mg/ml natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutin kivun hoito aikuisille ja nuorille (yli 12-vuotiaille lapsille):

- Epiduraalinen kestoinfuusio tai jaksottainen bolusannostelu postoperatiiviseen kipuun tai synnytyskipuun
- Paikallispuudutukset
- Perifeerisen hermon kestopuudutus, esim. postoperatiivisen kivun hoito. Anto joko infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina.

Akuutin kivun hoito lapsilla

- Perifeerisen hermon kerta- ja kestopuudutus pikkulapsilla (yli 1-vuotiaat) ja lapsilla (12-vuotiaat ja sitä nuoremmat)
- Kaudaalinen epiduraalipuudutus vastasyntyneillä (0–27 päivän ikäiset), vauvoilla (28 päivän – 23 kuukauden ikäiset) ja lapsilla (12-vuotiaat tai sitä nuoremmat) (peri- ja postoperatiivinen)
- Jatkuva epiduraali-infusio vastasyntyneillä (0–27 päivän ikäiset), vauvoilla (28 päivän – 23 kuukauden ikäiset) ja lapsilla (12-vuotiaat ja sitä nuoremmat) (peri- ja postoperatiivinen).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

## Annostus

### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Oheisessa taulukossa on ohjeet keskivertoaikuisille yleisimmin käytetyistä puudutusmenetelmistä. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin. 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
<b>AKUUTIN KIVUN HOITO</b>					
<b>Lumbaalinen epiduraalipuudutus</b>					
Boluksena	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Jaksottaiset injektiot (lisäännokset) (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
<b>Torakaalinen epiduraalipuudutus</b>					
Kestoinfuusio (postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a	n/a
<b>Paikallispuudutus</b>					
(esim. pienet johtopuudutukset ja infiltraatiopuudutus)	2,0	1–100	2,0–200	1–5	2–6
<b>Perifeerisen hermon puudutus</b>					
(Reisihermon puudutus tai interskaleeninen puudutus) Kestoinfuusio tai toistuvat injektiot (esim. postoperatiivisen kivun hoito)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/a	n/a

n/a = ei sovellu (not applicable)

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 analgesiassa 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.

Epiduraalipuudutuksen enimmäiskesto on 3 vuorokautta.

### Yhteiskäyttö opioidien kanssa

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

### Pediatriiset potilaat

Taulukossa esitettyjä annoksia tulee käyttää suuntaa antavina ohjeina lapsipotilaille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy. Annossuosituksia voidaan antaa enintään 25 kg painaville lapsille. Kertainjektiona

annettavaan kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen tai bolusannoksena annettavaan epiduraalipuudutukseen käytettävän puudutteen tilavuus ei saa ylittää 25 ml:aa. Tietoja ei ole saatavilla yksityiskohtaisten annossuositusten antamiseksi painavimmille lapsille. Ylipainoisilla lapsipotilailla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisikin perustua ihannepainoon. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

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

<sup>a</sup> Annoksia annosvaihtelun alapäästä suositellaan käytettäväksi torakaalisiin epiduraalipuudutuksiin, kun taas annoksia annosvaihtelun yläpäästä lumbaaliseen ja kaudaaliseen epiduraalipuudutukseen.

<sup>b</sup> Suositellaan lumbaaliseen epiduraalipuudutukseen. Hyvä käytäntö on vähentää bolusannosta torakaalisiin epiduraalipuudutuksiin.

<sup>c</sup> Kaudaalisen epiduraali-injektiona annettu 2 mg/ml:n kerta-annos ropivakaiinihydrokloridia saa aikaan riittävän leikkauksen jälkeisen analgesian T12:n alapuolella suurimmalla osalla potilaista, kun käytetään annosta 2 mg/kg, jolloin tilavuus on 1 ml/kg. Kaudaalisen epiduraali-injektion tilavuutta voidaan säädellä halutun sensorisen salpauksen jakauman aikaansaamiseksi alan oppikirjoissa suositellulla tavalla. Yli 4-vuotiailla lapsilla on tutkittu jopa annoksia 3 mg/kg ropivakaiinipitoisuudella 3 mg/ml. Tällä pitoisuudella esiintyi kuitenkin enemmän motorista salpausta.

