

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske inneholder 2 mg ropivakainhydroklorid.

Hver 100 ml pose inneholder 200 mg ropivakainhydroklorid.

Hver 200 ml pose inneholder 400 mg ropivakainhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 100 ml pose inneholder 14,8 mmol (340 mg) natrium.

Hver 200 ml pose inneholder 29,6 mmol (680 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

pH: 4,0-6,0

Osmolalitet: 255-305 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning er indisert til behandling av akutte smerter:

- Til voksne og ungdom over 12 år for:
 - Kontinuerlig epidural infusjon eller intermitterende bolusdoser ved postoperative eller smerter i forbindelse med fødsler
 - Infiltrasjonsblokader
 - Kontinuerlig perifer nerveblokkade ved kontinuerlig infusjon eller intermitterende bolusinjeksjoner, f.eks. postoperativ smertelindring
- Til spedbarn fra 1 år og barn til og med 12 år (per- og postoperativt) for:
 - Enkel og kontinuerlig perifer nerveblokkade
- Til nyfødte, spedbarn og barn til og med 12 år (per- og postoperativt) for:
 - Kaudal epidural blokkade
 - Kontinuerlig epidural infusjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ropivacain Fresenius Kabi skal kun brukes av, eller under oppsyn av, klinikere med erfaring i regionalanestesi.

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år

Tabell 1 er veiledende for dosering ved vanlig brukte blokader. Den minste dose som er nødvendig for å oppnå effektiv blokade bør brukes. Legens erfaring og kjennskap til pasientens fysiske tilstand er viktig for å bestemme doseringen.

Tabell 1 Voksne og ungdom over 12 år

	Konsen- trasjon mg/ml	Volum ml	Dose mg	Anslagstid minutter	Varighet timer
AKUTT SMERTE- BEHANDLING					
Lumbal epidural administrasjon					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitterende injeksjon (”top-up”) (f.eks. smertebehandling ved fødsel)	2,0	10-15 (minimum intervall 30 minutter)	20-30		
Kontinuerlig infusjon f.eks. smertebehandling ved fødsel	2,0	6-10 ml/t	12-20 mg/t	n/a	n/a
Postoperativ smertelindring	2,0	6-14 ml/t	12-28 mg/t	n/a	n/a
Torakal epidural administrasjon					
Kontinuerlig infusjon (postoperativ smertelindring)	2,0	6-14 ml/t	12-28 mg/t	n/a	n/a
Infiltrasjonsblokade					
(f.eks. mindre nerveblokader og infiltrasjon)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Perifer nerveblokade (Femoral eller interskalen blokade)					
Kontinuerlig infusjon eller intermitterende injeksjon (f.eks. postoperativ smertelindring)	2,0	5-10 ml/t	10-20 mg/t	n/a	n/a

Dosene angitt i tabellen er de dosene som anses å være nødvendige for å oppnå en optimal blokade og bør betraktes som veiledende for bruk til voksne. Det forekommer individuelle variasjoner med hensyn til hvor lang tid det tar før virkningen starter og hvor lenge effekten varer. Tallene i kolonnen «Dose» angir antatt gjennomsnittlige doseringsområdet. Standard lærebøker bør konsulteres med hensyn til faktorer som påvirker de enkelte blokadeteknikkene og individuelle pasientbehov.

n/a = not applicable (ikke relevant)

Administrasjonsmåte

Det anbefales forsiktig aspirasjon før og under injeksjon for å unngå intravaskulær injeksjon. Når en større dose skal injiseres, anbefales en testdose på 3-5 ml lidokain med adrenalin. Utsiktet intravaskulær injeksjon kan medføre midlertidig pulsøkning og utsiktet intratekal injeksjon kan medføre symptomer på spinal blokkade.

Aspirasjon bør gjøres før og under injeksjon av hoveddosen, som settes langsomt eller trinnvis med hastighet 25-50 mg/minutt, under nøye observasjon av pasientens vitale funksjoner og under verbal kontakt. Ved symptomer på toksisitet må infusjonen avbrytes umiddelbart.

Ved langvarige blokkader, enten ved kontinuerlig infusjon eller ved gjentatte bolusdoser, må risikoen for å nå toksisk plasmakonsentrasjon eller for å forårsake lokal nerveskade vurderes.

Kumulative doser opptil 675 mg ropivakain til kirurgi og postoperativ analgesi gitt over 24 timer ble godt tolerert av voksne pasienter. Det samme var postoperativ kontinuerlig epidural infusjon med hastighet opptil 28 mg/t i 72 timer. Til et begrenset antall pasienter er det gitt høyere doser, opptil 800 mg/døgn, med relativt få bivirkninger.

