

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml oplossing voor injectie

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 7,5 mg/ml oplossing voor injectie

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 10 mg/ml oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie:

1 ml infuus oplossing bevat 2 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 zak van 100 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 zak van 200 ml oplossing voor infusie bevat 400 mg ropivacaïne hydrochloride.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat 2 mg ropivacaïne hydrochloride .

1 ampul van 10 ml bevat 20 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 20 ml bevat 40 mg ropivacaïne hydrochloride.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 7,5 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride 7,5 mg.

1 ampul van 10 ml bevat 75 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 20 ml bevat 150 mg. ropivacaïne hydrochloride.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 10 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat 10 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 10 ml bevat 100 mg. ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 20 ml bevat 200 mg. ropivacaïne hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 3 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie:

Oplossing voor infusie.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml, 7,5 mg/ml, 10 mg/ml oplossing voor injectie:

Oplossing voor injectie.

Steriele, heldere, kleurloze, isotone, waterige oplossing met een pH tussen 4.0-6.0.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

*Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 7,5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar voor:*

#### **Chirurgische anesthesie**

- Epidurale blokken voor een operatie, met inbegrip van een keizersnede
- Grote zenuwblokkades
- Veldblokkades

*Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar voor:*

#### **Acute pijnbehandeling**

- Continue epidurale infusie of intermitterende bolustoediening tijdens de bevalling of bij postoperatieve pijn
- Veldblokkades
- Continue perifere zenuwblokkade via continue infusie of intermitterende bolusinjecties, bijv. postoperatieve pijnbehandeling.

Bij zuigelingen vanaf 1 jaar en kinderen tot en met de leeftijd van 12 jaar voor (per- en postoperatief):

- Enkelvoudige en continue perifere zenuwblokkade

Bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot en met de leeftijd van 12 jaar voor (per- en postoperatief):

- Caudale epidurale blokkade
- Continue epidurale infusie

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Ropivacaïne Hydrochloride dient alleen gebruikt te worden door of onder toezicht van specialisten met ervaring in plaatselijke anesthesie.

## **Dosering**

### **VOLWASSENEN EN ADOLESCENTEN VANAF DE LEEFTIJD VAN 12 JAAR**

De navolgende tabel is een leidraad voor dosering bij de gebruikelijke blokkades. De laagst mogelijke dosering vereist voor een effectieve blokkade moet worden gebruikt. De ervaring van de specialist en zijn kennis van de lichamelijke conditie van de patiënt zijn van belang bij het bepalen van de dosis.

**Tabel 1** Volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar

	<b>Conc. mg/ml</b>	<b>Volume ml</b>	<b>Dosis (§) mg</b>	<b>Aanvang minuten</b>	<b>Duur uren</b>
<b>CHIRURGISCHE ANESTHESIE</b>					
<b>Lumbale epidurale toediening</b>					
Chirurgische ingrepen	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
Keizersnede	7.5	15-20	113-150 <sup>(1)</sup>	10-20	3-5
<b>Thoracale epidurale toediening</b>					
Voor het zetten van een blok t.b.v. postoperatieve pijnbestrijding	7,5	5-15 (afhankelijk van het niveau van de injectie)	38-113	10-20	n.v.t. <sup>(2)</sup>
<b>Grote zenuwblokkade*</b>					
Plexus-brachialisblokkade	7,5	30-40	225-300 <sup>(3)</sup>	10-25	6-10
<b>Veldblokkade</b> (bijv. kleine zenuwblokkades en infiltraties)					
	7.5	1-30	7.5-225	1-15	2-6
<b>ACUTE PIJNBEHANDELING</b>					
<b>Lumbale epidurale toediening</b>					
Bolus	2	10-20	20-40	10-15	0.5-1.5
Intermitterende injecties (top-up) (bijv. pijnbehandeling bij een bevalling)	2	10-15 (minimum interval 30 minuten)	20-30		
Continue infusie (bijv. bij pijn bij een bevalling)	2	6-10 ml/h	12-20 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Postoperatieve pijnbehandeling	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
<b>Thoracale epidurale toediening</b>					
Continue epidurale infusie (postoperatieve pijnbehandeling)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
<b>Veldblokkades</b> (bijv. kleine zenuwblokkades en infiltraties)					
	2	1-100	2.0-200	1-5	2-6
<b>Perifere zenuwblokkade</b> <b>(femorale of interscalene blokkade)</b>					
Continu infuus of intermitterende injecties (bijv. postoperatieve pijnbehandeling)	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing

(§) De bovenvermelde doseringen in de tabel verwijzen naar ropivacaïne hydrochloride en zijn in het algemeen nodig voor een effectieve blokkade en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij volwassenen. Individuele variaties in aanvang en

duur kunnen voorkomen. De getallen in de kolom 'Dosis' geven het verwachte gemiddelde doseringsbereik weer van de benodigde ropivacaïne hydrochloride. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, zowel voor specifieke anesthesische blokkadetechnieken, als voor de individuele behoefte van de patiënt.

\* Voor grote zenuwblokkades kan alleen voor een plexus-brachialisblokkade een doseringsadvies worden gegeven. Voor andere grote zenuwblokkades zijn mogelijk lagere doseringen nodig. Momenteel is er echter geen ervaring met specifieke doseringsadviezen met andere blokken.

(1) De dosering dient stapsgewijs te worden verhoogd, met een aanvangsdosering van ongeveer 100 mg (97,5 mg = 13ml; 105mg = 14ml) te geven in 3-5 minuten. Zonodig kunnen 2 aanvullende doseringen van in totaal 50 mg worden gegeven.

(2) n.v.t. = niet van toepassing

(3) De dosis voor een grote zenuwblokkade dient aangepast te worden aan de plaats van toediening en de conditie van de patiënt. Interscaleen en supraclaviculaire plexus-brachialisblokkade kan een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen betekenen, ongeacht het gebruikte anestheticum (zie rubriek 4.4).

In het algemeen is voor anesthesie ten behoeve van chirurgische ingrepen (bijv. bij epidurale toediening) het gebruik van hogere concentraties en doseringen noodzakelijk. Ropivacaïne Hydrochloride 10mg/ml oplossing voor injectie wordt aanbevolen voor die gevallen van epidurale anesthesie waarbij een volledig motorisch blok noodzakelijk is voor de ingreep. Voor het verkrijgen van analgesie daarentegen (bijv. epidurale toediening voor acute pijnbehandeling) worden de lagere concentraties en doseringen aanbevolen.

## **Wijze van toediening**

Voor perineuraal en epiduraal gebruik

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een onbedoelde intravasculaire injectie te voorkomen. Als een hogere dosis moet worden toegediend, wordt een testdosis van 3-5 ml lidocaïne met adrenaline aangeraden. Een ongewilde intravasculaire injectie is herkenbaar aan de tijdelijke toename van de hartfrequentie, en in geval van een ongewilde intrathecale injectie door signalen van een spinaal blok.

Er dient zowel voor als tijdens de toediening van de hoofddosis te worden geaspireerd. De hoofddosis dient langzaam of in kleine doses met een snelheid van 25-50 mg/min. te worden toegediend. Tegelijkertijd dienen de vitale functies van de patiënt nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en moet met de patiënt mondeling contact worden onderhouden.

Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt. Enkelvoudige doseringen tot 250 mg ropivacaïne hydrochloride voor chirurgische ingrepen onder epidurale anesthesie werden goed verdragen.

Bij een beperkt aantal patiënten is een enkelvoudige dosis van 300 mg gebruikt voor een plexus-brachialisblokkade, deze dosering werd goed verdragen.

