

11. maj 2026

PRODUKTRESUMÉ

for

Ropivacain ”Fresenius Kabi”, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
26616

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Ropivacain ”Fresenius Kabi”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml injektionsvæske indeholder 5 mg ropivacainhydrochlorid.

Hver 10 ml ampul indeholder 50 mg ropivacainhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver 10 ml ampul indeholder 1,38 mmol (eller 31,7 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning.
Klar, farveløs opløsning.
pH: 4,0-6,0
Osmolalitet: 255-305 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Ropivacain ”Fresenius Kabi” er indiceret til voksne og unge over 12 år for:

- intratekal administration ved operationsanæstesi.

Til spædbørn fra 1 år og børn op til og med 12 år til akut smertebehandling (per og postoperativt):

- Enkel perifer nerveblokade

4.2 Dosering og administration

Ropivacain "Fresenius Kabi" bør kun anvendes af eller under supervision af klinikere med erfaring i regional anæstesi.

Intratekal administration af kirurgisk anæstesi

Dosering

Voksne og unge over 12 år:

Den følgende tabel 1 er en doseringsvejledning til intratekal blokade hos voksne. Den laveste dosis, som kræves for at fremkalde en effektiv blokade, bør anvendes. Lægens erfaring og kendskab til patientens fysiske status er vigtig, når doseringen fastlægges.

Tabel 1 Dosering til intratekal blokade til voksne

	Konc. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Anslagstid minutter	Varighe d timer
Operationsanæstesi					
Intratekal administration					
Operation	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

De doser, der er angivet i tabellen, er dem, som anses nødvendige for at fremkalde en optimal blokade, og skal betragtes som vejledning for anvendelse til voksne. Der forekommer individuelle variationer i anslagstid og virkningsvarighed. Tallene i søjlen "Dosis" angiver det gennemsnitlige doseringsinterval. Standardlæreboøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav.

Nedsat nyrefunktion

Almindeligvis er der ikke behov for at modificere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion ved enkeltdosis eller korttidsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ropivacain metaboliseres i leveren og skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig leversygdom. Det kan være nødvendigt at reducere gentagne doser for at forsinke eliminationen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Intratekal administration er hverken undersøgt hos spædbørn, mindre børn eller større børn

Administrationsmåde:

For at undgå intravaskulær injektion, anbefales omhyggelig aspiration før og under injektionen. En utilsigtet intravaskulær injektion medfører midlertidig pulsøgning. Aspirationen bør udføres før og under administration af selve dosis, som bør injiceres langsomt med en hastighed på 25-50 mg/min., under nøje observation af patientens vitale funktioner og under verbal kontakt med patienten. Hvis der optræder toksiske symptomer, skal injektionen afbrydes omgående.

Intratekal injektion bør iværksættes efter identifikation af subarachnoidalrummet, og der er tilbageløb af klar cerebrospinalvæske fra spinalnålen, eller denne er detekteret ved aspiration.

Enkelt injektion til perifer nerveblokada

Pædiatrisk population

Tabel 2 Doser til behandling af spædbørn og børn fra 1 op til og med 12 år

	Koncentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
AKUT SMERTE BEHANDLING (per- og postoperativt) Enkelt injektion til perifer nerveblokada (f.eks. ilioinguinal nerveblokada, brachial plexus blokade) til børn fra 1 til 12 år.	5.0 mg/ml	0.5-0.6 ml/kg	2.5 – 3.0 mg/kg

Dosis angivet i tabellen skal betragtes som vejledende til anvendelse i børn. Individuelle variationer forekommer. Til børn med en høj legemsvægt er en gradvis reduktion af dosis ofte nødvendig og skal baseres på ideelvægten. Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav

Doserne til perifer blokade hos spædbørn og børn angiver retningslinjer til brug til børn uden alvorlig sygdom. Mere konservative doser og tæt monitorering er anbefalet til børn med alvorlige sygdomme.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml er ikke godkendt til brug i børn under 1 år. Brugen af ropivacain til præmature børn er ikke dokumenteret.