Imeväisikäiset ja 1–12-vuotiaat lapset:

	<b>Pitoisuus mg/ml</b>	<b>Määrä (tilavuus) ml/kg</b>	<b>Annos mg/kg</b>
<b>AKUUTIN KIVUN HOITO</b>			

(peri- ja postoperatiivinen)			
<b>Kertainjektio perifeerisen hermon johtopuudutukseen</b> 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
<b>Jatkuva infuusio perifeerisen hermon johtopuudutukseen 1–12-vuotiaille lapsille</b> 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 lapsille. Yksilökohtaista vaihtelua esiintyy. Ylipainoisilla lapsilla annoksen asteittainen pienentäminen on usein tarpeen, ja annoksen tulisi perustua ihannepainoon. Kulloinkin käytettävään puudutusmenetelmään vaikuttavien tekijöiden ja potilaskohtaisten vaatimusten osalta viitataan alan oppikirjoihin.

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

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

Ropivakaaiinihydrokloridin käyttöä ei ole varmistettu keskosilla.

#### Antotapa

Hermoa ympäröivään kudokseen ja epiduraatitilaan.

Suonensisäisen injektion estämiseksi suositellaan huolellista aspiointia ennen ruiskutusta ja sen aikana.

Ennen suuren annoksen ruiskutusta suositellaan koeannosta lidokaiinilla, johon on lisätty adrenaliinia.

Tahaton suonensisäinen injektio voidaan havaita pulssin hetkellisestä kohoamisesta ja tahaton intratekaalinen injektio spinaalipuudutuksen merkeistä.

Ropivakaaiinihydrokloridi ruiskutetaan hitaasti tai vähitellen suurennettavina annoksina nopeudella 25–50 mg/min. Samalla seurataan tarkasti potilaan elintoimintoja ja ylläpidetään jatkuvaa puhekontaktia hänen kanssaan. Jos myrkytysoireita ilmenee, injektion anto on lopetettava välittömästi.

### 4.3 Vasta-aiheet

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Puudutukset tulee aina tehdä asianmukaisesti varustetussa tilassa pätevän henkilöstön toimesta. Potilaan valvontaan tarvittavan laitteiston sekä elvytysvälineistön ja lääkkeiden on oltava välittömästi saatavilla.

Suurten johtopuudutusten yhteydessä potilaan tulee olla optimaalisessa kunnossa ja laskimokanyyli tulee asettaa paikoilleen ennen puudutteen ruiskuttamista.

Toimenpiteestä vastaavan lääkärin tulee ryhtyä tarvittaviin varotoimiin suonensisäisen injektion välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Lääkärin tulee myös olla perehtynyt haittavaikutusten, systeemisen toksisuuden ja muiden komplikaatioiden diagnosointiin ja hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 4.9), mukaan lukien tahaton subarahnoidaalinen 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

Potilaita, joita hoidetaan luokan III antiarytmisillä lääkeaineilla (esim. amiodaroni), tulee seurata tarkoin ja harkita EKG-monitorointia, sillä sydänvaikutukset voivat olla additiivisia. Sydämenpysähdyksiä on raportoitu harvoin käytettäessä ropivakaäinihydrokloridia 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 pitoisuuksia plasmassa aiheuttavan suonensisäisen injektion ja/tai nopean systeemisen imeytymisen riski kasvaa.

#### Hypovolemia

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

#### Potilaat, joilla on huono yleiskunto

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

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

#### Akuutti porfyria

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

#### Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka saavat jatkuvaa nivelensisäistä puuduteinfuusiota leikkauksen jälkeen. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Jatkuva nivelensisäinen infuusio ei ole Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml -valmisteen hyväksytyt

käyttöaihe. Jatkuva nivelensisäistä infuusiota Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml -valmisteella tulisi välttää, sillä tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu.