Postoperativ smertebehandling: Hvis ikke blokkaden er gjort preoperativt induseres epiduralblokkade med Ropivacain Fresenius Kabi 7,5 mg/ml via epiduralkateter. Analgesien vedlikeholdes med Ropivacain Fresenius Kabi 2 mg/ml infusjon. En infusjonshastighet på 6-14 ml (12-28 mg) per time gir tilstrekkelig analgesi med kun svak og ikke-progressiv motorisk blokkade i de fleste tilfeller av moderat til alvorlig postoperativ smerte. Den maksimale varighet av epidural blokkade er 3 døgn. Analgesieffekten bør imidlertid overvåkes nøye, slik at kateteret kan fjernes så snart smertetilstanden tillater det. Med denne teknikken er det blitt observert signifikant reduksjon i behovet for opioider

I kliniske studier er det gitt epidural infusjon med ropivakain 2 mg/ml, alene eller sammen med fentanyl 1-4 mikrogram/ml, som postoperativ smertebehandling i inntil 72 timer. Kombinasjonen av ropivakain og fentanyl ga bedre smertelindring, men forårsaket opioide bivirkninger. Kombinasjonen av ropivakain og fentanyl er kun undersøkt med ropivakain 2 mg/ml.

Ved langvarig perifer nerveblokkade, enten som kontinuerlig infusjon eller ved gjentatte injeksjoner, må risikoen for å nå toksisk plasmakonsentrasjon eller for å fremkalle lokal nerveskade tas i betraktning. I kliniske studier ble det oppnådd femoralisblokkade med 300 mg ropivakain 7,5 mg/ml og interskalen blokkade med 225 mg ropivakain 7,5 mg/ml før kirurgi. Analgesi ble så opprettholdt med ropivakain 2 mg/ml. Infusjonshastigheter eller intermitterende injeksjoner på 10-20 mg/t i 48 timer ga adekvat analgesi og var godt tolerert.

Nedsatt nyrefunksjon

Vanligvis er det ikke behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved bruk av enkelt doser eller korttidsbehandling (se pkt 4.4. og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ropivakain metaboliseres i leveren og bør derfor brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig leversykdom. Ved gjentatte doser kan dosereduksjon være nødvendig pga forsinket eliminasjon (se pkt 4.4. og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Tabell 2 Epidural blokkade: Pediatriske pasienter 0 (nyfødte født til tiden) til og med 12 år

	Konsentrasjon mg/ml	Volum ml/kg	Dose mg/kg
--	--------------------------------	------------------------	-----------------------

	Konsentrasjon mg/ml	Volum ml/kg	Dose mg/kg
AKUTT SMERTEBEHANDLING (per- og postoperaivt)			
Enkel kaudal epidural blokada Blokade under T12, barn med kroppsvekt opptil 25 kg	2,0	1	2
Kontinuerlig epidural infusjon Barn med kroppsvekt inntil 25 kg			
0 - 6 måneder			
Bolusdose ^{a)}	2,0	0,5-1	1-2
Infusjon inntil 72 timer	2,0	0,1 ml/kg/time	0,2 mg/kg/time
6 - 12 måneder			
Bolus dose ^{a)}	2,0	0,5-1	1-2
Infusjon inntil 72 timer	2,0	0,2 ml/kg/time	0,4 mg/kg/time
1 - 12 år			
Bolus dose ^{b)}	2,0	1	2
Infusjon inntil 72 timer	2,0	0,2 ml/kg/time	0,4 mg/kg/time

Dosene i tabellen bør betraktes som veiledende for bruk til barn. Individuelle variasjoner forekommer. Hos barn med høy kroppsvekt er gradvis dosereduksjon ofte nødvendig, basert på idealkv. Volumet ved en enkelt kaudal epidural blokada og ved epidurale bolusdoser skal ikke overstige 25 ml hos noen pasient. Se standard lærebøker når det gjelder faktorer som påvirker de enkelte blokadeteknikkene og individuelle pasientbehov.

^{a)} De lavere angitte dosene anbefales for torakal epidural blokada, mens de høyere angitte dosene anbefales for lumbal eller kaudal epidural blokada.

^{b)} Anbefales ved lumbal epidural blokada. Det er normal praksis å redusere bolusdosen ved torakal epiduralanalgesi.

Bruk av ropivakain til premature barn er ikke dokumentert.

Tabell 3 Perifer nerveblokkade: Spedbarn og barn fra 1-12 år

	Konsentrasjon mg/ml	Volum ml/kg	Dose mg/kg
AKUTT SMERTEBEHANDLING (per- og postoperaivt)			
Enkel injeksjon til perifer nerveblokkade			
f.eks. ilioinguinal nerveblokkade, plexus brachialisblokkade, fascia iliaca compartment blokkade	2.0	0.5 - 0.75	1.0 - 1.5
Multiple blokkader	2.0	0.5 - 1.5	1.0 - 3.0
Kontiuerlig infusjon til perifer nerveblokkade til barn 1 til 12 år			
Infusjon inntil 72 timer	2.0	0.1 - 0.3 ml/kg/time	0.2 - 0.6 mg/kg/time

Dosene i tabellen skal betraktes som veiledende for bruk til pediatriske pasienter. Individuelle variasjoner forekommer. Til barn med høy kroppsvekt er en gradvis dosereduksjon ofte nødvendig, basert på ideelvekt. Standard lærebøker bør konsultes når det gjelder faktorer som påvirker de enkelte blokkadeteknikkene og individuelle pasientbehov.

