

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 7,5 mg ropivacain hýdróklóríð.

Hver 10 ml lykja inniheldur 75 mg ropivacain hýdróklóríð.

Hver 20 ml lykja inniheldur 150 mg ropivacain hýdróklóríð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml:

Hver 10 ml lykja inniheldur 1,3 mmól (eða 29,9 mg) af natríum.

Hver 20 ml lykja inniheldur 2,6 mmól (eða 59,8 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus, sæfð, jafnþrýstin, ísóbarísk lausn til inndælingar, með pH á bilinu 4,0 til 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml stungulyf, lausn er ætlað hjá fullorðnum og börnum eldri en 12 ára sem staðdeyfing við skurðaðgerðir:

- Utanbastsdeyfing við skurðaðgerðir, þ.m.t. keisaraskurð
- Deyfing stórtauga (major nerve block)
- Svæðisbundnar deyfingar (field blocks).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun Ropivacainhydrochlorid Sintetica skal einungis vera í höndum eða undir eftirliti læknis með reynslu af staðdeyfinu.

Skammtar

Fullorðnir og börn eldri en 12 ára

Leiðbeiningar um skammta fyrir algengustu deyfingar eru í eftirfarandi töflu. Nota skal minnsta mögulega skammt til að ná fram viðunandi deyfinu. Reynsla læknisins og þekking á ástandi sjúklings eru mikilvæg við ákvörðun skammta.

Ábending	Styrkur mg/ml	Rúmmál ml	Skammtur mg	Upphaf verkunar mín	Verkunarlengd klst.
Staðdeyfing við skurðaðgerðir					
Gjöf utan basts við lendarhrygg (lumbar)					
Skurðaðgerð	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Keisaraskurður	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5

Gjöf utan basts við brjósthrygg					
Til að koma á verkjaleyfingu eftir aðgerð	7,5	5-15 (fer eftir stigi inndælingar)	38-113	10-20	-
Deyfing stórtauga*					
Deyfing armflækju	7,5	30-40	225-300 ²⁾	10-25	6-10
Svæðisbundin deyfing					
t.d. deyfing smátuaga og íferðardeyfing	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
Skammtarnir í töflunni eru taldir vera nauðsynlegir til að ná nægilegri deyfingu og skulu notaðir til viðmiðunar við notkun hjá fullorðnum. Einstaklingsbundinn munur er á upphafi verkunar og verkunarlengd. Skammtarnir sem eru gefnir upp sýna meðaltal skammta sem reikna má með að þurfi. Nota skal staðlaðar leiðbeiningar bæði varðandi þætti sem hafa áhrif á tiltekna aðferð við deyfingar og þarfir hvers sjúklings.					

* Með tilliti til deyfinga stórtauga er aðeins hægt að ráðleggja skammta fyrir deyfingu í armflækju. Minni skammtar gætu átt við aðrar deyfingar stórtauga. Þó liggur ekki fyrir nein reynsla af ákveðnum skömmtum við aðrar deyfingar.

1) Nota skal stigvaxandi skammt, upphafsskammtur um 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml), gefinn á 3-5 mínútum. Gefa má tvo viðbótarskammta, alls 50 mg til viðbótar, eftir þörfum.

2) Aðlaga verður skammtinn fyrir deyfingu stórtauga eftir íkomustað og ástandi sjúklings. Deyfing léttivöðva (interscalene) og armflækju ofan viðbeins (supraclavicular brachial plexus) geta tengst hærri tíðni alvarlegra aukaverkana, óháð því hvaða staðdeyfilyf er notað (sjá kafla 4.4).

Almennt krefst deyfing vegna skurðaðgerða (t.d. gjöf utanbasts) notkunar hærri styrkleika og skammta. Ropivacainhydrochlorid Sintetica 10 mg/ml lyfjaformið er ráðlagt við utanbastsdeyfingu þegar alger deyfing hreyfitauga er nauðsynleg vegna aðgerðarinnar. Lægri styrkleikar (2 mg/ml) og skammtar eru ráðlagðir til verkjaleyfingar (t.d. gjöf utanbasts í bráðri verkjameðferð).

Lyfjagjöf

Til notkunar við taugar og utan basts með inndælingu.

Gæta skal þess að nota útsog fyrir og meðan á inndælingu stendur til að koma í veg fyrir gjöf í æð. Þegar gefa á stóran skammt er ráðlagt að gefa reynsluskammt, 3-5 ml af 2% lidocain með adrenalíni 1:200.000. Gjöf í æð fyrir slysi sést á tímabundnum auknum hjartslætti og gjöf í mænu fyrir slysi á einkennum mænuvökvastíflu.

Nota skal útsog fyrir og meðan á gjöf aðalskammtsins stendur, sem skal gefinn hægt eða í stigvaxandi skömmtum á hraðanum 25-50 mg/mín og fylgjast náið með lífsmörkum sjúklings og tala stöðugt við hann. Stöðva skal inndælingu strax ef eitúráhrif koma fram.