#### Pitkäkestoinen anto

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

#### Apuaineita koskevat varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

#### Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet vaativat erityistä tarkkailua, koska heidän metaboliareittinsä ovat vielä kehittymättömät. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että ropivakaiinin pitoisuudet plasmassa vaihtelevat suuresti vastasyntyneillä, mikä voi lisätä systeemisen toksisuuden riskiä tässä ikäryhmässä, erityisesti jatkuvan epiduraali-infuusion 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.

Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten perifeerisen hermon puudutuksessa ei ole varmistettu.

Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten paikallispuudutuksessa ei ole varmistettu.

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

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

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

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

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

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

## **Imetys**

Ei ole riittävästi tietoa ropivakaiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon.

## **Hedelmällisyys**

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Ropivakaiinihydrokloridin haittavaikutusprofiili on samanlainen kuin muiden pitkävaikutteisten amidityyppisten paikallisuudutteen.

Lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset tulisi erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista esim. verenpaineen laskusta ja sydämen harvalyöntisyydestä spinaali-/epiduraalipuudutuksen aikana.

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

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

### **Haittavaikutusluettelo**

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### *Elinjärjestelmä*

##### *Immuunijärjestelmä*

##### *Harvinaiset*

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

##### *Psyykkiset häiriöt*

##### *Melko harvinaiset*

ahdistuneisuus

##### *Hermosto*

##### *Yleiset*

parestesia, huimaus, päänsärky

##### *Melko harvinaiset*

	keskushermostotoksisuuden oireet (kouristukset, grand mal -kouristukset, kouristuskohtaukset, pyöritys, suunympäryksen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, tinnitus, näköhäiriöt, lihasnykäykset, dysartria, vapina, hypoestesia)*
	<i>Tuntematon</i> dyskinesia
<i>Sydän</i>	<i>Yleiset</i> bradykardia, takykardia <i>Harvinaiset</i> sydänpysähdys, sydämen rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	<i>Hyvin yleiset</i> hypotensio <i>Yleiset</i> hypotensio (lapsilla), hypertensio <i>Melko harvinaiset</i> pyörtyminen
<i>Hengityselimistö, rintakehä ja välirikarsina</i>	<i>Melko harvinaiset</i> hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Hyvin yleiset</i> pahoinvointi, oksentelu (lapsilla) <i>Yleiset</i> oksentelu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	<i>Yleiset</i> selkäkipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	<i>Yleiset</i> virtsa-retentio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	<i>Yleiset</i> lämmön nousu, vilunväristykset <i>Melko harvinaiset</i> hypotermia

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

## **Luokkavaikutuksiin liittyvät haitat**

### *Neurologiset komplikaatiot*

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

### *Totaalinen spinaalialpaus*

Totaalista spinaalialpausta voi esiintyä, jos epiduraalipuudutukseen tarkoitettu annos ruiskutetaan vahingossa intratekaalisesti.

## **Pediatriset potilaat**



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

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

### **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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

#### *Akuutti systeeminen toksisuus*

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

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

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

#### *Keskushermosto*

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

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

#### *Kardiovaskulaarinen toksisuus*

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

laskimonsisäinen ropivakaiini-infuusio aiheutti merkkejä johtumishäiriöistä ja supistumiskyvyn heikkenemisestä.

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

### *Hoito*

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

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

Sydänpysähdysten hoidossa saatetaan vaatia pidempiaikaisia elvytystoimenpiteitä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Amidityyppiset paikallispuudutteet, ATC-koodi: N01BB09

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

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

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

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

### **5.2 Farmakokineetiikka**

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

#### Imeytyminen

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

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

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

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

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

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

#### Jakautuminen

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

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

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

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

#### Äikkäät potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

Ropivakaiinin farmakokinetiikkaa tarkasteltiin 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 kehittymisestä, myöhemmin pääosin kehon painosta. Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma suurenee maksan toiminnan kehittymisen myötä 3 vuoden ikään asti, PPX:n puhdistuma 1 vuoden ikään asti ja sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus 2 vuoden ikään asti. 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<sub>u</sub>) on yli 6 kuukauden ikäisillä saavuttanut aikuisten puhdistuma-arvojen vaihteluvälin. Seuraavassa taulukossa esitetyt ropivakaiinin kokonaispuhdistumaa (Cl) kuvaavat arvot ovat arvoja, joihin leikkauksenjälkeinen AAG:n määrän lisääntyminen ei vaikuta.