Enkelt injeksjoner for perifer nerveblokkade (f.eks. ilioinguinal nerveblokkade, plexus brachialisblokkade, fascia iliaca compartment blokkade) skal ikke overstige 2,5 - 3,0 mg/kg.

Dosene for perifer blokkade til spedbarn og barn forutsetter at retningslinjer for bruk på barn følges og at det ikke foreligger alvorlig sykdom. Mer konservativ dosering og tett oppfølging anbefales til barn med alvorlig sykdommer.

Administrasjonsmåte

Det anbefales forsiktig aspirasjon før og under injeksjon for å unngå intravaskulær injeksjon. Pasientens vitale funksjoner må observeres nøye under injeksjon. Ved symptomer på toksisitet må infusjonen avbrytes umiddelbart.

En enkelt kaudal epidural injeksjon med ropivakain 2 mg/ml gir tilstrekkelig postoperativ analgesi under T12 hos de fleste pasienter ved bruk av en dose på 2 mg/kg og volum 1 ml/kg. Som anbefalt i standard lærebøker kan volumet ved kaudal epidural injeksjon justeres for å oppnå en annen distribusjon av sensor-blokkade. Hos barn over 4 år har doser inntil 3 mg/kg, med en konsentrasjon av ropivakain på 3 mg/ml, vært undersøkt. Ved denne konsentrasjonen er det imidlertid høyere forekomst av motorisk blokkade.

Fraksjonering av den beregnede dose lokalanestetikum anbefales, uansett administrasjonsvei.

Dersom injeksjon av ropivakain anbefales, kan Ropivacain Fresenius Kabi oppløsning til injeksjon brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for ropivakain eller for andre lokalanestetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Vanlige kontraindikasjoner relatert til epiduralanestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes, må tas i betraktning
- Intravenøs regional anestesi
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Hypovolemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regional anestesi skal alltid utføres i godt utstyrte lokaler og av kvalifisert personell. Utstyr og medikamenter til overvåkning og livreddende behandling skal være umiddelbart tilgjengelig.

Ved omfattende blokader bør pasienten være i optimal tilstand og det bør settes inn en intravenøs kanyle før blokaden settes i gang.

Den ansvarlige legen må ta nødvendige forholdsregler for å unngå intravaskulær injeksjon (se pkt 4.2), ha relevant erfaring og være kjent med diagnostikk og behandling av bivirkninger, systemisk toksisitet og andre komplikasjoner (se pkt. 4.8 og 4.9), f.eks. utilsiktet subaraknoidal injeksjon, som kan føre til høy spinalanestesi med apné og hypotensjon. Kramper sees oftest etter plexus brachialis-blokade og epidural blokade. Dette skyldes sannsynligvis utilsiktet intravaskulær injeksjon eller rask absorpsjon fra injeksjonsstedet.

Injeksjon skal ikke settes i områder med inflammasjon.

Kardiovaskulære effekter

Epidural og intratekal anestesi kan føre til hypotensjon og bradykardi. Hypotensjon bør behandles raskt med vasopressor intravenøst og med tilstrekkelig vaskulær volumterapi.

Pasienter behandlet med antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) må overvåkes nøye, eventuelt med EKG, da virkningen på hjertet kan være additiv (se pkt. 4.5).

Det er rapportert sjeldne tilfeller av hjertestans ved bruk av ropivakain til epiduralanestesi og perifere nerveblokader, spesielt etter utilsiktet intravaskulær administrasjon hos eldre pasienter og hos hjertesyrke pasienter. Gjenopplivning kan være vanskelig. Ved hjertestans kan det trenge forlenget gjenopplivning for å øke sjansen for overlevelse.

Blokader i hode og hals

Noen lokalanestesiprosedyrer, som injeksjoner i hode- og nakke-regionen, kan ha høyere risiko for alvorlige bivirkninger, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes.

Større perifere nerveblokader

Større perifere nerveblokader kan innebære administrering av store volumer lokalanestetikum i vev med høy grad av vaskularisering, ofte i nærheten av store årer hvor det er økt risiko for intravaskulær injeksjon og/eller hurtig systemisk absorpsjon, som kan føre til høye plasmakonsentrasjoner.

Overfølsomhet

Det må tas hensyn til mulig kryssoverfølsomhet med andre lokalanestetika av amidtypen (se pkt. 4.3).

Hypovolemi

Pasienter med hypovolemi, uansett årsak, kan utvikle plutselig og alvorlig hypotensjon under epiduralanestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes (se pkt. 4.3).

Pasienter med dårlig allmenntilstand

Pasienter med dårlig allmenntilstand på grunn av høy alder eller andre kompliserende faktorer, f.eks. partiell eller komplett hjerteblokk, fremskreden leversykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, krever spesiell oppmerksomhet selv om regional anestesi ofte er indisert til disse pasientene

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ropivakain metaboliseres i leveren og må derfor brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig leversykdom. Ved gjentatt dosering kan det bli nødvendig med dosereduksjon på grunn av forsinket eliminasjon.