Als een langdurige blokkade door continue epidurale infusie of herhaalde toediening van

bolusinjecties gewenst is, moet er rekening worden gehouden met het risico van het bereiken van toxische plasmaspiegels, of het veroorzaken van lokale zenuwbeschadigingen. Cumulatieve dosis tot 675 mg ropivacaïne voor chirurgische ingrepen en postoperatieve analgesie, verdeeld over 24 uur, evenals een postoperatief continu epiduraal infuus tot 28mg/uur gedurende 72 uur, werden goed verdragen door volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn hogere doseringen tot 800 mg/dag toegediend met relatief weinig bijwerkingen.

Voor postoperatieve pijnbehandeling kan de volgende techniek worden aanbevolen: zet een epiduraal blok met Ropivacaïne Hydrochloride 7,5 mg/ml met behulp van een epidurale katheter (tenzij deze al preoperatief is ingebracht). De analgesie wordt onderhouden met een infusie van Ropivacaïne Hydrochloride 2 mg/ml. Infusiesnelheid van 6-14 ml (12-28 mg) per uur zorgt voor voldoende analgesie met slechts een licht en niet-progressief motorisch blok bij de meeste patiënten met matige tot ernstige postoperatieve pijn. De maximale duur van een epiduraal blok is 3 dagen. Het analgetisch effect dient echter nauwgezet te worden gevolgd, zodat de katheter verwijderd kan worden zodra de pijnsensatie dit toelaat. Met deze techniek is een significante vermindering in de behoefte aan opioïden waargenomen.

Een epidurale infusie van Ropivacaïne Hydrochloride 2 mg/ml alleen of gemengd met fentanyl 1- 4 µg/ml is in klinisch onderzoek gebruikt voor postoperatieve pijnbehandeling tot hooguit 72 uur. De combinatie van Ropivacaine Hydrochloride en fentanyl gaf een betere verlichting van de pijn maar veroorzaakte wel opiaat gerelateerde bijwerkingen. De combinatie van Ropivacaine Hydrochloride en fentanyl is alleen onderzocht voor Ropivacaine Hydrochloride 2 mg/ml.

Als langdurige perifere zenuwblokkades worden toegepast, hetzij door continue infusie hetzij door herhaalde injecties, moet het risico van het bereiken van een toxische plasmaconcentratie of het veroorzaken van lokaal neurale letsel overwogen worden. In klinische studies werd voor de operatie een femorale zenuwblokkade ingesteld met respectievelijk 300 mg Ropivacaïne Hydrochloride 7.5 mg/ml en een interscalene blokkade met 225 mg Ropivacaïne Hydrochloride 7,5 mg/ml. Analgesie werd daarna onderhouden met Ropivacaïne Hydrochloride 2 mg/ml. Infusiesnelheden of intermitterende injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur zorgden voor een adequate analgesie en werden goed verdragen.

Het gebruik van hogere concentraties dan 7,5 mg/ml Ropivacaïne Hydrochloride bij een keizersnede is niet onderzocht.

Pediatische patiënten

**Tabel 2 Epiduraal blok: Pediatische patiënten van 0 (pasgeborenen) tot en met de leeftijd van 12 jaar**

	<b>Conc.</b> <b>mg/ml</b>	<b>Volume</b> <b>ml/kg</b>	<b>Dosis (§)</b> <b>mg/kg</b>
<b>ACUTE PIJNBEHANDELING (per- en postoperatief)</b>			
<b>Enkelvoudig caudaal epiduraal blok</b>	2	1	2
Blokken beneden T12 bij kinderen met een maximaal lichaamsgewicht van 25 kg.			
<b>Continue epidurale infusie</b>			
bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
VAN 0 TOT 6 MAANDEN			
Bolus dosis (a)	2	0.5-1	1-2
bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
VAN 0 TOT 6 MAANDEN			
Bolus dosis (a)			
Infusie tot 72 uur	2	0.5-1	1-2
VAN 6 TOT 12 MAANDEN			
Bolus dosis (a)		0.1ml	0.2mg2
		ml/kg/u	mg/kg/u
Infusie to 72 uur	2		
VAN 1 TOT 12 JAAR			
Bolus dosis (b)		0.2ml/kg/u	0.4mg/kg/u
Infusie tot 72 uur	2		
	2	1	2
		0.2ml/kg/u	0.4mg/kg/u
VAN 6 TOT 12 MAANDEN			
Bolus dosis (a)	2	0.5-1	1-2
Infusie tot 72 uur	2	0.2 ml/kg/u	0.4 mg/kg/u
VAN 1 TOT 12 MAANDEN			
Bolus dosis (b)	2	1	2
Infusie tot 72 uur	2	0.2 ml/kg/u	0.4 mg/kg/u