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

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

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

<sup>b</sup> Sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma

<sup>c</sup> Sitoutumattoman ropivakaiinin jakautumistilavuus

<sup>d</sup> Ropivakaiinin kokonaispuhdistuma

<sup>e</sup> Ropivakaiinin terminaalinen puoliintumisaika

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

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

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

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

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

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

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

Käännekohta kestoepiduraali-infuusion suositusannoksen muutokselle on 6 kuukauden ikä, jolloin sitoutumattoman ropivakaiinin puhdistuma on 34 % ja sitoutumattoman PPX:n puhdistuma 71 % täydestä arvosta. Systeeminen altistus on suurempi vastasyntyneillä ja myös hieman suurempi 1–6-kuukauden ikäisillä lapsilla verrattuna vanhempiin lapsiin, mikä liittyy maksan toiminnan kehittymättömyyteen. Tämä kuitenkin kompensoituu osittain alle 6 kuukauden ikäisille lapsille annettavaan kestoinfuusion suositellulla 50 % pienemmällä annostusnopeudella.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

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

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton pakkaus

LDPE-ampullit: 30 kuukautta

LDPE-pullot: 3 vuotta

#### Pakkauksen avaamisen jälkeen:

Avattu pakkaus on käytettävä välittömästi.

#### Laimentamisen tai lisäysten jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 30 vuorokautta 30 °C:ssa, kun valmisteeseen on lisätty kohdassa 6.6. mainittuja liuoksia.

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

### 6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

- LDPE-ampullit  
Sisältö: 10 ml ja 20 ml

- Pakkauskoko: 20 ampullia.
- LDPE-pullot:  
Sisältö: 100 ml, 200 ml, 400 ml ja 500 ml  
Pakkauskoko: 1 ja 10 pulloa.

LDPE-ampullit ovat yhteensopivia Luer lock- ja Luer fit -ruiskujen kanssa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Tarkasta lääkevalmiste silmämääräisesti ennen käyttöä.

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

Ropivacaine B. Braun on kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Ropivakaiinipitoisuus 1–2 mg/ml	
Lisättävä aine	Pitoisuus
Fentanyylisitraatti	1–10 mikrogrammaa/ml
Morfiinisulfaatti	20–100 mikrogrammaa/ml
Sufentaniilisitraatti	0,4–4 mikrogrammaa/ml

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27862

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:13.12.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.8.2013

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2019

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 10 ml ampull innehåller 20 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 20 ml ampull innehåller 40 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 100 ml flaska innehåller 200 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 200 ml flaska innehåller 400 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 400 ml flaska innehåller 800 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

En 500 ml flaska innehåller 1000 mg ropivakainhydroklorid (som ropivakainhydrokloridmonohydrat).

*Hjälpämne med känd effekt:*

3,3 mg natrium/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akut smärtlindring hos vuxna och ungdomar (över 12 år):

- Kontinuerlig epidural infusion eller intermittenta bolusinjektioner för postoperativ smärtlindring eller för smärtlindring vid vaginal förlossning
- Regionala nervblockader
- Kontinuerlig perifer nervblockad genom kontinuerlig infusion eller intermittenta bolusinjektioner, t.ex. för postoperativ smärtlindring.