Administration

Omhyggelig aspiration før og under injektionen er anbefalet for at forhindre intravaskulær injektion. Patientens vitale funktioner skal observeres tæt i løbet af injektionen. Hvis toksiske symptomer forekommer, skal injektionen straks stoppes.

Fraktionering af den beregnede dosis af lokal anæstesi er anbefalet.

Med ultralydsteknikker er lavere doser ofte nødvendig (se afsnit 5.2).

Høje totale plasmakoncentrationer er blevet observeret, når ropivacain 5 mg/ml var anvendt i doser på 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) uden forekomst af systemiske toksiske hændelser. Det er anbefalet at anvende en lavere koncentration af ropivacain til blokade, hvor høje volumener, der overskrider 3 mg/kg dosis (0,6 ml/kg), er påkrævet (f.eks. fascia iliaca compartment blokade).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for ropivacain eller andre lokal anæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Generelle kontraindikationer ved regional anæstesi, uanset det anvendte lokal anæstetikum, bør tages i betragtning.
- Intravenøs regional anæstesi.
- Obstetrisk paracervical anæstesi.
- Større nerveblokade er kontraindiceret hos patienter med hypovolæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Procedurer i forbindelse med regional anæstesi skal altid foregå i et rum med korrekt udstyr og uddannet personale. Udstyr og medikamenter nødvendige for monitorering og genoplivning skal være let tilgængelige.

Patienter, der skal have en større blokade, bør være i optimal tilstand og have en intravenøs kanyle isat før blokaden påbegyndes.

Den ansvarlige læge bør tage de nødvendige forholdsregler for at forhindre en intravaskulær injektion (se pkt. 4.2) og være trænet i teknikkerne og bekendt med diagnosticering og behandling af uønskede bivirkninger, systemisk toksicitet og andre komplikationer (se pkt. 4.8 og 4.9). Systemisk toksicitet forventes ikke i forbindelse med intratekal administration, fordi dosis er lav. Administration af en for stor dosis ind i det subaraknoidale rum kan føre til total spinalblokade (se pkt. 4.9).

Kardiovaskulære virkninger

Epidural og intratekal anæstesi kan føre til hypotension og bradykardi. Hypotension bør behandles straks med en intravenøs vasopressor og med tilstrækkelig vaskulærfyldning.

Patienter i behandling med antiarytmika af klasse III-typen (f.eks. amiodaron) bør være under overvågning og EKG-monitorering skal overvejes, da hjertepåvirkningerne kan være additiv

Overfølsomhed

Der skal tages højde for mulig kryds-overfølsomhed over for andre lokalanæstetika af amidtypen (se pkt. 4.3.)

Hypovolæmi

Patienter med hypovolæmi kan, uanset årsag til denne tilstand udvikle pludselig og alvorlig hypotension under intratekal anæstesi, uafhængigt af anvendt lokalanæstetika (se pkt. 4.3).

Patienter i dårlig almentilstand

Selvom regional anæstesi ofte er indiceret til denne patientgruppe kræver de særlig opmærksomhed på grund af deres dårlige tilstand som følge af alder eller andre kompromitterende faktorer så som partiel eller total kardial overledningsblok, fremskreden leversygdom eller stærkt nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat lever- og nyrefunktion

Ropivacain metaboliseres i leveren og skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med svær leversygdom. Det kan være nødvendigt at nedsætte antallet af gentagne doseringer på grund af forsinket elimination.

Det er sædvanligvis ikke nødvendigt at ændre dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, når der gives enkeltdosis eller korttidsbehandling. Acidose og reduceret plasmaproteinkoncentration, som ofte findes hos patienter med kronisk nyresvigt, kan øge risikoen for systemisk toksicitet.

Akut porfyri

Ropivacain "Fresenius Kabi" er antageligt porfyrin og bør kun ordineres til patienter med akut porfyri, når anden sikker behandling ikke er mulig. Passende forholdsregler bør tages over for sårbare patienter, jævnfør standardlærebøger og/eller efter konsultation af speciallæge indenfor området.