(§) De bovenvermelde doseringen in de tabel verwijzen naar ropivacaïne hydrochloride en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij kinderen. Individuele variaties treden op. Bij 'zware' kinderen is een geleidelijke afname van de dosering vaak nodig en deze dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. Het volume voor enkelvoudig caudaal epiduraal blok en voor epidurale bolus mag de 25 ml niet overschrijden. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, voor zowel het gebruik van andere lokaal anesthetische technieken als de vereisten voor de individuele patiënt.

- (a) Lage doseringen van het doseringsinterval worden geadviseerd bij thoracale epidurale blokken terwijl hoge doseringen van het doseringsinterval worden geadviseerd bij lumbale of caudale epidurale blokken.
- (b) Geadviseerd bij lumbale epidurale blokken. Het is een goede gewoonte om de bolus dosis voor thoracale epidurale analgesie te verminderen.

Het gebruik van ropivacaïne 7,5 en 10 mg/ml kan worden geassocieerd met systemische en centrale vergiftigingen bij kinderen. Lagere sterktes (2mg/ml, 5mg/ml) zijn geschikter voor toediening aan deze groep.

Het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

**Tabel 3 Perifere zenuwblokkade: Zuigelingen en kinderen 1-12 jaar**

	<b>Conc.</b> <b>mg/ml</b>	<b>Volume</b> <b>ml/kg</b>	<b>Dosis (§)</b> <b>mg/kg</b>
<b>ACUTE PIJNBEHANDELING (per- en postoperatief)</b>			
<b>Enkelvoudige caudale epidurale blokkade</b>	2.0	0.5-0.75	1.0-1.5
Eenmalige injectie voor perifere zenuwblokkade bijv. ilioinguinale zenuwblokkade, plexus-brachialisblokkade, fascia iliaca compartiment blokkade			
Meerdere blokkades	2.0	0.5-1.5	1.0-3.0
<b>Continue infusie voor perifere zenuwblokkade bij kinderen</b>	2.0	0.1-0.3	0.2-0.6
<b>1 tot 12 jaar</b>		ml/kg/u	mg/kg/u
Infusie tot 72 uur			

- (§) De bovenvermelde doseringen in de tabel verwijzen naar Ropivacaïne Hydrochloride en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij pediatrische patiënten. Individuele variaties treden op. Bij 'zware' kinderen is een geleidelijke afname van de dosering vaak nodig en deze dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. Het volume voor enkelvoudig caudaal epiduraal blok en voor epidurale bolus mag de 25 ml niet overschrijden. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, voor zowel het gebruik van andere lokaal anesthetische technieken als de vereisten voor de individuele patiënt.

Eenmalige injectie voor perifere zenuwblokkade (bijv. ilioinguinale zenuwblokkade, plexus-brachialisblokkade) mag niet hoger zijn dan 2.5-3.0 ml/kg.

De doseringen voor perifere blokkade bij zuigelingen en kinderen dienen als leidraad voor het gebruik bij kinderen zonder ernstige ziekte. Bij kinderen met ernstige ziekten worden conservatievere doseringen en nauwgezette controle aanbevolen.



## **Wijze van toediening**

Voor perineuraal en epiduraal gebruik

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een onbedoelde intravasculaire injectie te voorkomen. Gedurende de injectie dienen de vitale functies van de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Indien toxische verschijnselen optreden, dient de injectie onmiddellijk te worden gestaakt.