Stakir skammtar allt að 250 mg af ropivacain hýdróklóríði hafa verið notaðir við deyfingu utanbasts og þolast vel.

Stakir skammtar allt að 300 mg af ropivacain hýdróklóríði hafa verið notaðir við deyfingu armflækju hjá takmörkuðum fjölda sjúklunga og þolast vel.

Þegar langvarandi deyfing er notuð, hvort sem er með samfelldu innrennsli eða með endurtekinni gjöf stakra skammta verður að hafa í huga hættuna á að plasmáþétti nái eiturmörkum eða valdi staðbundnum taugaskemmdum. Uppsafnaðir skammtar að 675 mg af ropivacain hýdróklóríði við skurðaðgerðir og verkjaleyfingu eftir skurðaðgerð, gefnir á 24 klst. hafa þolast vel hjá fullorðnum, sem og samfelld innrennsli utan basts eftir skurðaðgerð á hraðanum 28 mg/klst. í 72 klst. Hjá takmörkuðum fjölda sjúklunga hafa skammtar allt að 800 mg/dag verið notaðir með tiltölulega fáum aukaverkunum.

Við meðhöndlun verkja eftir skurðaðgerð er eftirfarandi aðferð ráðlögð: Ef gjöfin var ekki hafin fyrir skurðaðgerð, má hefja utanbastsdeyfingu með 7,5 mg/ml af Ropivacainhydrochlorid Sintetica gefið í utanbastsæðalegg. Verkjastillingu er viðhaldið með Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml innrennsli. Innrennslishraðinn 6-14 ml (12-28 mg) á klst. veitir yfirleitt viðunandi verkjastillingu við meðal til miklum verkjum eftir aðgerð með aðeins minniháttar hreyfihömlun sem ekki fer stigvaxandi. Hámarks lengd utanbastsdeyfingar er 3 dagar. Þó skal fylgjast náið með verkjastillandi áhrifum meðferðarinnar svo unnt sé að fjarlægja holæðalegginn um leið og ástand sjúklingsins leyfir. Marktækt minnkuð þörf fyrir ópíóíða hefur sést þegar þessi aðferð er notuð.

Í klínískum rannsóknum á hefur ropivacain hýdróklóríði 2 mg/ml verið gefið eitt sér með innrennsli utan basts til að stjórna verkjum eftir aðgerð eða í blöndu með fentanýli 1-4 µg/ml í allt að 72 klst. Samsetning ropivacain hýdróklóríðs og fentanýls bætti verkjastillingu en olli aukaverkunum ópíóíða. Samsetning ropivacain hýdróklóríðs og fentanýls hefur aðeins verið rannsökuð með ropivacain hýdróklóríði 2 mg/ml.

Þegar notuð er langvarandi deyfing við útlægar taugar, hvort sem er með samfelldu innrennsli eða með endurteknum inndælingum, verður að hafa í huga hættuna á að plasmabéttni nái eiturmörkum eða valdi staðbundnum taugaskemmdum. Í klínískum rannsóknum fékkst deyfing á læristaug með 300 mg af ropivacain hýdróklóríði 7,5 mg/ml fyrir aðgerð og léttivöðva við 225 mg skammt af ropivacain hýdróklóríði 7,5 mg/ml. Verkjastillingu var þá viðhaldið með ropivacain hýdróklóríði 2 mg/ml. Innrennslishraði eða endurteknar inndælingar sem samsvara 10-20 mg á klst. í 48 klst. gáfu viðunandi verkjastillingu og þöldust vel.

Notkun hærri styrkleika en 7,5 mg/ml af ropivacain hýdróklóríði við keisaraskurð hefur ekki verið skjalfest.

Skert nýrnastarfsemi

Venjulega er ekki þörf á því að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þegar lyfið er gefið í stökum skammti eða til skemmri tíma (sjá kafla. 4.4 og 5.2).

Skert lifr starfsemi

Ropivacain hýdróklóríð umbrotnar í lifur og skyldi því nota með varúð hjá sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma. Það gæti þurft að minnka endurtekna skammta vegna seinkaðs útskilnaðar (sjá kafla 4.4. og 5.2).

Börn til og með 12 ára aldurs

Notkun Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml getur tengst altækum og miðlægum eiturverkunum hjá börnum. Notkun minni styrkleika (2 mg/ml, 5 mg/ml) á betur við hjá þessum sjúklingahópi.

Lyfjagjöf

Til notkunar utan basts með inndælingu.

Ráðlagt er að nota útsog með gætni fyrir og meðan á inndælingu stendur til að koma í veg fyrir gjöf í æð. Fylgjast skal náið með lífsmörkum sjúklingsins meðan á inndælingu stendur. Ef einkenni eitrunar koma fram skal stöðva inndælinguna strax.