Vanligvis er det ikke behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved bruk av enkeltdose eller korttidsbehandling. Acidose og redusert nivå av plasmaproteiner, som ofte sees hos pasienter med kronisk nyresvikt, kan øke risikoen for systemisk toksisitet.

Akutt porfyri

Ropivacain Fresenius Kabi infusjonsvæske er muligens porfyrinogent og skal kun forskrives til pasienter med akutt porfyri når annen sikker behandling ikke er mulig. Nødvendige forholdsregler må tas overfor sårbare pasienter, se standard lærebøker eller konsultér spesialist på området.

Kondrolyse

Etter markedsføring er det rapportert om kondrolyse hos pasienter som har fått postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalanestesi, inkludert ropivakain. De fleste rapporterte tilfeller av kondrolyse har involvert skulderleddet. Intraartikulær kontinuerlig infusjon er ikke en godkjent indikasjon for ropivakain. Intraartikulær kontinuerlig infusjon med Ropivacaine Fresenius Kabi bør unngås, da effekt og sikkerhet ikke er fastslått.

Hjelpestoffer med kjent virkning/effekt

Legemidlet inneholder 3,4 mg natrium per ml, tilsvarende 0,17 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium til en voksen

Langtidsbruk

Bruk av ropivakain over en lengre periode bør unngås til pasienter som samtidig behandles med sterke CYP1A2-inhibitorer, som fluvoxamin og enoxacin (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Nyfødte kan trenge særskilt oppfølging på grunn av umodne metabolske prosesser. De store variasjonene i plasmakonsentrasjon av ropivakain som er sett i kliniske studier med nyfødte, indikerer økt risiko for systemisk toksisitet i denne aldersgruppen, spesielt ved kontinuerlig epidural infusjon. Anbefalte doser til nyfødte bygger på begrensede kliniske data. Når ropivakain brukes i denne pasientgruppen, er tett oppfølging påkrevet mht. systemisk toksisitet (f.eks. tegn på CNS-toksisitet, ECG, SpO₂) og lokal nevrotoksisitet (f.eks. forlenget rekonvalesens). På grunn av langsom eliminasjon hos nyfødte må overvåkingen fortsette en tid etter avsluttet infusjon.

- Sikkerheten og effekten av ropivakain 2 mg/ml til infiltrasjonsblokkade til barn til og med 12 år er ikke dokumentert.
- Sikkerheten og effekten av ropivakain 2 mg/ml til perifer nerveblokkade er ikke dokumentert til spedbarn under 1 år.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ropivacain Fresenius Kabi bør brukes med forsiktighet til pasienter som får andre lokalanestetika eller legemidler med strukturell likhet med lokalanestetika av amidtypen, f.eks. visse antiarytmika som lidokain og mexiletin, da systemiske toksiske effekter er additive. Ved samtidig bruk av Ropivacain

Fresenius Kabi og midler for generell anestesi eller opioider kan de enkelte legemidlers (bi)virkninger forsterkes. Spesifikke interaksjonstudier med ropivakain og antiarytmika av klasse III (f.eks. amiodaron) er ikke gjennomført, men forsiktighet anbefales (se også pkt. 4.4).

Cytokrom P450 (CYP) 1A2 er involvert i dannelsen av hovedmetabolitten 3-hydroxy-ropivakain.

In vivo plasmaclearance av ropivakain ble redusert med opptil 77 % ved samtidig bruk av fluvoxamin, en selektiv og potent CYP1A2-hemmer. Potente hemmere av CYP1A2 som fluvoxamin og enoxacin gitt samtidig ved langvarig administrasjon av Ropivacain Fresenius Kabi kan derfor gi interaksjon med Ropivacain Fresenius Kabi. Langtidsbehandling med ropivakain bør derfor unngås hos pasienter som samtidig behandles med potente CYP1A2-hemmere, se også pkt. 4.4.

In vivo plasmaclearance av ropivakain ble redusert med 15 % ved samtidig bruk av ketoconazol, en selektiv og potent inhibitor av CYP3A4. Hemningen av dette isoenzymet har imidlertid sannsynligvis ingen klinisk relevans.

Ropivakain er en kompetitiv hemmer av CYP2D6 *in vitro*, men ser ikke ut til å hemme dette isoenzymet ved plasmakonsentrasjoner som nås ved klinisk bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Med unntak av epidural til obstetrisk bruk, finnes det ikke relevante data om bruk av ropivakain ved graviditet hos mennesker. Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelig virkninger i forbindelse med graviditet, på embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Det finnes ikke tilgjengelige data om utskillelsen av ropivakain i morsmelk hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Avhengig av dosering kan lokalanestetika ha en svak effekt på mental funksjon og koordinering, selv uten åpenbar CNS-toksisitet, og motorikk og våkenhet kan påvirkes midlertidig.