Hjælpestoffer med kendt virkning/effekt

Dette lægemiddel indeholder 3,17 mg natrium pr. ml, svarende til 0,16% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Administration over en længere periode

Administration af ropivacain over en længere periode bør undgås til patienter i samtidig behandling med stærke CYP1A2-inhibitorer, f.eks. fluvoxamin og enoxacin (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Intratekal administration hos spædbørn, småbørn eller større børn er ikke dokumenteret.

Sikkerhed og virkning af ropivacain 5 mg/ml til perifere nerveblokader hos spædbørn under 1 år er ikke fastslået.

Ropivacain Fresenius Kabi 5 mg/ml er ikke godkendt til brug til børn under 1 år. Nyfødte ville kræve særlig opmærksomhed på grund af deres ikke fuldt udviklede metaboliske omsætningsveje. De større variationer i plasmakoncentrationer af ropivacain, som er observeret i kliniske forsøg med nyfødte, tyder på, at der kan være en forøget risiko for systemisk toksicitet i denne aldersgruppe.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ropivacain "Fresenius Kabi" skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får andre lokal anæstetika eller lægemidler, der strukturelt ligner lokal anæstetika af amidtypen, f.eks. visse antiarytmika, som lidocain og mexiletin eftersom de systemiske toksiske virkninger er additive.

Samtidig anvendelse af Ropivacain "Fresenius Kabi" og midler til generel anæstesi eller opioider, kan forstærke de enkelte lægemidlers (bi)virkninger. Specifikke interaktionsstudier med ropivacain og anti-arrhytmika af klasse III-typen (f.eks. amiodaron) er ikke foretaget, men forsigtighed tilrådes (se også pkt. 4.4)

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 indgår i dannelsen af hovedmetabolitten 3-hydroxy ropivacain.

In vivo blev plasma clearance af ropivacain reduceret med 77 % ved samtidig indgift af fluvoxamin, en selektiv og potent CYP1A2 inhibitor. Således kan stærke inhibitorer af CYP1A2 som fluvoxamin og enoxacin, interagere med Ropivacain "Fresenius Kabi", hvis de gives samtidigt i forbindelse med forlænget administration af Ropivacain "Fresenius Kabi". Forlænget indgift af ropivacain skal undgås til patienter, der samtidig bliver behandlet med stærke CYP1A2 inhibitorer (se også pkt. 4.4).

In vivo er plasmaclearance af ropivacain reduceret med 15 % ved samtidig indgift af ketoconazol, en selektiv og potent inhibitor af CYP3A4. Hæmningen af dette isozym har dog sandsynligvis ingen klinisk relevans.

In vitro er ropivacain en kompetitiv inhibitor af CYP2D6, men synes ikke at hæmme dette isozym ved klinisk opnåede plasmakoncentrationer.

4.6 Fertilitet graviditet og amning

Graviditet:

Bortset fra epidural administration ved obstetrisk anvendelse er der utilstrækkelig data for anvendelse af ropivacain ved human graviditet. Ropivacain passerer dog placenta (se pkt. 5.2) og kan sænke fosterets hjerterefrekvens og forårsage føtal bradykardi. Nøje overvågning af fosterets hjerterefrekvens er derfor anbefalet.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger i forbindelse med graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Amning:

Der er ingen oplysninger om, hvorvidt ropivacain udskilles i modermælk.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Afhængig af dosis kan lokalanæstetika have en beskeden virkning på mentale funktioner og koordination, selv om der ikke er tydelige tegn på CNS-toksicitet, og kan midlertidigt nedsætte bevægelsesevne og opmærksomhed.

4.8 Bivirkninger

Generelt:

Ropivacain "Fresenius Kabi"'s bivirkningsprofil svarer til andre langtidsvirkende lokalanæstetika af amidtypen.