Stök inndæling dauslægt í utanbast af ropivacain hýdróklóríði 2 mg/ml veitir viðunandi verkjastillingu eftir skurðaðgerð fyrir neðan T12 hjá meirihluta sjúklinga, þegar 2 mg/kg skammtur er gefinn í 1 ml/kg rúmmáli. Aðlaga má rúmmál inndælingar dauslægt í utanbast til að fá fram mismunandi dreifingu á skerðingu snertiskyns, eins og ráðlagt er í kennslubókum. Hjá börnum eldri en 4 ára hafa skammtar allt að 3 mg/kg verið rannsakaðir þar sem þéttni ropivacain hýdróklóríðs er 3 mg/ml. Þessi þéttni tengist hins vegar hærri tíðni hreyfihömlunar.

Ráðlagt er að skipta útreiknuðum skammti af staðdeyfilyfinu upp í nokkra hluta, óháð því hvernig lyfið er gefið.

Ef innrennsli ropivacain hýdróklóríðs er ráðlagt, má nota Ropivacainhydrochlorid Sintetica innrennslislyf, lausn.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Taka skal tillit til almennra frábendinga sem tengjast utanbastsdeyfinu, óháð staðdeyfilyfi sem er notað.
- Svæðisdeyfung í bláæð.
- Leghálsdeyfung í fæðingu
- Blóðmagnsminnkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Svæðisdeyfung skal alltaf gefin við vel útbúnar aðstæður og af fagfólki. Búnaður og lyf til að fylgjast með og til endurlífgunar í neyð skulu vera til staðar.

Ástand sjúklinga sem fá meiriháttar staðdeyfinu skal vera sem best og setja skal upp bláæðalegg áður en staðdeyfin er gefin.

Viðkomandi læknir skal gera viðeigandi ráðstafanir til að koma í veg fyrir inndælingu í æð (sjá kafla 4.2) og skal hafa verið þjálfaður og kunnugur greiningu og meðhöndlun aukaverkana, altækra eituráhrifa og annarra fylgikvilla (sjá kafla 4.8 og 4.9) svo sem inndælingu innanskúms fyrir slysnir sem getur leitt til alvarlegrar mænuvökvastíflu með öndunarstoppi og blóðþrýstingsfalli. Krampar hafa oftast komið fram eftir deyfinu í armflækju eða hratt frásög frá inndælingarstað.

Gæta skal varúðar til að forðast inndælingu í svæði sem eru bólgin.

Áhrif á hjarta og æðar

Fylgjast skal náð með sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum við hjartsláttaróreglu í flokki III (t.d. amiodaroni) og hafa í huga töku hjartalínurits þar sem lyfin geta haft samleggjandi áhrif á hjarta (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum hjartastopps við notkun ropivacain hýdróklóríðs til deyfingar utanbasts eða til deyfingar útlægra tauga, sérstaklega eftir gjöf í æð fyrir slysnir hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með hjartasjúkdóma. Í sumum tilvikum hefur endurlífgun verið erfið. Ef hjartastopp verður getur verið þörf á að framlengja tilraunir til endurlífgunar til að auka líkurnar á árangursríkri útkomu.

Höfuð- og hálsdeyfingar

Ákveðnar aðferðir við staðdeyfinu, svo sem inndælingar í svæði á höfði og hálsi, geta tengst aukinni tíðni alvarlegra aukaverkana, óháð því hvaða staðdeyfilyf er notað.

Meiriháttar deyfing útlægra tauga

Meiriháttar deyfing útlægra tauga getur falið í sér gjöf á miklu magni staðdeyfilyfs í æðaríkt svæði, oft nálægt stórum æðum þar sem aukin hætta er á inndælingu í æð og/eða hröðu altæku frásogi, sem getur leitt til hárrar plasmabéttni.

Ofnæmi

Taka skal tillit til mögulegs krossofnæmis við önnur staðdeyfilyf af flokki amíða (sjá kafla 4.3).

Blóðmagnsminnkun

Sjúklingar með blóðmagnsminnkun af hvaða orsökum sem er geta fengið skyndilegt og alvarlegt blóðþrýstingsfall við staðdeyfinu utanbasts, óháð því hvaða staðdeyfilyf er notað (sjá kafla 4.3).

Veikburða sjúklingar

Veita skal sjúklingum sérstaka athygli séu þeir veikburða vegna aldurs eða annarra þátta eins og leiðslurof í hjarta, að hluta til eða algert, langt genginn lifrarsjúkdóm eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þó er staðdeyfung oft ábending hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi

Ropivacain hýdróklóríð umbrotar í lifur og skal því notað með varúð hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm; minnka gæti þurft endurteknar skammta vegna seinkaðs útskilnaðar.

Yfirleitt er ekki þörf á því að breyta skammti hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þegar gefinn er stakur skammtur eða meðferð stendur yfir í skamman tíma. Blóðsýring og minnkuð þéttni plasmapróteina, sem sjást oft hjá sjúklingum með langvarandi nýrnabilun, geta aukið hættuna á almennum eituráhrifum.