4.8 Bivirkninger

Generelt

Bivirkningsprofilen for Ropivacain Fresenius Kabi likner den for andre langtidsvirkende lokalanestetika av amidtypen. Bivirkninger må sees adskilt fra de fysiologiske effektene av selve nerveblokaden, f.eks. hypotensjon og bradykardi under spinal/epiduralanestesi, og bivirkninger forårsaket direkte av selve nålestikket (f.eks., spinalt hematoma, postdural punkturhodepine, meningitt og epidural abscess).

De vanligste rapporterte bivirkningene, kvalme og hypotensjon, forekommer svært ofte under anestesi og kirurgi generelt. Det er ikke mulig å skille virkningene som opptrer på grunn av den kliniske situasjonen fra dem som forårsakes av legemidlet eller blokaden.

Andelen pasienter som kan forventes å få bivirkninger, varierer med administrasjonsveien som brukes. Systemiske og lokale bivirkninger av ropivakainskyldes vanligvis for høy dose, rask absorpsjon eller utilsiktet intravaskulær injeksjon.

Tabell 4 Tabell over bivirkninger

Frekvensene brukt i tabell 4 i pkt. 4.8 er: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, angionevrotisk ødem og urtikaria)
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesier, svimmelhet, hodepine
	Mindre vanlige	Symptomer på CNS-toksisitet (kramper, grand mal kramper, anfall, ørhet, circumorale parestesier, nummenhet i tungen, hyperakusi, tinnitus, synsforstyrrelser, dysartri, muskelrykninger, tremor)*, Hypestesi
	Ikke kjent	Dyskinesi, Horner's syndrom
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi, takykardi
	Sjeldne	Hjertestans, hjertearytmier
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon ^a
	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast ^b
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Temperaturøkning, stivhet, frysninger
	Mindre vanlige	Hypotermi

^a Hypotensjon sees sjeldnere hos barn ($>1/100$ til $<1/10$)

^b Oppkast sees oftere hos barn ($>1/10$)

* Disse symptomene opptrer oftest på grunn av utilsiktet intravaskulær injeksjon, overdose eller rask absorpsjon, se pkt. 4.9.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nevrologiske komplikasjoner

Nevropati og ryggmargsdysfunksjon (f.eks. arteria spinalis anterior-syndrom, araknoiditt, cauda equina-syndrom), som i sjeldne tilfeller kan føre til permanent følgesykdom (sekvele), er sett i forbindelse med regionalanestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som ble brukt.

Etter epidural administrering kan kranial spredning av lokalanestetika, spesielt hos gravide kvinner, av og til resultere i Horner's syndrom, som kjennetegnes av miose, ptose og anhidrose. Spontan bedring skjer ved seponering av behandlingen.

Total spinalblokkade

Total spinalblokkade kan forekomme dersom en epidural dose utilsiktet settes intratekalt.

Akutt systemisk toksisitet

Systemiske toksiske reaksjoner omfatter hovedsakelig sentralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system (CVS). Slike reaksjoner forårsakes av høy serumkonsentrasjon av et lokalanestetikum, noe som kan forekomme ved utilsiktet intravaskulær injeksjon, overdose eller uvanlig rask absorpsjon fra rikt vaskulariserte områder, se også pkt. 4.4. CNS-reaksjoner er like for alle lokalanestetika av amidtypen, mens kardiake reaksjoner avhenger mer av legemiddelstoffet, både kvantitativt og kvalitativt.

Sentralnervesystemtoksisitet

Sentralnervesystemtoksisitet er en gradvis respons med symptomer av økende alvorlighetsgrad. Initialt sees symptomer som syns- eller hørselstørrelser, perioral følelsesløshet, svimmelhet, ørhet, prikkende følelse og parestesier. Dysartri, muskulær rigiditet og muskelrykninger er mer alvorlige tegn og kan inntre før generelle kramper. Disse tegnene må ikke forveksles med nevrologisk atferd. Det kan forekomme bevisstløshet og grand mal kramper med varighet fra få sekunder til flere minutter. Hypoksi og hyperkapni oppstår raskt ved kramper på grunn av økt muskelaktivitet, sammen med endringer i respirasjonen. I alvorlige tilfeller kan det oppstå apné. Økende respiratorisk og metabolsk acidose forsterker den toksiske effekten av lokalanestetika.

Ved redistribusjon av den aktive substansen fra sentralnervesystemet og påfølgende metabolisme og utskillelse går symptomene tilbake. Bedringen kan inntreffe raskt med mindre det er gitt store doser av legemidlet.

Kardiovaskulær toksisitet

Kardiovaskulær toksisitet indikerer en mer alvorlig situasjon. Hypotensjon, bradykardi, arytmi og til og med hjerrestans kan oppstå ved høy systemisk konsentrasjon av lokalanestetika. Hos frivillige forsøkspersoner førte intravenøs infusjon med ropivakain til tegn på nedsatt konduktivitet og kontraktilitet.