Een enkelvoudige caudale epidurale injectie van Ropivacaïne Hydrochloride 2mg/ml geeft bij de meeste patiënten voldoende postoperatieve analgesie beneden T12 bij gebruik van een dosering van 2mg/kg met een volume van 1ml/kg. Zoals aanbevolen in de gebruikelijke naslagwerken, kan het volume van de caudale epidurale toediening worden aangepast om verschillende verdelingen van het sensorisch blok te verkrijgen. Doseringen tot 3mg/kg met een concentratie van ropivacaïne 3mg/ml zijn onderzocht bij kinderen vanaf 4 jaar. Echter bij deze concentratie kwam een hogere incidentie van een motorisch blok voor.

Ongeacht de manier van toedienen wordt het verdelen van de berekende dosis lokaal-anestheticum aanbevolen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor andere lokale anesthetica van het amidetype.
- Er dient rekening te worden gehouden met algemene contra-indicaties, onafhankelijk van de gebruikte lokale anesthetica voor epidurale anesthesie.
- Intraveneuze plaatselijke anesthesie.
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen.
- Hypovolemie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Plaatselijke anesthesie dient altijd te worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimtes. Apparatuur en geneesmiddelen noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onder handbereik te zijn. Patiënten dienen bij het zetten van een groot blok in optimale conditie te zijn en voor de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht. De uitvoerende arts dient de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te nemen om een intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2). Tevens dienen zij vertrouwd te zijn met de te gebruiken technieken, op de hoogte te zijn van diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.8 en 4.9) zoals een ongewilde subachnoïdale injectie

die een hoog spinaal blok kan veroorzaken met apnoe en hypotensie. Na een plexus-brachialisblokkade en een epidurale blokkade komen convulsies het meeste voor; dit is meest waarschijnlijk het gevolg van een ongewilde intravasculaire injectie of een snelle absorptie vanaf de plaats van injectie.

Opletten is geboden om injecties in ontstoken gebied te voorkomen.

### **Cardiovasculair**

Patiënten die worden behandeld met klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron) dienen onder strenge bewaking te staan en ECG monitoring moet overwogen worden, aangezien de cardiale effecten additief kunnen zijn.

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van hartstilstand gedurende het gebruik van Ropivacaïne bij epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkades, met name na een onbedoelde, onvoorziene intravasculaire toediening bij bejaarde patiënten en bij patiënten met bijkomende hartaandoeningen. In enkele gevallen was reanimatie moeilijk. Indien een hartstilstand plaatsvindt, dan zouden, ter verhoging van de kans op een succesvol resultaat, kan langdurige reanimatie vereist zijn.

### **Hoofd en nek blokkades**

Onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum kunnen sommige lokaal anesthesische technieken, zoals injecties in het hoofd-/nekgebied, aanleiding geven tot een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen.

### **Grote perifere zenuwblokkades**

Het zetten van grote perifere zenuwblokkades kan gepaard gaan met de toediening van grote hoeveelheden lokale anesthetica in vaatrijke gebieden, vaak dichtbij grote vaten, waarbij er een verhoogd risico is op intraveneuze injectie en/of bij snelle systemische absorptie, leidend tot hoge plasma concentraties.

### **Overgevoeligheid**

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokale anesthetica van het amidetype.

### **Hypovolemie**

Patiënten met hypovolemie ten gevolge van welke reden dan ook kunnen plotseling een ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens epidurale anesthesie, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum.

### **Patiënten in een algemene slechte conditie**

Patiënten die in een slechte algemene conditie zijn als gevolg van hun leeftijd of andere

compromitterende factoren, zoals een gedeeltelijk of totaal AV-blok, leverziekte in een vergevorderd stadium of ernstige nierfunctiestoornis, vereisen bijzondere aandacht, plaatselijke anesthesie is echter vaak geïndiceerd bij deze patiënten.