Bráð porfýría

Ropivacainhydrochlorid Syntetica stungulyf, lausn, getur mögulega valdið porfýríu og skal aðeins ávísa sjúklingum með bráða porfýríu þegar enginn öruggari valkostur er fáanlegur. Gera skal viðeigandi ráðstafanir fyrir viðkvæma sjúklinga, samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum og/eða í samráði við viðeigandi sérfræðinga í sjúkdómnum.

Brjóskeyðing

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá brjóskeyðingu hjá sjúklingum sem hafa fengið samfelld innrennsli staðdeyfilyfja í lið, þ.m.t. ropivacain. Í flestum tilvikum hefur verið greint frá brjóskeyðingu í axlarlið. Samfelld innrennsli í lið er ekki samþykkt ábending Ropivacainhydrochlorid Sintetica. Forðast skal að gefa Ropivacainhydrochlorid Sintetica með samfelldu innrennsli í lið, þar sem verkun þess og öryggi hafa ekki verið staðfest.

Langvarandi gjöf

Forðast skal langvarandi gjöf ropivacain hýdróklóríðs hjá sjúklingum sem nota samhliða sterka CYP1A2 hemla, svo sem fluvoxamin og enoxacin (sjá kafla 4.5).

Börn

Sérstakt eftirlit með nýburum getur verið nauðsynlegt vegna óþroskaðra umbrotsferla. Meiri breytileiki í plasmabéttni ropivacain hýdróklóríðs sem hefur sést í klínískum rannsóknum hjá nýburum bendir til þess að það geti verið aukin hættu á altækum eituráhrifum hjá þessum hópi, sérstaklega við samfelld innrennsli utanbasts. Þeir skammtar sem eru ráðlagðir fyrir nýbura eru byggðir á takmörkuðum klínískum upplýsingum. Þegar ropivacain er notað hjá þessum sjúklingahópi, skal fylgjast reglulega með altækum eituráhrifum (t.d. með teiknum um miðtaugakerfiseitrun, hjartalínuriti, súrefnismettun) og staðbundnum taugaskemmdum (t.d. langdregnum bata), og halda eftirlitinu áfram eftir að innrennslinu lýkur, vegna hægs brottfalls hjá nýburum.

- Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ropivacain 7,5 mg/ml og 10 mg/ml hjá börnum til og með 12 ára aldurs.

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml:

Lyfið inniheldur 3 mg af natríum í hverjum ml, sem jafngildir 0,15% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna, samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar við notkun ropivacain hýdróklóríðs hjá sjúklingum sem fá önnur staðdeyfilyf eða lyf með svipaða efnafræðilega byggingu og amíð staðdeyfilyf, t.d. ákveðin lyf við hjartsláttartruflunum, svo sem lídókaín og mexiletin, þar sem altækar eiturverkanir eru samleggjandi. Samhliða notkun Ropivacainhydrochlorid Sintetica með almennum staðdeyfilyfjum eða ópíóíðum getur aukið áhrif (aukaverkanir) beggja lyfja. Sértekar rannsóknir á milliverkunum ropivacain hýdróklóríðs við lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III (t.d. amiodaron) hafa ekki verið gerðar en ráðlagt er að gæta varúðar (sjá kafla 4.4).

Cýtókróm P450 (CYP) 1A2 kemur að myndun 3-hýdroxý ropivacains, helsta umbrotsefnisins.

In vivo minnkaði úthreinsun ropivacain hýdróklóríðs úr plasma um allt að 77% við samhliða gjöf fluvoxamins, sértæks og öflugs CYP1A2 hemils. Því geta öflugir hemlar CYP1A2, svo sem

fluvoxamin og enoxacin, sem eru notaðir samhliða meðan á langvarandi gjöf Ropivacainhydrochlorid Sintetica stendur, milliverkað við ropivacain hýdróklóríð. Forðast skal langvarandi notkun ropivacain hýdróklóríðs hjá sjúklingum sem eru samhliða meðhöndlaðir með öflugum CYP1A2 hemlum (sjá kafla 4.4).

In vivo minnkaði plasmaúthreinsun ropivacain hýdróklóríðs um 15% við samhliða notkun ketoconazols, sértæks og öflugs CYP3A4 hemils. Hömlun þessa ísóensíms er þó ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Ropivacain hýdróklóríð er samkeppnishemill CYP2D6 *in vitro* en virðist ekki hamla ísóensímið við þá blóðþéttni sem næst við klíniska notkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Að utanbastsgjöf við fæðingu undanskilinni liggja engin gögn fyrir um notkun ropivacain hýdróklóríðs á meðgöngu hjá konum. Dýratilraunir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um hvort ropivacain hýdróklóríð skilst út í brjóstamjólki.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla. Staðdeyfilyf geta, háð skammtastærð, haft væg áhrif á dómgreind og samhæfingu, jafnvel þó eitúrahrif á miðtaugakerfi séu ekki sjáanleg og geta tímabundið skert hreyfigetu og árvekni.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir Ropivacainhydrochlorid Sintetica eru svipaðar þeim sem koma fram hjá öðrum langverkandi staðdeyfilyfjum af flokki amíða. Aðgreina þarf aukaverkanir frá lífeðlisfræðilegum áhrifum á deyfingu tauganna sjálfra, t.d. lágþrýstingi og hægtakti við mænu-/utanbastsdeyfingu, og áhrif nálastungu (t.d. mænumargúll, höfuðverkur eftir baststungu, heilahimnubólgu og utanbastsígerð).