Bivirkninger bør adskilles fra de fysiologiske virkninger af selve nerveblokaden, f.eks. hypotension og bradykardi under intratekal anæstesi samt hændelser i forbindelse med indstik af nålen (f.eks. spinal hæmatom, postdural punktur hovedpine, meningitis og epidural abscess).

Mange af de mest almindelige indrapporterede bivirkninger såsom kvalme, opkastning og hypotension, er hyppigt forekommende ved anæstesi og kirurgi i almindelighed, og det er ikke muligt at skelne mellem hvilke, der er opstået som følge af den kliniske situation, og hvilke der skyldes lægemiddelstoffet eller blokaden.

Total spinal blokade kan forekomme med alle lokalanæstetika, hvis en epidural dosis utilsigtet administreres intratekalt, eller hvis der administreres en for stor dosis intratekalt. Såvel systemiske som lokale bivirkninger af ropivacain skyldes sædvanligvis for høj dosis, hurtig absorption eller utilsigtet intravaskulær injektion. Der forventes dog ikke systemiske toksiske reaktioner ved intratekal anæstesi på grund af de lave doser, som anvendes.

Tabel 3 Tabel over bivirkninger

De anvendte hyppigheder i tabel 3 i pkt. 4.8 er: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Sjælden	Allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock, angioneurotisk ødem og urticaria)
Psyriske forstyrrelser	Ikke almindelig	Angst
Nervesystemet	Almindelig	Paræstesi, svimmelhed, hovedpine ^c
	Ikke almindelig	Symptomer på CNS-toksicitet (kramper, tonisk-kloniske kramper, krampeanfald, ørhed, circumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, tinnitus, synsforstyrrelser, dysartri, muskeltræknings, tremor)*, Hypoæstesi ^c
	Ikke kendt	Dyskinesi, Horner's syndrom
Hjerte	Almindelig	Bradykardi ^c , takykardi
	Sjælden	Hjertestop, hjerterytmie
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension ^a
	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Synkope ^c
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dyspnø ^c
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning ^{b, c}
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Rygsmærter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinretention ^c
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Temperaturstigning, stivhed, kulderystelser
	Ikke almindelig	Hypotermi ^c

a Hypotension er mindre hyppig hos børn (>1/100 til <1/10).

b Opkastning er mere hyppig hos børn (>1/10).

c Disse bivirkninger er mere hyppige end indikeret efter intratekal administration.

*Disse symptomer optræder normalt på grund af utilsigtet intravaskulær injektion, overdosis eller hurtig absorption (se pkt. 4.9).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neurologiske komplikationer:

Neuropati og rygmarvs-dysfunktioner (f.eks. anterior spinal arterie syndrom, arachnoiditis, cauda equina), der i sjældne tilfælde kan føre til permanente følger, er set i forbindelse med regionalanæstesi, uafhængigt af anvendt lokalanæstetika.

Efter epidural administration kan fordeling af lokalanæstesi i kraniet, især hos gravide kvinder, lejlighedsvis føre til Horner's syndrom, karakteriseret ved miosis, ptose og anhidrosis. Der opstår spontan bedring ved seponering af behandlingen.

Total spinal blokade

Total spinal blokade kan opstå, hvis en for stor intratekal dosis administreres.

Akut systemisk toksicitet:

Systemiske toksiske reaktioner involverer primært centralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system (CVS). Sådanne reaktioner er forårsaget af høje koncentrationer af lokalanæstetika i blodet, som kan forekomme på grund af (utilsigtet) intravaskulær injektion, overdosering eller usædvanlig hurtig absorption fra stærkt vaskulariserede områder, se også pkt. 4.4. CNS-reaktioner er de samme for alle lokalanæstetika af amidtypen, mens de kardielle reaktioner er mere afhængig af lægemidlet både kvantitativt og kvalitativt.

Toksicitet i centralnervesystemet:

Ved toksisk påvirkning af centralnervesystemet forekommer gradvise symptomer og tegn af stigende sværhedsgrad. De initiale symptomer omfatter forstyrrelser af syn og hørelse, perioral følelsesløshed, svimmelhed, ørhed, snurrende fornemmelse og paræstesier.