Symptomer på toksisitet i sentralnervesystemet oppstår som oftest før kardiovaskulære toksiske effekter, med mindre pasienten får generell anestesi eller er kraftig sedert med legemidler som benzodiazepiner eller barbiturater.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes å være den samme som hos voksne, med unntak av hypotensjon som sees sjeldnere hos barn ($>1/100$ til $<1/10$) og oppkast som sees oftere ($>1/10$).

Hos barn kan det være vanskelig å oppdage tidlige tegn på toksisitet av lokalanestetika, fordi de kan ha vanskeligheter med å uttrykke seg verbalt, se også pkt. 4.4.

Behandling av akutt systemisk toksisitet

Se pkt. 4.9.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Utsiktet intravaskulær injeksjon av lokalanestetika kan gi umiddelbare (i løpet av sekunder til få minutter) systemiske toksiske reaksjoner. Ved overdosering kan det ta 1-2 timer før maksimal plasmakonsentrasjon nås, avhengig av injeksjonsstedet, og tegn på toksisitet kan derfor oppstå sent (se pkt. 4.8).

Behandling

Ved tegn på akutt systemisk toksisitet, må infusjon av lokalanestetikum avbrytes umiddelbart og CNS-symptomer (kramper, CNS-depresjon) umiddelbart behandles med ventilasjonsstøtte og antikonvulsiva.

Ved sirkulasjonsstans må hjerte-lungeredning iverksettes umiddelbart. Optimal oksygentilførsel, ventilasjon og sirkulatorisk støtte samt behandling av acidose er av avgjørende betydning.

Ved kardiovaskulær depresjon (hypotensjon, bradykardi) må behandling med intravenøs væske, vasopressor og/eller inotrope midler vurderes. Dosering til barn bestemmes ut fra alder og kroppsvekt.

Ved hjerrestans kan det være nødvendig med forlenget gjenopplivningsforsøk for å oppnå et positivt resultat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalanestetika av amidtype, ATC-kode: N01BB09

Ropivakain er et langtidsvirkende lokalanestetikum av amidtypen med både anestetisk og analgetisk virkning. Ved høye doser ropivakain oppnås operasjonsanestesi, ved lavere doser sensorisk blokkade med begrenset og ikke-progressiv motorisk blokkade.

Virkningsmekanismen er en reversibel reduksjon i nervefibrenes membranpermeabilitet for natriumioner. Dette fører til nedsatt depolariseringshastighet og økt eksitasjonsterskel, som resulterer i lokal blokkering av nerveimpulser.

Ropivakain mest karakteristiske egenskap er lang virketid. Anslagstid og varighet av den lokalanestetiske effekten avhenger av administrasjonssted og dose, men påvirkes ikke av tilsatt vasokonstriktor (f.eks. adrenalin (epinefrin)). For detaljer vedrørende anslags- og virkningstid for Ropivacain Fresenius Kabi, se pkt. 4.2 (Tabell 1).

Friske frivillige som fikk intravenøs infusjon, tolererte ropivakain godt i lave doser og fikk CNS-symptomer som forventet ved høyeste tolererte dose. Klinisk erfaring med ropivakain tyder på høy sikkerhetsmargin ved riktig bruk i anbefalte doser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Ropivakain har et kiralt senter og er tilgjengelig som ren S(-)-enantiomer. Det er meget fettoppløslig. Alle metabolitter har lokalanestetisk effekt, men er langt mindre potente og har kortere virkningstid enn ropivakain.

Det er ikke påvist *in vivo* racemisering av ropivakain.

Plasmakonsentrasjonen av ropivakain avhenger av dose, administrasjonsvei og vaskulariseringen på injeksjonsstedet. Ropivakain følger lineær farmakokinetikk, og $C_{\max}$ er proporsjonal med dosen.

Ropivakain absorberes fullstendig og bifasisk fra epiduralrommet med halveringstid for de to fasene på 14 minutter og 4 timer hos voksne. Den langsomme absorpsjonen er den hastighetsbestemmende faktor for eliminasjon av ropivakain. Dette forklarer hvorfor eliminasjonshalveringstiden er lengre etter epidural enn etter intravenøs tilførsel. Ropivakain absorberes bifasisk fra det kaudale epiduralrommet også hos pediatriske pasienter.

Ropivakain har gjennomsnittlig total plasmaclearance på ca 440 ml/minutt, renal clearance på 1 ml/minutt, distribusjonsvolum ved steady state på 47 liter og terminal halveringstid på 1,8 timer etter intravenøs tilførsel. Ropivakain har en intermediær hepatisk utskillelsesratio på ca. 0,4. Det bindes hovedsakelig til α 1-sure-glykoproteiner i plasma med en ubundet fraksjon på ca 6 %.

Det er observert en økning i total plasmakonsentrasjon ved kontinuerlig epidural og interskalen infusjon, relatert til en postoperativ økning i α 1-surt glykoprotein. Variasjoner i ikke-bundet, dvs. farmakologisk aktiv, konsentrasjon er langt mindre enn i den totale plasmakonsentrasjonen.