Þær aukaverkanir sem oftast var greint frá, ógleði, uppköst og lágþrýstingur, eru almennt mjög algengar við staðdeyfingu og skurðaðgerðir og það er ekki hægt að greina milli þeirra sem orsakast af klínísku ástandi og þeirra sem orsakast af lyfinu eða deyfingunni.

Hlutfall þeirra sjúklinga sem má reikna með að fái aukaverkanir er breytilegt eftir íkomuleið Ropivacainhydrochlorid Sintetica. Altæk og staðbundin áhrif Ropivacainhydrochlorid Sintetica koma yfirleitt fram vegna of stórra skammta, hraðs frásogs eða gjöf í æð fyrir slysi.

Tíðni aukaverkana er talin hér á eftir samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar (≥ 10.000 til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Kvíði

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, náladofi, sundl

Sjaldgæfar: Einkenni eituráhrifa á miðtaugakerfi (krampar, alflog, flog, vægur svimi, náladofi umhverfis munn, doði í tungu, ofnæm heyrn, eyrnasuð, sjóntruflanir, tormæli, vöðvakippir, skjálfti)*, snertiskynsminnkun
Tíðni ekki þekkt: Hreyfitruflun

Hjarta

Algengar: Hægtaktur, hraðtaktur
Mjög sjaldgæfar: Hjartastopp, hjartsláttartruflanir

Æðar

Mjög algengar: Lágþrýstingur^a
Algengar: Háþrýstingur
Sjaldgæfar: Yfirlið

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði
Algengar: Uppköst^b

Nýru og þvagfæri

Algengar: Þvagteppa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Ofurhiti, kuldahrollur
Sjaldgæfar: Lágur líkamshiti

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmislost, ofsabjúgur og ofsakláði)

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Bakverkur

* Þessi einkenni koma yfirleitt fram vegna gjafar í æð fyrir slysn, ofskömmun eða hraðs frásogs (sjá kafla 4.9).

^a Lágþrýstingur er sjaldgæfari í börnum (>1/100)

^b Uppköst eru algengari hjá börnum (>1/10)

Aukaverkanir tengdar lyfjaflokki

Taugufræðilegir fylgikvillar

Taugakvilli og vanstarfsemi mænu (t.d. heilkenni frá fremri mænuslagæð (anterior spinal artery syndrome), skúmbólga, mænutagl), sem geta í mjög sjaldgæfum tilvikum haft varanlegar afleiðingar, hafa verið tengd við staðdeyfingu, óháð því staðdeyfilyfi sem er notað.

Alger mænudeyfing

Alger mænudeyfing getur komið fram ef skammtur í utanbast er gefinn í mænuvökva fyrir slysn.

Bráð altæk eituráhrif

Altæk eituráhrif hafa aðallega í för með sér áhrif á miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi. Þessi áhrif orsakast af hárrí blóðþéttni staðdeyfilyfs, sem geta komið fram vegna gjafar lyfsins í æð (fyrir slysn), ofskömmunar eða óvenju hraðs frásogs frá æðaríkum svæðum (sjá kafla 4.4). Áhrif á miðtaugakerfið eru svipuð fyrir öll staðdeyfilyf af flokki amíða, meðan áhrif á hjarta eru meira háð virka efninu, bæði hvað varðar magn þess og gerð.

Miðtaugakerfi

Eituráhrif á miðtaugakerfi koma fram í þrepum, með sífellt alvarlegri einkennum og teiknum. Í fyrstu koma fram einkenni svo sem sjón- og heyrnartruflanir, doði umhverfis munn, sundl, vægur svimi, dofi og náladofi. Tormæli, vöðvastífni og vöðvakippir eru alvarlegri og geta sést áður en útbreiddir krampar koma fram. Ekki má rangtúlka þessi teikn sem undirliggjandi taugasjúkdóm. Meðvitundarleysi og alflog geta komið í kjölfarið, sem geta varað frá nokkrum sekúndum til nokkurra mínútna. Súrefnisskortur og koltvísýringshækkun koma hratt fram meðan á krömpum stendur vegna aukinnar vöðvavirkni, samhliða truflunum á öndun. Í alvarlegum tilvikum getur andnaud komið fram. Öndunar- og efnaskiptablóðsýringin eykur eituráhrif staðdefilyfja og lengir þau.

Bati kemur eftir endurdreifingu virka efnisins úr miðtaugakerfinu og umbrota og útskilnaðar þess í kjölfarið. Bati getur verið hraður nema stórum skömmtum af lyfinu hafi verið dælt inn.