Akut smärtlindring hos barn:

- Enstaka och kontinuerlig perifer nervblockad hos småbarn (från 1 år) och barn ( $\leq 12$  år)
- Kaudal epiduralblockad hos nyfödda (0-27 dagar), spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader) och barn ( $\leq 12$  år) (peri- och postoperativ)
- Kontinuerlig epidural infusion hos nyfödda (0-27 dagar), spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader) och barn ( $\leq 12$  år) (peri- och postoperativ).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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

### Dosering

#### Vuxna och ungdomar över 12 år

Nedanstående tabell är en vägledning till dosering för de vanligare nervblockaderna hos genomsnittliga vuxna patienter. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter. Lägsta möjliga dos som ger en effektiv nervblockad ska användas. Läkarens erfarenhet och kunskap om patientens fysiska status är viktiga när dosen bestäms.

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

n/a = inte tillämpbar (not applicable)

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 ropivakainhydroklorid för kirurgi och postoperativ smärtlindring administrerat under 24 timmar tolererades väl hos vuxna, liksom 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 per dag, administrerats med relativt få biverkningar.

Maximal duration för epiduralblockad är 3 dagar.



### Kombination med opioider

I kliniska studier har man administrerat ropivakainhydroklorid 2 mg/ml 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 ropivakainhydroklorid 2 mg/ml.

### Pediatrisk population

De i tabellen angivna doserna ska ses som riktlinjer för användning hos barn. Det föreligger individuella variationer. Dosrekommendationer kan ges för barn upp till 25 kg. Volymen för enstaka kaudal epiduralblockad och volymen för epidurala bolusdoser bör inte överstiga 25 ml hos någon patient. Då data saknas kan dosrekommendationer inte ges för barn som väger över 25 kg. Hos barn med en hög kroppsvikt är ofta en gradvis sänkning av dosen nödvändig, och ska baseras på idealvikten. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter.

	<b>Koncentration mg/ml</b>	<b>Volym ml/kg</b>	<b>Dos mg/kg</b>
<b>AKUT SMÄRTLINDRING (peri- och postoperativt)</b>			
<b>Kaudal epiduralblockad</b>	2,0 <sup>c)</sup>	1	2
Singelinjektion För blockad nedanför T12, till barn upp till 25 kg			
<b>Kontinuerlig epidural infusion</b>			
Till barn upp till 25 kg 0-6 månader			
Bolusdos <sup>a)</sup>	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1 ml/kg/tim	0,2 mg/kg/tim
6-12 månader			
Bolusdos <sup>a)</sup>	2,0	0,5-1	1-2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim
från 1 år			
Bolusdos <sup>b)</sup>	2,0	1	2
Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,2 ml/kg/tim	0,4 mg/kg/tim

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

b) Rekommenderas för lumbal epiduralblockad. Det rekommenderas att bolusdoserna för torakal epidural smärtlindring reduceras.

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

## Spädbarn och barn 1-12 år:

	<b>Koncentration</b>	<b>Volym</b>	<b>Dos</b>
	<b>mg/ml</b>	<b>ml/kg</b>	<b>mg/kg</b>
<b>AKUT SMÄRTLINDRING (peri- och postoperativt)</b>			
<b>Enstaka injektioner för perifer nervblockad</b> 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
<b>Kontinuerlig infusion för perifer nervblockad hos barn från 1 till 12 år.</b> Infusion upp till 72 timmar	2,0	0,1-0,3 ml/kg/tim	0,2-0,6 mg/kg/tim

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. Standardreferenslitteratur bör konsulteras avseende faktorer som påverkar de olika blockadteknikerna och avseende de individuella behoven hos olika slags patienter.

De föreslagna ropivakaindoserna för perifer blockad hos spädbarn och barn kan användas som riktlinjer för användning till barn utan allvarlig sjukdom. Mera konservativa doser och noggrann övervakning rekommenderas för barn med svår sjukdom.

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

Användning av ropivakainhydroklorid hos prematura barn har inte studerats.

### Administreringsätt

Perineural och epidural användning.

