

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjonsvæske inneholder 5 mg ropivakainhydroklorid.

Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg ropivakainhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 10 ml ampulle inneholder 1,38 mmol (31,7 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

pH: 4,0-6,0

Osmolalitet: 255-305 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning er indisert til voksne ungdom over 12 år for:

- intratekal administrasjon ved operasjonsanestesi.

Hos barn fra 1 år til og med 12 år, for akutt smertebehandling (per- og postoperativt)

- Enkel perifer nerveblokkade

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Intratekal administrasjon ved operasjonsanestesi.

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år

Tabell 1 er veiledende for dosering for intratekal blokkade hos voksne. Den minste dose som er nødvendig for å oppnå effektiv blokkade bør brukes. Legens erfaring og kjennskap til pasientens fysiske tilstand er viktig for å bestemme doseringen.

Tabell 1 Dosering for intratekal blokkade hos voksne

	Konsen- trasjon mg/ml	Volum ml	Dose mg	Anslagstid minutter	Varighet timer
Anestesi ved kirurgiske inngrep					
Intratekal administrasjon Operasjon	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

Dosene i tabellen anses som nødvendige for å oppnå en tilfredsstillende blokade og skal betraktes som veiledende for voksne pasienter. Individuell variasjon mht. anslagstid og varighet forekommer. Tallene under "Dose" angir antatt gjennomsnittlig doseringsintervall. Standard lærebøker bør brukes for informasjon om individuelle pasientbehov og faktorer som påvirker de enkelte blokadeteknikkene.

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

Intratekal administrasjon er ikke undersøkt hos spedbarn, små barn eller store barn.

Administrasjonsmåte

Det anbefales forsiktig aspirasjon før og under injeksjon for å unngå intravaskulær injeksjon. Utsiktet intravaskulær injeksjon medfører midlertidig økning i hjerterytme.

Aspirasjonen bør utføres før og under administrasjon av hoveddosen, som settes langsomt eller trinnvis med en hastighet på 25-50 mg/min, under nøye observasjon av pasientens vitale funksjoner og under verbal kontakt. Ved symptomer på toksisitet må injeksjonen avbrytes umiddelbart.

Intratekal injeksjon bør iverksettes etter identifikasjon av subaraknoidalrommet, og når det sees tilbaketrekning av klar cerebrospinalvæske (CSF) fra spinalnålen eller denne er detektert ved aspirasjon.

Enkelt injeksjon for perifer nerveblokkade

Pediatrisk populasjon

Tabell 2 Anbefalt dosering hos barn fra 1 år til og med 12 år

	Konsentrasjon mg/ml	Volum ml/kg	Dose mg/kg
AKUTT SMERTEBEHANDLING (per- og postoperativt)			
Enkelt injeksjon for perifer nerveblokkade (f. eks. ilioinguinal nerveblokk, brachial plexus blokk) hos barn 1 til 12 år	5,0 mg/ml	0,5 - 0,6 ml/kg	2,5 – 3,0 mg/kg

Doseringen i tabellen bør betraktes som retningslinjer for bruk i pediatriisk behandling. Individuelle variasjoner forekommer. Hos barn med høy kroppsvekt er det ofte nødvendig med en gradvis reduksjon av dosen og bør baseres på den ideelle kroppsvekten. Standard lærebøker bør konsulteres for faktorer som påvirker bestemte blokketeknikker og for individuelle pasientkrav.

Dosen for perifer nerveblokade hos barn fra 1 år til og med 12 år gir en veiledning for bruk hos barn uten alvorlig sykdom. Mer konservative doser og en god oppfølging er anbefalt for barn med alvorlige sykdommer.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml er ikke godkjent for bruk til barn under 1 år. Bruk av ropivacain hos premature barn har ikke blitt undersøkt.

Administrasjonsmåte

Nøye aspirasjon før og under injeksjon anbefales for å forhindre intravaskulær injeksjon. Pasientens vitale funksjoner bør følges nøye under injeksjonen. Dersom toksiske symptomer oppstår, bør injeksjonen stoppes umiddelbart.

Fraksjonering av beregnet lokalbedøvelsesdose anbefales.

Lavere dosering kan ofte være nødvendig ved bruk av ultralydteknikker (se pkt. 5.2).