Eituráhrif á hjarta

Eituráhrif á hjarta eru alvarlegra ástand. Lágþrýstingur, hægtaktur, hjartsláttartruflanir og jafnvel hjartastopp geta komið fram vegna mikillar þéttni staðdefilyfja. Hjá sjálfboðaliðum hefur innrennsli ropivacain hýdróklóríðs í bláæð valdið einkennum bælingar á leiðni og samdráttarkrafti.

Einkenni eituráhrifa á miðtaugakerfi sjást venjulega á undan einkennum frá hjarta og æðum, nema sjúklingurinn hafi verið svæfður eða sé mjög slævður með lyfjum svo sem benzodíazepínunum eða barbitúrötum.

Börn

Reikna má með að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum, fyrir utan lágþrýsting, sem er sjaldgæfari hjá börnum (<1 af 10) og uppköst sem eru algengari hjá börnum (>1 af 10).

Það getur verið erfitt að greina fyrstu einkenni eituráhrifa staðdefilyfja hjá börnum þar sem þau geta ekki sagt frá þeim (sjá einnig kafla 4.4).

Meðhöndlun bráðra altækra eituráhrifa

Sjá kafla 4.9.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar

Inndæling staðdefilyfja í æð fyrir slysi getur valdið tafarlausri (innan sekúndna til nokkurra mínútna) altækri eitrun. Ef um er að ræða ofskömmun er hugsanlegt að hámarks plasmabéttni náist ekki fyrr en eftir eina til tvær klukkustundir, háð stungustað, og einkenni um eituráhrif komi því fram síðar (sjá kafla 4.8 „Bráð altæk eituráhrif“, „Miðtaugakerfi“ og „Eituráhrif á hjarta“).

Meðhöndlun ofskömmunar

Ef einkenni bráðra altækra eituráhrifa koma fram skal strax stöðva inndælingu staðdefilyfsins og meðhöndla einkenni frá miðtaugakerfi (krampar, bæling miðtaugakerfis) án tafar með viðeigandi stuðningi við öndunarveg/öndun og gjöf krampaleysandi lyfja.

Ef blóðrásarstöðvun verður skal strax hefja hjarta- og lungnaendurlífgun. Ákjósanleg súrefnismettun og stuðningur við öndun og blóðflæði, sem og meðhöndlun blóðsýringar er afar mikilvæg.

Ef bæling hjarta- og æðakerfis kemur fram (lágþrýstingur, hægtaktur), skal íhuga notkun viðeigandi vökva í bláæð, æðþrengilyfs og/eða lyfja sem auka samdráttarkraft hjartans. Gefa skal börnum skammta í samræmi við aldur og þyngd.

Komi til hjartastopps getur verið þörf á framlengdum tilraunum til endurlífgunar til að auka líkurnar á árangursríkri útkomu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Staðeyfilyf, amíð, ATC-flokkur: N01BB09

Ropivacain hýdróklóríð er langvirkandi staðeyfilyf af flokki amíða með bæði deyfandi og verkjastillandi áhrif. Í stórum skömmtum af ropivacain hýdróklóríði fæst staðeyfing til aðgerða en við lægri skammta veldur það skerðingu snertiskyns með aðeins minniháttar hreyfihömlun sem fer ekki stigvaxandi.

Verkunarmátinn er afturkræf minnkun á gegndræpi himna í taugavef fyrir natríumjónum. Þar af leiðandi dregur úr afskautunarhraða og örvunarþröskuldur hækkar, sem leiðir til staðbundinnar hömlunar á taugaboðum.

Sá eiginleiki sem einkennir ropivacain hýdróklóríð helst er langur verkunartími. Upphaf verkunar og verkunartími staðeyfingar velta á íkomustað og skammti og æðaherpandi lyf (t.d. adrenalín) hafa ekki áhrif. Sjá nánar um upphaf verkunar og verkunartíma Ropivacainhydrochlorid Sintetica í kafla 4.2.

Heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fengu innrennsli í bláæð þödu ropivacain hýdróklóríð vel við litla skammta og fengu einkenni frá miðtaugakerfi sem reikna mátti með við hámarks þolanlegan skammt. Klínísk reynsla af ropivacain hýdróklóríði bendir til þess að öryggisbil sé gott þegar ráðlagðir skammtar eru notaðir.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásog og dreifing

Ropivacain hýdróklóríð er með handhverfumiðju og er fáanlegt sem hrein S(-)-handhverfa. Það er auðleysanlegt í fitu. Öll umbrotsefni hafa staðeyfandi áhrif en eru mun veikari og verkunarlengd þeirra styttri en ropivacain hýdróklóríðs.

Plasmaþéttni ropivacain hýdróklóríðs fer eftir skammti, íkomustað og æðaríki íkomustaðar. Lyfjahlvörf ropivacain hýdróklóríðs eru línuleg og C_{max} er í réttu hlutfalli við skammtinn.