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

Ropivakainhydroklorid ska injiceras långsamt eller med ökande doser, med en hastighet på 25–50 mg/min, under noggrann övervakning av patientens vitala funktioner och kontinuerlig verbal kontakt med patienten. Om toxiska symtom uppkommer ska injektionen omedelbart avbrytas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra lokalanestetika av amidtyp, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Allmänna kontraindikationer relaterade till regionalanestesi, inklusive neuraxial anestesi, ska beaktas
- Intravenös regionalanestesi (Biers block)
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Hypovolemi

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Procedurer med regionalanestesi ska alltid utföras i utrymmen med anpassad utrustning och lämplig personal. Utrustning och läkemedel nödvändiga för övervakning och återupplivning ska finnas i närheten.

Inför stora nervblockader bör patienten vara i ett gott allmäntillstånd och en intravenös kateter ska sättas inför ingreppet.

Den ansvariga läkaren bör vidta lämpliga åtgärder för att förhindra intravaskulära injektioner (se avsnitt 4.2) och ha kunskaper om diagnos och behandling av biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer (se avsnitt 4.8 och 4.9). En sådan komplikation är oavsiktlig subaraknoidal injektion, som kan leda till en hög spinal blockad 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

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering bör övervägas eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva. Sällsynta rapporter har inkommit om hjärtstillestånd vid användande av ropivakainhydroklorid vid epiduralanestesi eller perifer nervblockad. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering till äldre och patienter med 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.

##### Hypovolemi

Patienter med hypovolemi, oavsett orsak, kan utveckla plötslig svår hypotension under epiduralanestesi, oavsett vilket lokalanestetika som används.

##### Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd

Patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd, på grund av åldrande eller andra bidragande orsaker som partiell eller fullständig AV-block, avancerad leversjukdom eller svårt nedsatt njurfunktion, kräver speciell uppmärksamhet. Dock är regionalanestesi ofta indicerat hos dessa patienter.

##### Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Ropivakain metaboliseras i levern och bör därför användas med försiktighet till patienter med svår leversjukdom. Upprepade doser kan behöva reduceras på grund av fördröjd eliminering. Vid nedsatt njurfunktion är det vanligtvis inte nödvändigt att reducera dosen vid engångsdoser eller vid korttidsbehandling. Acidosis och låga plasmaproteinnivåer, som ofta förekommer hos patienter med kronisk njursvikt, kan öka risken för systemisk toxicitet.

##### Akut porfyri

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

### Kondrolyt

Det har efter marknadsintroduktion inkommit rapporter om kondrolyt hos patienter som postoperativt har fått lokalanestetika genom kontinuerlig intraartikulär infusion. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolyt har involverat skulderleden. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning. Kontinuerlig intraartikulär infusion av Ropivacaine B. Braun 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska undvikas, eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

### Långvarig tillförsel

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

### Varningar och försiktighetsåtgärder gällande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag om 2 gram natrium för vuxna.

### Pediatrik population

Särskild uppmärksamhet kan krävas vid behandling av nyfödda på grund av omognad hos vissa organ och funktioner. De stora variationerna i plasmakoncentrationer av ropivakain som setts i kliniska prövningar hos nyfödda indikerar att det kan finnas en förhöjd risk för systemisk toxicitet i denna åldersgrupp, speciellt vid kontinuerlig epidural infusion. De rekommenderade doserna till nyfödda är baserade på begränsade kliniska data. När ropivakain används i denna åldersgrupp krävs regelbunden övervakning av tecken på systemisk toxicitet (till exempel genom tecken på CNS-toxicitet, EKG, SpO<sub>2</sub>) och lokal neurotoxicitet (till exempel förlängd återhämtning). Övervakningen ska fortsätta efter avslutad infusion, på grund av långsam elimination hos nyfödda.