Alvorligere er artikulationsforstyrrelser, muskulær rigiditet og muskeltrækninger, som kan gå forud for universelle kramper. Disse tegn må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og grand mal kramper, af en varighed fra få sekunder til flere minutter, kan følge. Hypoxi og hypercapni kommer hurtigt under kramperne på grund af øget muskelaktivitet, sammen med ændringer i respirationen. I alvorlige tilfælde kan der endda optræde apnø. Den respiratoriske og metaboliske acidose øges og forstærker derved den toksiske effekt af lokalanæstetika.

Bedring kommer som følge af redistribution af det aktive stof fra centralnervesystemet og den efterfølgende metabolisering og udskillelse. Bedring kan komme hurtigt, med mindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Toksicitet i det kardiovaskulære system:

Kardiovaskulær toksicitet udgør en mere alvorlig situation. Hypotension, bradykardi, arytmi og eventuelt hjertestop kan opstå som følge af høj systemisk koncentration af lokalanæstetika. Hos frivillige forsøgspersoner har intravenøs infusion af ropivacain resulteret i tegn på nedsat overledning og kontraktilitet.

Symptomer på toksicitet i centralnervesystemet går som oftest forud for kardiovaskulær toksisk effekt, med mindre patienten er i generel anæstesi eller kraftigt sederet med f.eks. benzodiazepiner eller barbiturater.

Pædiatriske population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som for voksne, med undtagelse af hypotension, der forekommer mindre hyppigt hos børn (>1 til 100 til < 1 ud af 10) og opkastning, der forekommer hyppigere hos børn (> 1 ud af 10).

Tidlige tegn på toksicitet af lokalanæstetika i børn kan være svære at opdage, idet de ikke er i stand til at udtrykke sig verbalt, se også pkt. 4.4.

Behandling af akut systemisk toksicitet

Se pkt. 4.9.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

4.9 Overdosering

Symptomer:

Utilsigtede intravaskulære injektioner med lokal anæstetika kan forårsage omgående (indenfor sekunder til få minutter) systemiske toksiske reaktioner. Ved overdosering opnås de maksimale plasmakoncentrationer eventuelt først efter 1-2 timer afhængigt af injektionssted og tegn på toksicitet kan derfor være forsinket (se pkt. 4.8). Systemisk toksicitet forventes ikke efter intratekal administration på grund af den lave administrerede dosis. Administration af en alt for stor dosis ind i det subaraknoidale rum kan føre til total spinal blokade.

Behandling

Hvis der optræder tegn på akut systemisk toksicitet, skal injektionen af lokalanæstetikum stoppes øjeblikkeligt og CNS-symptomer (kramper, CNS-depression) skal behandles øjeblikkeligt med passende ilttilførsel og indgivelse af antikonvulsiva.

Hvis der opstår cirkulatorisk kollaps, skal der omgående startes genoplivning. Optimal ilttilførsel, ventilation og understøttelse af kredsløbet samt behandling af acidose er af vital betydning.

Hvis der er tydelige tegn på kardiovaskulær påvirkning (hypotension, bradykardi), skal det overvejes at indgive intravenøs væske, vasopressor og/eller inotrope stoffer. Børn skal have doser, der svarer til alder og vægt.

Hvis der opstår hjertestop, kan et succesfuldt udfald kræve forlænget genoplivningsforsøg.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika af amidtypen, ATC-kode: N 01 BB 09.

Ropivacain er et lokalanæstetikum af amidtypen med både analgetisk og anæstetisk virkning. Ved høje doser fremkalder ropivacain kirurgisk anæstesi, og ved lavere doser fremkalder det sensorisk blokade med begrænset og non-progressiv motorisk blokade.

Mekanismen er en reversibel reduktion af nervefiber-membranernes permeabilitet for natriumioner. Som følge heraf nedsættes depolarisationshastigheden, mens eksitationstærsklen hæves, hvilket resulterer i en lokal blokade af nerveimpulser.