Ettersom ropivakain har en intermediær til lav hepatisk utskillelsesratio, vil eliminasjonshastigheten avhenge av den ubundne plasmakonsentrasjonen. Slik det er vist i studier av barn og voksne, vil en postoperativ økning i AAG redusere den ubundne fraksjonen på grunn av økt proteinbinding, noe som vil redusere total clearance og resultere i økt total plasmakonsentrasjon. Clearance av fritt ropivakain forblir uendret, noe som vises ved stabil ubundet konsentrasjon ved postoperativ infusjon. Det er den ubundne plasmakonsentrasjonen som relateres til systemiske farmakodynamiske effekter og toksisitet.

Ropivakain passerer placenta og likevekt for den ubundne fraksjonen oppnås raskt. Graden av plasmaproteinbinding hos fosteret er mindre enn hos moren. Dette gir lavere total plasmakonsentrasjon hos fosteret enn hos moren.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ropivakainhydroklorid blir i stor grad metabolisert, hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering. Totalt 86 % av dosen utskilles i urin etter intravenøs tilførsel, herav bare ca. 1 % som uforandret legemiddel. Hovedmetabolitten er 3-hydroksyropivakain, hvorav 37 % utskilles i urin, størstedelen konjugert. Urinutskillelsen av 4-hydroksyropivakain, den N-dealkylerte metabolitten (PPX) og den 4-hydroksy-dealkylerte metabolitten utgjør 1- 3 %. Konsentrasjonen av konjugert og ukonjugert 3-hydroksyropivakain i plasma er knapt påviselige.

Et tilsvarende metabolittmønster er funnet hos pediatriske pasienter over 1 år sammenlignet med voksne.

Nedsatt nyrefunksjon har liten eller ingen innvirkning på farmakokinetikken for ropivakain. Renal clearance av PPX er signifikant korrelert med kreatininclearance. Mangel på korrelasjon mellom total

eksponering, uttrykt som AUC, og kreatininclearance indikerer at total clearance av PPX omfatter en ikke-renal eliminasjon i tillegg til nyreutskillelse. Noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan utvise en økt eksponering av PPX som følge av lav ikke-renal clearance. På grunn av den reduserte CNS-toksisiteten til PPX sammenlignet med ropivakain, anses de kliniske konsekvensene å være ubetydelige ved korttidsbehandling. Pasienter med nyresykdom i sluttstadiet, som gjennomgår dialyse, er ikke undersøkt.

Pediatrik populasjon

Farmaokinetikken for ropivakain hos barn ble beskrevet ved en samlet analyse av data fra flere studier som totalt omfattet 192 barn i alderen 0-12 år. Clearance for fritt ropivakain og PPX samt distribusjonsvolumet for fritt ropivakain avhenger av både kroppsvekt og alder inntil leverfunksjonen er fullt utviklet, deretter er de hovedsakelig avhengig av kroppsvekt. Modningen av clearance for fritt ropivakain synes å være fullstendig ved 3 års alder, clearance for PPX ved 1 års alder og distribusjonsvolumet for fritt ropivakain ved 2 års alder. Distribusjonsvolumet for fritt PPX avhenger kun av kroppsvekt. Ettersom PPX har lengre halveringstid og lavere clearance, kan denne metabolitten akkumuleres under epidural infusjon.

Clearance for fritt ropivakain (Cl_u) har nådd verdier som hos voksne ved ca. 6 måneders alder. Verdiene for total clearance av ropivakain (Cl) som angis i Tabell 5 nedenfor, er ikke påvirket av den postoperative økningen i AAG.

Tabell 5 Estimer av farmakokinetiske parametre hos barn utfra analyse av data fra flere studier

Alder	Vekt ^a kg	Cl_u^b l/time/kg	V_u^c l/kg	Cl^d l/time/kg	$t_{1/2}^e$ timer	$t_{1/2PPX}^f$ timer
Nyfødt	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 måned	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 måneder	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 år	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 år	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 år	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Median kroppsvekt for de ulike aldersgrupper, basert på WHOs database.

^b Clearance for fritt ropivakain

^c Distribusjonsvolum for fritt ropivakain

^d Total clearance for ropivakain

^e Terminal halveringstid for ropivakain

^f Terminal halveringstid for PPX

Simulert gjennomsnittlig høyeste plasmakonsentrasjon av fritt ropivakain (Cu_{max}) etter éngangs kaudal blokkade tenderte til å ligge noe høyere hos nyfødte og tiden til Cu_{max} (t_{max}) gikk noe ned med økende alder (Tabell 6). Simulert gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av fritt ropivakain ved slutten av 72 timer kontinuerlig epidural infusjon i anbefalt dosering viste også høyere nivåer hos nyfødte sammenliknet med spedbarn og barn (se også pkt. 4.4).