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

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

Ropivakainhydroklorid ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, som lidokain och mexiletin, då de systemtoxiska effekterna är additiva. Samtidig användning av ropivakainhydroklorid och allmänanestetika eller opioider kan orsaka potentiering av läkemedlens (bi-)effekter. Specifika interaktionsstudier med ropivakain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 1A2 är involverat i bildandet av huvudmetaboliten 3-hydroxiropivakain. Plasmaclearance av ropivakain minskar med upp till 77 % *in vivo* vid samtidig administrering av fluvoxamin, en selektiv och potent hämmare av CYP1A2. Långvarig tillförsel av ropivakain bör undvikas hos patienter som behandlas med starka CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och enoxacin, eftersom dessa kan interagera med ropivakainhydroklorid (se avsnitt 4.4).

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Bortsett från epidural administrering inom obstetrik saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

Det finns otillräcklig information angående utsöndring av ropivakain i modersmjölk.

### Fertilitet

Inga tillgängliga kliniska data.

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

Inga studier har utförts avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beroende på dosen kan lokalanestetika ha en mindre effekt på mental funktion och koordinationsförmåga även utan uppenbar CNS-toxicitet, och kan tillfälligt påverka rörelseförmåga och reaktionsförmåga.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för ropivakainhydroklorid liknar den för andra långverkande lokalanestetika av amidtyp.

Biverkningar ska särskiljas från de fysiologiska effekterna av nervblockaden, t.ex. hypotension och bradykardi under spinal/epiduralblockad.

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

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

### Biverkningstabell

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### Organsystem

#### *Immunsystemet*

#### *Sällsynta*

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

#### *Psykiska störningar*

#### *Mindre vanliga*

Oro

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

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

### **Klassrelaterade biverkningar**

#### *Neurologiska komplikationer*

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

#### *Total spinal blockad*

Total spinal blockad kan inträffa om en epidural dos av misstag administreras intratekalt.

## **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 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).

## **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

#### *Akut systemisk toxicitet*

Systemiska toxiska reaktioner involverar primärt det centrala nervsystemet (CNS) och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av höga koncentrationer av lokalanestetika i blodet, som kan uppkomma vid (oavsiktlig) intravaskulär injektion, överdosering eller exceptionellt snabb absorption från rikt vaskulariserade områden (se 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. Oavsiktliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbar (inom sekunder till några minuter) systemisk toxicitet. Vid överdosering kan det dröja en till två timmar innan högsta plasmakoncentration nås, beroende på injektionsstället, och tecken på toxicitet kan därför dröja.

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

#### *Centrala nervsystemet*

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av stigande svårighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis 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 en underliggande neurologisk sjukdom. Medvetslöshet och grand mal-kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppstår snabbt under kramperna beroende på en ökad muskelaktivitet och försämrad andning. I svåra fall kan andningsstillestånd inträffa. Respiratorisk och metabol acidosis förstärker och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikumets distribution bort från centrala nervsystemet och på dess metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan ske snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

#### *Kardiovaskulär toxicitet*

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

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

### *Behandling*

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

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas och CNS-symtom (kramper, CNS-depression) omedelbart behandlas med lämpligt luftvägs-/andningsstöd och administrering av krampösande medel.

Om cirkulationsstillestånd uppstår ska hjärt-lungräddning omedelbart påbörjas. Viktigt är att upprätthålla god syrsättning, andning och cirkulation samt att behandla acidosis.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Ropivakain är ett långtidsverkande lokalanestetikum av amidtyp med både anestetisk och analgetisk effekt. Vid höga doser ger 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). För detaljer om tillslag och effektduration av ropivakain, se avsnitt 4.2.

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

#### Absorption

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

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

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



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

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

### Distribution

Ropivakain har ett genomsnittligt totalt plasmaclearance på 440 ml/min och ett renalt clearance på 1 ml/min. Distributionsvolym är vid steady state 47 liter och terminal halveringstid är 1,8 timmar efter intravenös administrering. Ropivakain har en medelhög hepatisk extraktionskvot på ca 0,4. Det är huvudsakligen bundet till surt alfa1-glykoprotein (AAG) i plasma och har en fri fraktion på ca 6 %.