### **Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen**

Ropivacaïne wordt in de lever gemetaboliseerd en dient derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige leverziekten; vanwege de vertraagde eliminatie zouden herhaalde doseringen mogelijk moeten worden verlaagd. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is het doorgaans niet nodig de dosering aan te passen voor een enkele dosis of een korte behandeling. De acidose en verlaagde plasma-eiwitconcentratie, die vaak voorkomen bij patiënten met chronisch nierfalen, kunnen het risico op systemische toxiciteit verhogen.

### **Acute porfyrie**

Ropivacaïne oplossing voor injectie en infusie is mogelijk porphyrogeen en dient alleen aan patiënten te worden voorgeschreven met acute porfyrie wanneer er geen veiliger alternatief voorhanden is. Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen in acht te worden genomen bij kwetsbare patiënten volgens standaard tekstboeken en/of in overleg met een deskundige op het gebied van deze ziekte.

### **Chondrolysis**

Na het in de handel brengen zijn er meldingen geweest van chondrolysis bij patiënten die onafgebroken postoperatieve intra-articulaire infusie van lokale anesthetica toegediend hebben gekregen, waaronder ropivacaïne. Bij de meeste gemelde gevallen van chondrolysis ging het om het schoudergewricht. Onafgebroken intra-articulaire infusie is geen goedgekeurde indicatie voor ropivacaïne. Onafgebroken intra-articulaire infusie met ropivacaïne moet worden vermeden, aangezien de werkzaamheid en veiligheid niet is vastgesteld.

### **Hulpstoffen met bekend effect**

Dit geneesmiddel bevat 3 mg natrium per ml. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, dienen hiermee rekening te houden.

### **Langdurige toediening**

Een aanhoudende toediening van ropivacaïne moet worden vermeden bij patiënten die tegelijkertijd met sterke CYP1A2-remmers worden behandeld, zoals bijv. fluvoxamine en enoxacin (zie rubriek 4.5).

### **Pediatrische patiënten**

Pasgeborenen kunnen speciale aandacht nodig hebben aangezien de metabolisering onvoldoende is volgroeid. De grotere variatie in plasmaconcentratie van ropivacaïne waargenomen in klinisch

onderzoek bij pasgeborenen laat zien dat er een groter risico kan zijn van systemische toxiciteit in deze leeftijdsgroep, vooral tijdens continue epidurale infusie. De aanbevolen dosis voor pasgeborenen is gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Indien ropivacaïne wordt gebruikt voor patiënten in deze leeftijdsgroep is regelmatige monitoring van de systemische toxiciteit (bijv. bij tekenen van toxiciteit van het CZS, ECG, SpO<sub>2</sub>) en lokale neurotoxiciteit (bijv. bij langdurig herstel) vereist, deze moet na de infusie worden voortgezet wegens trage eliminatie in pasgeborenen.

De veiligheid en werkzaamheid van ropivacaïne 7,5 en 10 mg/ml bij kinderen tot en met 12 jaar zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van ropivacaïne 2 mg/ml voor veldblokkades bij kinderen tot en met 12 jaar zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van ropivacaïne 2 mg/ml voor perifere zenuwblokkades bij zuigelingen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ropivacaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij wie andere lokale anesthetica worden toegepast of aan wie medicatie wordt verstrekt waarvan de structuur verwant is aan lokale anesthetica van het amidetype, zoals bepaalde antiaritmica, bijv. lidocaïne en mexiletine, omdat de systemische toxische effecten additief zijn. Gelijktijdig gebruik van ropivacaïne met algemene anesthetica of met opoiden kan tot potentiëring van elkaars (bij)werkingen leiden. Specifieke interactie-studies met ropivacaïne en klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron) zijn niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 1A2 is betrokken bij het ontstaan van de belangrijkste metabooliet 3-hydroxyropivacaïne. Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve en krachtige remmer van CYP1A2, werd in vivo de plasmaklaring van ropivacaïne met maximaal 77% gereduceerd. Als gevolg hiervan kunnen sterke remmers van CYP1A2, zoals bijvoorbeeld fluvoxamine en enoxacin, die tegelijkertijd tijdens een langere toediening van ropivacaïne worden toegediend, interfereren met ropivacaïne. Bij patiënten die tegelijkertijd met sterke CYP1A2 remmers worden behandeld, moet een langere toediening van ropivacaïne worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening van ketoconazol, een selectieve en potente remmer van CYP3A4, werd in vivo de plasmaklaring van ropivacaïne met 15% gereduceerd. Het is echter niet waarschijnlijk dat de remming van dit iso-enzym klinisch relevant is.