Høy total plasmakonsentrasjon har blitt observert når ropivacain 5 mg/ml ble gitt i 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) dose uten forekomst av systemisk toksiske hendelser. Det er anbefalt å bruke en lavere ropivacainkonsentrasjon for blokkering, hvor høye volum over 3 mg/kg (0,6 ml/kg) dose kreves (for eksempel fascia iliaca compartment blokkering).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for ropivacain, for andre lokalanestetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Vanlige kontraindikasjoner relatert til regional anestesi, uavhengig av hvilket lokalanestetikum som brukes, må tas i betraktning
- Intravenøs regional anestesi
- Obstetrisk paracervikal anestesi
- Større nerveblokade er kontraindisert hos pasienter med 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 blokade bør tilstanden til pasienten optimaliseres og det bør settes inn en intravenøs kanyler 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). Systemisk toksisitet forventes ikke i forbindelse med intratekal administrasjon, da dosen er lav. Administrasjon av en for stor dose inn i det subaraknoidale rom kan føre til total spinalblokade (se pkt. 4.9).

Kardiovaskulære effekter

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

Pasienter som behandles med klasse III anti-arytmika (f. eks. amiodaron) skal overvåkes nøye og EKG monitorering skal vurderes, da effekter på hjerte kan være additive.

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 injeksjonsvæske 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.

Hjelpestoffer med kjent virkning/effekt

Dette legemidlet inneholder 3,17 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,16 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Langtidsbruk

Bruk av ropivakainhydroklorid 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

Intratekal administrasjon hos spedbarn og større barn er ikke dokumentert.

Sikkerhet og effekt av ropivakain 5 mg/ml for perifer nerveblokkering er ikke etablert for barn under 1 år.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml er ikke godkjent til bruk hos barn under 1 år. Nyfødte kan trenge spesiell overvåkning på grunn av umodenhet i metabolismen. Det er sett store variasjoner i plasmakonsentrasjon av ropivakain i kliniske studier hos nyfødte, og dette kan tyde på at det foreligger en økt risiko for systemisk toksisitet i denne aldersgruppen.

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 interaksjonsstudier 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 intratekal anestesi, og bivirkninger forårsaket direkte av selve nålestikket (f.eks., spinalt hematoma, postdural punkturhodepine, meningitt og epidural abscess).

Mange av de vanligste rapporterte bivirkningene, som kvalme, oppkast 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.

Total spinal blokkade kan forekomme med alle lokalanestetika hvis en epidural dose utilsiktet administreres intratekalt, eller hvis det administreres en for stor dose intratekalt. Systemiske og lokale bivirkninger av ropivakain skyldes vanligvis for høy dose, rask absorpsjon eller utilsiktet intravaskulær injeksjon. Derimot forventes ikke systemiske toksiske reaksjoner ved intratekal anestesi på grunn av de lave dosene som brukes.

Tabell 3 Liste over bivirkninger i tabellform

Frekvensene brukt i tabell 3 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 ^c
	Mindre vanlige	Symptomer på CNS-toksisitet (kramper, grand mal kramper, anfall, ørhet, circumorale parestesier, nummenhet i tungen, hyperakusi, tinnitus, synsforstyrrelser, dysartri, muskelrykninger, tremor)*, Hypestesi ^c
	Ikke kjent	Dyskinesi, Horners syndrom
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi ^c , takykardi
	Sjeldne	Hjertestans, hjertearytmier
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon ^a
	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Synkope ^c
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné ^c
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast ^{b,c}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Urinretensjon ^c
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Temperaturøkning, stivhet frysninger
	Mindre vanlige	Hypotermi ^c

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

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

^c Disse reaksjonene er hyppigere enn antydnet etter intratekal administrering

* 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 for stor dose 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 kardiale reaksjoner avhenger mer av legemidlet, 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 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 hjertestans 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 alvorlighet av bivirkninger er forventet å være den samme hos barn som voksne, bortsett fra hypotensjon som oppstår sjeldnere hos barn ($>1/100$ til $<1/10$) og oppkast som oppstår oftere hos barn ($>1/10$).

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).

Systemisk toksisitet forventes ikke etter intratekal administrasjon på grunn av den lave administrerte dose. Administrasjon av en alt for stor dose inn i det subaraknoidale rom kan føre til total spinalblokkade.