Frásog ropivacain hýdróklóríðs úr utanbastsrýminu er fullkomið og tvífasa, og er helmingunartími fasanna af stærðargráðunni 14 mín. og 4 klst. hjá fullorðnum. Útskilnaður ropivacain hýdróklóríðs takmarkast af hægu frásogi, sem skýrir hvers vegna helmingunartími þess virðist lengri eftir gjöf utanbasts en eftir gjöf í bláæð. Frásog ropivacain hýdróklóríðs frá dauslægu utanbastsrými er einnig tvífasa hjá börnum.

Meðal heildarplasmaúthreinsun ropivacain hýdróklóríðs er um 440 ml/mín, nýrnaúthreinsun um 1 ml/mín og dreifingarrúmmál við jafnvægi 47 lítrar og lokahelmingunartími 1,8 klst. eftir gjöf í bláæð. Útdráttarhlutfall lifrar fyrir ropivacain hýdróklóríð er um 0,4. Lyfið er að mestu bundið α 1-sýru glýkópróteini í plasma, með hlutfall óbundins lyfs um 6%.

Aukning heildarplasmaþéttni hefur sést meðan á samfelldu innrennsli í utanbast og í léttivöðva stendur, sem tengist aukningu á α 1-sýru glýkópróteini (α 1-acid glycoprotein, AAG) eftir aðgerð.

Breytileiki á þéttni óbundins, þ.e. lyfjafræðilega virks lyfs, hefur verið mun minni en á heildarþéttni í plasma.

Þar sem ropivacain hýdróklóríð er með miðlungs- til lágt útdráttarhlutfall lifrar ætti útskilnaðarhraði þess að vera háður þéttni óbundins lyfs í plasma. Aukning AAG eftir aðgerð minnkar hlutfall óbundins

lyfs vegna aukinnar próteinbindingar, sem dregur úr heildarúthreinsun og leiðir til aukinnar plasmabéttni, eins og sést í rannsóknum á börnum og fullorðnum. Hlutfall óbundins ropivacain hýdróklóríðs helst óbreytt eins og sést á stöðugri þéttni óbundins lyfs við innrennsli eftir aðgerð. Það er þéttni óbundins lyfs sem tengist altækum lyfhrifum og eituráhrifum.

Ropivacain hýdróklóríð berst auðveldlega yfir fylgju og jafnvægi næst hratt með tilliti til hutfalls óbundins lyfs. Próteinbinding er minni í fóstri en móður, sem leiðir til minni heildarplasmabéttni hjá fóstri en móður.

Umbrot og brotthvarf

Ropivacain hýdróklóríð umbrotnar að miklu leyti, að mestu með arómatískri hýdroxýltengingu. Í heild eru 86% af skammtinum skilin út með þvagi eftir gjöf í bláæð, þar af aðeins um 1% sem óbreytt ropivacain hýdróklóríð. Helsta umbrotsefni er 3-hýdroxý-ropivacain, um 37% þess skiljast út með þvagi, að mestu samtengt. Útskilnaður 4-hýdroxý-ropivacains, N-afalkýleraðs umbrotsefnis (PPX) og 4-hýdroxý-afalkýleraðs umbrotsefnis með þvagi telur um 1-3%. Samtengt og ósamtengt 3-hýdroxý-ropivacain sést naumlega í greinanlegri þéttni í plasma.

Svipað mynstur og hjá fullorðnum hefur komið fram varðandi umbrotsefni hjá börnum eldri en eins árs.

Engin merki eru um handhverfingu ropivacain hýdróklóríðs *in vivo*.

Börn

Lyfjahvörf ropivacain hýdróklóríðs voru greind í gögnum úr sameinuðu þýði 192 barna á aldrinum 0 til 12 ára. Úthreinsun óbundins ropivacain hýdróklóríðs og PPX og dreifingarrúmmál óbundins ropivacain hýdróklóríðs velta á bæði líkamsþyngd og aldri þangað til lifrarstarfsemi er fullþroskuð, en eftir það þá velta þau að mestu á líkamsþyngd. Úthreinsun óbundins ropivacain hýdróklóríðs virðist fullþroskuð við 3 ára aldur, úthreinsun PPX við 1 árs aldur og dreifirúmmál óbundins ropivacain hýdróklóríðs við 2 ára aldur. Dreifingarrúmmál óbundins PPX veltur aðeins á líkamsþyngd. Þar sem helmingunartími PPX er lengri og úthreinsun þess minni getur það safnast fyrir við innrennsli utanbasts.

Úthreinsun óbundins ropivacain hýdróklóríðs (Cl_u) eftir 6 mánaða aldur hefur náð gildum sem eru innan bils sem fram kemur hjá fullorðnum. Heildargildi úthreinsunar (Cl) ropivacain hýdróklóríðs sem koma fram í töflunni hér á eftir verða ekki fyrir áhrifum vegna hækkunar á alfa₁-sýru glýkópróteini (AAG) eftir aðgerð.