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

### Metabolism och eliminering

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

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

Nedsatt njurfunktion har liten eller ingen påverkan på farmakokinetiken för ropivakain. Renalt clearance för PPX har signifikant korrelation med kreatininclearance. Avsaknad av korrelation mellan total exponering (uttryckt som AUC) och kreatininclearance tyder på att total clearance för PPX utöver renal eliminering även inkluderar icke-renal eliminering. Vissa patienter med nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökad exponering för PPX som ett resultat av ett lågt icke-renalt clearance. Eftersom CNS-toxiciteten är lägre för PPX jämfört med ropivakain anses de kliniska konsekvenserna av detta vara försumbara vid korttidsbehandling. Patienter med terminal njursjukdom som genomgår dialys har inte studerats.

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

### Äldre

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

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för ropivakain har studerats i en poolad farmakokinetisk populationsanalys av studier där 192 barn, 0-12 år, ingick. Clearance av obundet ropivakain och PPX samt distributionsvolym för obundet ropivakain beror både på kroppsvikt och ålder fram till att leverfunktionen mognat, varefter det främst beror på kroppsvikten. I takt med att leverfunktionen mognar ökar clearance för obundet ropivakain till 3 års ålder och för PPX till 1 års ålder. På samma sätt påverkas distributionsvolymen av obundet ropivakain av levermognaden, och stabiliseras vid 2 års ålder. Distributionsvolymen för obundet PPX beror enbart på kroppsvikten. Då PPX har en längre halveringstid och ett lägre clearance kan det ansamlas vid epidural infusion.

Clearance för obundet ropivakain ( $Cl_u$ ) når samma storleksordning som hos vuxna från ca 6 månaders ålder. Värdena för totalt clearance av ropivakain ( $Cl$ ) i tabellen nedan är de som inte påverkas av postoperativ ökning av AAG.

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

Åldersgrupp	Kroppsvikt <sup>a</sup> (kg)	$Cl_u$ <sup>b</sup> (l/tim/kg)	$V_u$ <sup>c</sup> (l/kg)	$Cl$ <sup>d</sup> (l/tim/kg)	$t_{1/2}$ <sup>e</sup> (tim)	$t_{1/2PPX}$ <sup>f</sup> (tim)
Nyfödda spädbarn	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

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

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

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

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

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

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

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

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

Åldersgrupp	Dos (mg/kg)	$Cu_{max}$ <sup>a</sup> (mg/l)	$t_{max}$ <sup>b</sup> (tim)	$Cu_{max}$ <sup>c</sup> (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)

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

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

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

Vid 6 månaders ålder nås brytpunkten för justering av den rekommenderade doseringshastigheten 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 spädbarn 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 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 PK-parametrarna 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 faktorer för kontinuerlig epidural infusion är 1,8 respektive 3,8.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad förpackning:

LDPE-ampuller: 30 månader  
LDPE-flaskor: 3 år

#### Öppnad förpackning:

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

#### Efter spädning eller blandning med tillsatser:

Kemisk och fysisk stabilitet har demonstrerats vid 30 dagar vid 30 °C, när produkten blandats med lösningar som nämns i avsnitt 6.6.

Av mikrobiologiska skäl bör öppnad produkt användas omedelbart om inte risken för mikrobiologisk kontamination iakttagits vid öppnandet.

Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -förhållanden användarens ansvar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

- LDPE-ampuller  
Innehåll: 10 ml och 20 ml  
Förpackningsstorlek: 20 ampuller.
- LDPE-flaskor  
Innehåll: 100 ml, 200 ml, 400 ml och 500 ml  
Förpackningsstorlekar: 1 och 10 flaskor

LDPE-ampullerna är specialdesignade för att passa Luer-lock och sprutor med Luer-fattning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning.

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

Ropivacaine B. Braun är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med följande aktiva substanser:

Ropivakainkoncentration 1–2 mg/ml	
Tillsats	Koncentration
Fentanylcitrat	1-10 mikrogram/ml
Morfinsulfat	20-100 mikrogram/ml
Sufentanilcitrat	0,4-4 mikrogram/ml

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Tyskland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27862

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 31.8.2013

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2019