Tabell 6 Simulert gjennomsnittlig og observert fritt Cu_{max} etter éngangs kaudal blokkade

Aldersgruppe	Dose (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (timer)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 måned	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 måneder	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)

6-12 måneder	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 år	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Maksimal plasmakonsentrasjon av fritt ropivakain

^b Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av fritt ropivakain

^c Observerte og dosejusterte maksimale plasmakonsentrasjoner av fritt ropivakain

Ved 6 måneders alder, som er knekkpunktet for endring i anbefalt infusjonshastighet ved kontinuerlig epidural infusjon, har clearance for fritt ropivakain nådd 34 % og for fritt PPX 71 % av moden verdi. Systemisk eksponering er høyere hos nyfødte og også noe høyere hos barn mellom 1-6 måneder sammenlignet med større barn. Det skyldes at modningen av leverfunksjonen ikke er fullstendig. Dette kompenseres delvis med anbefalingen om 50 % lavere infusjonshastighet ved kontinuerlig infusjon til spedbarn under 6 måneders alder.

Simuleringer av sammenlagte plasmakonsentrasjoner av fritt ropivakain og PPX, basert på PK-parametre og variasjon i populasjonsanalysen indikerer at for éngangs kaudal blokade må anbefalt dose økes med en faktor på 2,7 i den yngste gruppen og med en faktor på 7,4 i aldersgruppen 1-10 år for at den øvre forutbestemte 90 % konfidensintervallgrensen når terskelen for systemisk toksisitet. Tilsvarende faktorer for kontinuerlig epidural infusjon er henholdsvis 1,8 og 3,8.

Simuleringer av sammenlagte plasmakonsentrasjoner av ubundet ropivakain og PPX, basert på farmakokinetiske parametre og variasjon i populasjonsanalysen, indikerer at for barn i alderen 1 til 12 år som får 3 mg/kg enkel perifer (ilioinguinal) nerveblokkade, er median ubundet peakkonsentrasjon oppnådd etter 0,8 timer 0,0347 mg/l, en tiendedel av toksisitetsterskelen (0,34 mg/l). Det øvre konfidensintervallet på 90 % for maksimal ubundet plasmakonsentrasjon er 0,074 mg/l, en femtedel av toksisitetsterskelen. Tilsvarende er median ubundet peakkonsentrasjon 0,053 mg/l ved forutgående 3 mg/kg enkel perifer nerveblokkade etterfulgt av kontinuerlig perifer blokade (0,6 mg ropivakain/kg i 72 timer). Det øvre konfidensintervallet på 90 % for maksimal ubundet plasmakonsentrasjon er 0,088 mg/l, en fjerdedel av toksisitetsterskelen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunnlag av konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved éngangs og gjentatt dosering ble ingen spesiell fare for mennesker identifisert mht. reproduksjonstoksitet, mutagenisitet eller lokal toksisitet, annet enn det som kan forventes ut fra den farmakodynamiske effekten av høye doser ropivakain (f.eks. CNS symptomer, herunder kramper og kardiotoxiskitet).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Undersøkelser vedrørende uforlikelighet med andre oppløsninger enn de nevnt under pkt. 6.6. har ikke vært undersøkt.

I alkaliske oppløsninger kan det oppstå utfelling, da ropivakain er tungt oppløselig ved pH > 6.0.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før åpning

2 år

Holdbarhet etter åpning

Skal brukes umiddelbart.

For holdbarhet av blandinger, se pkt. 6.6.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

For oppbevaringsbetingelser etter blanding, se pkt. 6.6.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml gjennomsiktig polyolefinpose med ytterpose.

200 ml gjennomsiktig polyolefinpose med ytterpose.

Pakningsstørrelser:

1 pose i ytterpose av plast

5 poser i ytterposer av plast

10 poser i ytterposer av plast

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

Ropivacain Fresenius Kabi er beregnet kun til engangsbruk. Eventuelle rester kasseres.

Legemidlet bør undersøkes visuelt før bruk. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar og fri for partikler, og hvis emballasjen er uskadet.

Den intakte beholderen skal ikke autoklaveres på nytt. En pose pakket i ytterpose skal brukes hvis det ønskes en steril ytterside.

Ropivacain Fresenius Kabi infusjonsvæske i infusionsposer av plast er kjemisk og fysisk compatible med følgende legemidler:

Konsentrasjon af Ropivacain Fresenius Kabi: 1-2 mg/ml	
Additiv	Konsentrasjon*
Fentanylisitat	1,0 - 10,0 mikrogram/ml
Sufentanilsitat	0,4 - 4,0 mikrogram/ml
Morfinsulfat	20,0 - 100,0 mikrogram/ml
Klonidinhydroklorid	5,0 - 50,0 mikrogram/ml

* De angitte konsentrasjonsintervallene i tabellen er større enn de som normalt anvendes i klinisk praksis. Epidurale infusjoner af Ropivacain Fresenius Kabi/sufentanilsitrat, Ropivacain Fresenius Kabi/morfinsulfat og Ropivacain Fresenius Kabi/klonidinhydrochlorid er ikke undersøkt i kliniske studier.

Blandingene er kjemisk og fysisk stabile i 30 dager ved 20-30°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør blandingene brukes umiddelbart. Anvendelse ved andre oppbevarings-betingelser er på brukerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6703

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15.10.2010 / 31.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2024