Den mest karakteristiske egenskab ved ropivacain er den lange virkningstid. Anslag og varighed af den lokalanæstetiske effekt afhænger af injektionsstedet samt dosis, men påvirkes ikke af tilstedeværelsen af en vasokonstriktor (f.eks. adrenalin (epinephrin)). Se afsnit 4.2 for detaljer om anslag og virkningsvarighed af Ropivacain "Fresenius Kabi".

Raske frivillige forsøgspersoner, der blev udsat for intravenøse infusioner af ropivacain, tålte lægemidlet godt i lave doser og med forventede CNS-symptomer ved administration af den maksimalt tolererede dosis. De kliniske erfaringer med ropivacain tyder på, at det har en god sikkerhedsmargin, ved korrekt brug i anbefalede doser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

Ropivacain har et chiralt center og er tilgængeligt som den rene S-(-)-enantiomer. Det er meget fedtopløseligt. Samtlige metabolitter har lokal anæstetisk effekt, men med betydelig lavere potens og kortere virkningstid end ropivacain.

Der er ikke noget tegn på *in vivo* racemisering af ropivacain.

Plasmakoncentrationen af ropivacain afhænger af dosis, administrationsvej og injektionsstedets vaskularitet. Ropivacain følger en lineær farmakokinetik, og $C_{\max}$ er proportional med dosis.

Ropivacain absorberes komplet og bifasisk fra epiduralrummet med en halveringstid for de to faser i størrelsesordenen 14 minutter og 4 timer hos voksne. Den langsomme absorption er den hastighedsbestemmende faktor for eliminationen af ropivacain, hvilket forklarer, hvorfor halveringstiden for eliminationen tilsyneladende er længere efter epidural end efter intravenøs administration.

Ropivacain har en gennemsnitlig total plasmaclearance på ca. 440 ml/minut, en renalclearance på 1 ml/minut, et fordelingsvolumen i steady-state på 47 liter og en terminal halveringstid på 1,8 timer efter i.v. administration. Ropivacain har en intermediær hepatisk ekstraktionsratio på ca. 0,4. Det er hovedsagelig bundet til sure α -1-glycoproteiner i plasma med en ikke-bundet fraktion på ca. 6 %.

En stigning i total plasmakoncentrationer under kontinuerlig epidural infusion er observeret, og kan relateres til en post-operativ stigning i sure α -1-glycoproteiner.

Variationer i ikke-bundet, dvs. farmakologisk aktiv, koncentration er langt mindre end i den totale plasmakoncentration.

Ropivacains farmakokinetik har hos børn mellem 1 og 12 år, efter regional anæstesi, vist sig at være uafhængig af alder. I denne gruppe har ropivacain en total plasma clearance i størrelsesordenen 7,5 ml/min kg, en ikke-bunden plasma clearance på 0,15 l/min kg, et distributionsvolumen ved steady state på 2,4 l/kg, en ikke-bunden fraktion på 5% og en terminal halveringstid på 3 timer. Ropivacain absorberes bifasisk fra kaudal rummet. I denne aldersgruppe svarer forholdet mellem clearance og vægt til forholdet hos voksne.

Ropivacain passerer let placenta og der vil hurtigt indtræde ligevægt for den ikke-bundne fraktion. Graden af plasmaproteinbinding hos fostret er mindre end hos moderen, hvilket resulterer i en lavere total plasmakoncentration hos fostret end hos moderen.

Biotransformation og elimination

Ropivacain undergår en udstrakt metabolisering, overvejende via en aromatisk hydroxylering. I alt 86 % af en dosis udskilles i urinen efter intravenøs indgift, og heraf er kun ca. 1 % uomdannet lægemiddelstof. Hovedmetabolitten er 3-hydroxy-ropivacain, hvoraf ca. 37 % udskilles i urinen i overvejende konjugeret form. Urinudskillelsen af 4-

hydroxy-ropivacain, en N-dealkyleret metabolit (PPX) og 4-hydroxy-dealkyleret metabolit udgør mellem 1 og 3 %. I plasmaet er der kun detekterbare koncentrationer af konjugeret + ikke-konjugeret 3-hydroxy-ropivacain.