Áætlaðar lyfjahvarfabreytur sem fengust úr lyfjahvarfafafræðilegri greiningu á sameinuðu þýði barna

Aldursflokkur	BW ^a	Cl ^b	Vu ^c	Cl ^d	t _{1/2} ^e	t _{1/2ppx} ^f
	kg	(l/klst./kg)	(l/kg)	(l/klst./kg)	(klst.)	(klst.)
Nýburar	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mán.	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mán.	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 ár	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ár	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ár	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

a Miðgildi líkamsþyngdar fyrir viðkomandi aldur samkvæmt WHO gagnagrunni

b Úthreinsun óbundins ropivacain hýdróklóríðs

c Dreifingarrúmmál óbundins ropivacain hýdróklóríðs

d Heildarúthreinsun ropivacain hýdróklóríðs

e Lokahelmingunartími ropivacain hýdróklóríðs

f Lokahelmingunartími PPX

Líkindameðaltal (simulated) óbundinnar hámarksþéttni í plasma (C_{u,max}) eftir staka dauslæga (caudal) deyfingu hefur tilhneigingu til að vera hærra hjá nýburum og tími að C_{u,max} (t_{max}) minnkaði með hækkandi aldri. Líkindameðaltal óbundinnar þéttni við lok 72 klst. samfellds innrennslis utanbasts við

ráðlagðan hraða sem skammtur var gefinn á sýndi einnig hærri gildi hjá nýburum samanborið við ungbörn og börn (sjá kafla 4.4).

Líkindameðaltal og bil óbundins Cu_{max} eftir staka dauslæga (caudal) deyfingu

Aldursflokkur	Skammtur (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (klst.)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 mán.	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mán.	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mán.	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 ár	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

a Óbundin hámarksþéttni í plasma

b Tími að óbundinni hámarksþéttni í plasma

c Sjáanleg og skammtastöðluð (dose-normalised) óbundin hámarksþéttni í plasma

Við 6 mánaða aldur, aldurinn þar sem skilin verða varðandi ráðlagðan skammtahraða við samfellt innrennsli utanbasts, hefur úthreinsun óbundins ropivacain hýdróklóríðs náð 34% og óbundins PPX náð 71% af gildum fyrir fullþroskaðan einstakling. Altæk útsetning er meiri hjá nýburum og eitthvað meiri hjá ungbörnum milli 1 og 6 mánaða gömlum, samanborið við eldri börn, sem tengist óþroskaðri lifrarstarfsemi þeirra. Þetta er þó að hluta vegið upp með 50% minni ráðlögðum skammtahraða við samfellt innrennsli hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða.

Líkindasumma (simulations on the sum) óbundinnar plasmaþéttni ropivacain hýdróklóríðs og PPX í plasma, byggð á lyfjahvarfabreytum og breytileika þeirra í þýðisgreiningunni, benda til þess að stækka þurfi ráðlagðan skammt við staka dauslæga deyfingu 2,7-falt hjá yngsta hópnum og 7,4-falt hjá 1 til 10 ára hópnum til þess að gildi efri áætlaðs 90% öryggisbilsins nái að þröskuldi fyrir altæk eituráhrif. Samsvarandi stuðlar fyrir samfellt innrennsli utanbasts eru 1,8 hjá yngsta hópnum og 3,8 hjá 1 til 10 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Á grundvelli hefðbundinna rannsókna á öryggi lyfsins, eituráhrifum eftir staka og endurtekna skammta, eituráhrifum á æxlun, stökubreytandi áhrifum og staðbundnum eiturverkunum greindist engin hættu fyrir menn önnur en sú sem búast má við út frá lyfhrifum ropivacain hýdróklóríðs við stóra skammta (t.d. teikn frá miðtaugakerfi, þ.m.t. krampar og eituráhrif á hjarta).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Natríum hýdroxíð (til að stilla sýrustig)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Þar sem samrýmanleiki hefur ekki verið rannsakaður má ekki blanda lyfinu við önnur lyf.

Ropivacain hýdróklóríð getur fallið út í basískum lausnum þar sem það er torleyst við $pH > 6,0$.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol áður en umbúðir eru opnaðar

3 ár

Geymsluþol eftir opnun

Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og geymsluaðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notandans og ættu ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml stungulyf, lausn

Polypropylene lykjur:

10 x 10 ml, 10 x 20 ml sæfðar lykjur í plastþynnu.

Polypropylene lykjur eru sérhannaðar til að passa fyrir Luer lock og Luer fit sprautur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun

Ropivacainhydrochlorid Sintetica er án rotvarnarefna og aðeins einnota. Farga skal ónotaðri lausn.

Skoðið lyfið fyrir notkun. Aðeins skal nota lausnina ef hún er tær, laus við sýnilegar agnir og ef umbúðir eru óskemmdar.

Ekki má endursæfa órofnar umbúðir.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Muenster
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/074/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. júlí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. janúar 2024.