Behandling

Ved tegn på akutt systemisk toksisitet må injeksjon 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.

Ropivakains mest karakteristiske egenskap er lang virketid. Anslagstid og varighet av den lokalanestetiske effekten avhenger av injeksjonssted 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.

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 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 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.

Hos barn mellom 1 til 12 år, har det blitt vist at ropivakain farmakokinetikken er uavhengig av alder etter regional anestesi. I denne gruppen har ropivakain en total plasma clereance i størrelsesorden 7,5 ml/min kg, en ubundet plasma clereance på 0,15 ml/min kg, et distribusjonsvolum ved steady state på 2,4 l/kg, en ubundet fraksjon på 5% og en terminal halveringstid på 3 timer. Ropivakain absorberes bifasisk fra det kaudale rom. Clearance relatert til kroppsvekt i denne gruppen er lignende som den hos voksne.

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

Ropivakain 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.

Nedsatt nyrefunksjon har liten eller ingen innvirkning på ropivakains farmakokinetikk. Nyreclearance for PPX er signifikant korrelert med kreatininclearance. En mangel på korrelasjon mellom totaleksposering, uttrykt som AUC, og kreatininclearance indikerer at totalclearance av PPX inkluderer en eliminasjon utenom nyrene i tillegg til utskilling via nyrene. Noen pasienter med nedsatt

nyrefunksjon kan vise en økt eksponering for PPX som er resultert av en lav nyreclearance. På grunn av den reduserte CNS-toksiciteten av PPX sammenlignet med ropivakain, er de kliniske konsekvensene betraktet som ubetydelig ved korttidsbehandling. Pasienter med nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgår dialyse er ikke undersøkt.

Pediatrisk 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 4 nedenfor, er ikke påvirket av den postoperative økningen i AAG.

Tabell 4 Estimerer 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 WHO's 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 5). 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 5 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 (se ovenfor) indikerer at for éngangs kaudal blokkade 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.

I en studie av barn i alderen 1-12 år (n=22) med en enkel ilioinguinal-iliohypogastrisk nerveblokkering med 3 mg/kg ropivakain 5 mg/l, var absorpsjon av ropivakain hurtig med en maksimal plasmakonsentrasjon oppnådd 15-64 min etter påbegynt injeksjon. For total ropivakain var gjennomsnittlig C_{max}-verdi 1,5 ± 0,9 mg/l (4,8 mg/l som høyeste verdi) med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på 2,0 ± 1,7 timer. Den beregnede ubundne plasmakonsentrasjon etter 30 min var 0,05 ± 0,03 mg/l og området ved C_{max} er 0,02-0,136 mg/l.

Simuleringer av summen av ubundne plasmakonsentrasjoner av ropivakain og PPX, basert på farmakokinetikk-parametre og deres variasjon i populasjonsanalyser, indikerer at barn fra 1-12 år gamle som får 3 mg/kg enkel perifer (ilioinguinal) nerveblokkade, at gjennomsnittlig ubundet maksimalkonsentrasjon er nådd etter 0,8 t er 0,0347 mg/l, 1/10 av toksisitetsterskelen (0,34 mg/l). Det øvre 90 % konfidensintervall for maksimal bundet plasmakonsentrasjon er 0,074 mg/l, 1/5 av toksisitetsterskelen.

I en publisert studie som sammenlignet farmakokinetikken til en enkelt injeksjon av ropivakain 5 mg/ml i ilioinguinal-iliohypogastrisk nerveblokkering med ultralyd mot 'Landmark guided' teknikk, resulterte ultralydteknikken i en økning på 45-56% av henholdsvis C_{max} og AUC-nivåene, og tidsreduksjon på 19% for å nå maksimal plasmakonsentrasjon. Derfor kan lavere doser brukes med ultralydteknikker (se pkt. 4.2).

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. reproduksjonstoksisitet, 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

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

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

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet før åpning

3 år

Holdbarhet etter åpning

Skal brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml gjennomiktig polypropylenampulle

Polypropylenampullene er spesielt utformet så de passer til Luer lock og Luer-sprøyter.

Pakningsstørrelser:

1, 5, 10 ampulle(r) i blisterpakning

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.

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)

09-6704

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15.10.2010 / 31.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

08.11.2024