Nedsat nyrefunktion har ringe eller ingen indflydelse på farmakokinetikken for ropivacain. Renal clearance af PPX er signifikant korreleret med kreatininclearance. Mangel på korrelation mellem total eksponering, udtrykt som AUC, og kreatininclearance indikerer, at den totale clearance af PPX omfatter en ikke-renal udskillelse foruden renal udskillelse. Nogle patienter med nedsat nyrefunktion kan udvise en øget eksponering for PPX, som stammer fra en lav ikke-renal clearance. På grund af den reducerede CNS-toksicitet af PPX, i sammenligning med ropivacain, anses de kliniske følger som ubetydelige ved korttidsbehandling. Patienter med terminalt nyresvigt, som behandles i dialyse, er ikke undersøgt.

Pædiatrisk population

Ropivacains farmakokinetik blev karakteriseret i en poollet farmakokinetisk populationsanalyse med data fra 192 børn mellem 0-12 år. Ubundet ropivacain og PPX clearance og ropivacains ubundne distributionsvolumen afhænger af både vægt og alder indtil modning af leverfunktionen, hvorefter de fortrinsvis afhænger af vægt. Clearance af ubundet ropivacain synes at være modnet fuldstændig ved 3-års alderen, PPX ved 1-års alderen og distributionsvolumenet for ubundet ropivacain ved 2-års alderen. Distributionsvolumen for ubundet PPX afhænger kun af vægt. Da PPX har en længere halveringstid og en lavere clearance, kan det akkumulere ved epidural infusion.

Clearance for ubundet ropivacain (Cl_u) har ved en alder på over 6 måneder nået værdier inden for voksenintervallet. Ropivacains totale clearance-værdier (Cl) som angivet i tabel 4 nedenfor, er dem som ikke påvirkes af den postoperative stigning i AAG.

Tabel 4 Estimerede farmakokinetiske parametre ud fra poollet farmakokinetisk pædiatrisk populationsanalyse

Alder Gruppe	Legemsvægt ^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 Gennemsnitlig legemsvægt for den respektive alder fra WHO's database

b Clearance for ubundet ropivacain

c Distributionsvolumen for ubundet ropivacain

d Clearance for total ropivacain

e Terminal halveringstid for ropivacain

f Terminal halveringstid for PPX

Den simulerede gennemsnitlige ubundne maksimale plasmakoncentration ($C_{u_{max}}$) efter en enkel caudal blokade havde en tendens til at være højere hos nyfødte og tiden til $C_{u_{max}}$ (t_{max}) faldt med alderen (tabel 5). Simulerede gennemsnitlige ubundne plasmakoncentrationer ved slutningen af en kontinuerlig epidural infusion over 72 timer ved anbefalet doseringshastighed viste også højere værdier hos nyfødte i forhold til spædbørn og børn (se også pkt. 4.4).

Tabel 5 Simuleret gennemsnitlig og observeret interval af ubundet Cu_{max} efter en enkel caudal blokade

Aldersgruppe	Dosis (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 Ubundet maksimal plasmakoncentration

b Tid til ubundet maksimal plasmakoncentration

c Observeret og dosis-normaliseret ubundet maksimal plasmakoncentration

Ved 6 måneder, som er vendepunktet for ændring i anbefalet dosishastighed ved kontinuerlig epidural infusion, har clearance af ubundet ropivacain nået 34 % og ubundet PPX 71 % i forhold til den modne værdi. Den systemiske eksponering er højere hos spædbørn og også noget højere hos børn mellem 1 og 6 måneder i forhold til ældre børn, hvilket hænger sammen med en umoden leverfunktion. Dette kompenseres dog delvist af den 50 % lavere anbefalede dosishastighed ved kontinuerlig infusion hos børn under 6 måneder.

Simulationer omkring summen af ropivacains og PPX's ubundne plasmakoncentrationer baseret på farmakokinetiske parametre og deres variation i populationsanalysen, indikerer at for en enkel caudal blokade skal den anbefalede dosis øges med en faktor 2,7 i den yngste gruppe og en faktor 7,4 i gruppen mellem 1 til 10 år for at grænsen for det øvre forudbestemte konfidensinterval på 90 % når tærsklen for systemisk toksicitet. Tilsvarende tal for kontinuerlig epidural infusion er henholdsvis 1,8 og 3,8.

I et studie med børn i alderen 1-12 år (n=22) med en enkelt ilioinguinal-iliohypogastrisk nerveblokade, hvor der blev anvendt 3mg/kg ropivacain 5 mg/l, var absorptionen af ropivacain hurtig, og peakplasmakoncentrationer blev opnået 15-64 minutter efter injektionens start. For total ropivacain var den gennemsnitlige C_{max} -værdi $1,5 \pm 0,9$ mg/l (hvor den højeste værdi var 4,8 mg/l) med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på $2,0 \pm 1,7$ timer. Den beregnede ubundne plasmakoncentration efter 30 minutter var $0,05 \pm 0,03$ mg/l og intervallet ved C_{max} er 0,02 – 0,136 mg/l.

Simulationer omkring summen af ropivacains og PPX's ubundne plasmakoncentrationer baseret på farmakokinetiske parametre og deres variation i populationsanalysen, indikerer at for spædbørn og børn i alderen 1 til 12 år, som får 3mg/kg enkelt perifer (ilioinguinal) nerveblokade, er den gennemsnitlige ubundne peakkoncentration opnået efter 0,8 timer 0,0347 mg/l, en tiendedel af toksicitetstærsklen (0,34 mg/l). Det øvre konfidensinterval på 90 % for den maksimale ubundne plasmakoncentration er 0,074 mg/l, en femtedel af toksicitetstærsklen.

I et offentliggjort studie, der sammenligner farmakokinetikken for en enkelt injektion af ropivacain 5mg/ml i ilioinguinal-iliohypogastrisk nerveblokering med ultralyd *versus* "landmark guided"-teknik, resulterede ultralydsteknikken i en stigning på 45-56 % af niveauet for henholdsvis C_{max} og AUC, og en reduktion i tiden på 19 % til opnåelse af den maksimale plasmakoncentration. Således kan lavere doser anvendes med ultralydsteknik (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Resultater baseret på konventionelle sikkerhedsfarmakologiske studier, toksicitet af henholdsvis enkelt samt gentagne dosis, reproduktionstoksicitet, mutagent potentiale og lokal toksicitet, tyder ikke på specielle risici for mennesker, udover dem, der kan forventes på baggrund af den farmakodynamiske virkning af høje doser ropivacain (f.eks. CNS symptomer, inkl. kramper samt kardiotoxicitet).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid.
Saltsyre (til pH justering)
Natriumhydroxid (til pH justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Lægemidlet må ikke blandes med andre lægemidler på grund af manglende forlidelighedsstudier.
I alkaliske opløsninger kan der forekomme udfældning, da ropivacain er tungtopløseligt ved pH over 6.0.

6.3 Opbevaringstid

Holdbarhed før åbning
3 år

Holdbarhed efter åbning
Skal anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml transparent polypropylenampul.

Polypropylenampullerne er specielt designet, så de passer til Luer lock og Luer fit sprøjter.

Pakningsstørrelser:
1,5,10 ampul(ler) i blisterpakning

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndtering

Ropivacain "Fresenius Kabi" er kun beregnet til engangsbrug. Ubrugt opløsning kasseres.

Præparatet bør undersøges visuelt før brug. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar, næsten partikelfri, og hvis emballagen er intakt.

Den intakte emballage må ikke gen-autoklaveres.

Destruktion

Ubrugt lægemiddel eller affald heraf skal destrueres i henhold til de lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

Repræsentant:

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB
Islands Brygge 57
2300 København S

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

45009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. juni 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. maj 2026