Ropivacaïne is in vitro een competitieve remmer van CYP2D6, maar bij de klinisch relevante

plasmaspiegels schijnt er van remming geen sprake te zijn.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Afgezien van epidurale toediening bij zwangerschap zijn er over het gebruik van ropivacaïne in de zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de passage van ropivacaïne in moedermelk.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens bekend over de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

Afhankelijk van de dosis kunnen lokale anesthetica echter een geringe invloed op de mentale functies en het coördinatievermogen hebben, zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het CZS aanwezig zijn, waardoor tijdelijk de motoriek en alertheid kunnen worden beïnvloed.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van Ropivacaïne komt overeen met dat van andere langwerkende lokale anesthetica van het amidetype. Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade zelf, zoals bijv. een bloeddrukdaling en bradycardie tijdens spinale/epidurale anesthesie.

##### Tabel van bijwerkingen

De volgende frequenties zijn gebruikt voor het optreden van bijwerkingen:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), , en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Orgaanklasse systeem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Psychische stoornissen</i>	Soms	Angst
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms	Symptomen van toxiciteit van CZS (convulsies, tonisch-clonische convulsies, toevallen, licht gevoel in het hoofd, paresthesie rond de mond, doof gevoel van de tong, tinnitus, hyperacusis, gezichtsstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor)*, hypoesthesie
	Niet bekend	Dyskinesie
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Bradycardie, tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zeer vaak	Hypotensie <sup>(a)</sup>
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope
<i>Ademhalingsstelsel-, Borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Soms	Dispnoe
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken <sup>(b)</sup>
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	Urineretentie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Temperatuurstijging, koude rillingen
	Soms	Hypothermie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock, angioneurotisch oedeem en urticaria)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Vaak	Rugpijn

\* Deze symptomen komen meestal voor bij een onbedoelde intravasculaire injectie, overdosering of een snelle absorptie (zie rubriek 4.9).

(a) Hypertensie is minder frequent bij kinderen (>1/100).

- (b) Braken is meer frequent bij kinderen (>1/10).

### **Klasse-gerelateerde bijwerkingen**

#### *Neurologische complicaties*

Neuropathie en functiestoornissen van het ruggenmerg (zoals bijv. arteria spinalis anterior syndroom, arachnoïditis, cauda equine syndroom) zijn, onafhankelijk van het gebruikte lokale anestheticum, waargenomen bij plaatselijke anesthesie. In zeldzame gevallen kan dit leiden tot blijvende stoornissen.

#### *Totaal spinaal blok*

Een totaal spinaal blok kan optreden wanneer een epidurale dosis onbedoeld intrathecaal wordt toegediend.

#### *Acute systemische toxiciteit*

Systemische toxische reacties hebben voornamelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel (CZS) en het hart- en vaatstelsel (HVZ). Zulke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, veroorzaakt door een (ongewilde) intravasculaire injectie, overdosering of buitengewoon snelle absorptie via vaatrijke gebieden (zie rubriek 4.4). Reacties op het CZS zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide-type, terwijl cardiovasculaire reacties zowel kwalitatief als kwantitatief meer afhankelijk zijn van het werkzame bestanddeel.

#### *Centraal zenuwstelsel toxiciteit*

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel treedt geleidelijk op, waarbij de symptomen en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen zijn gehoor- en visusstoornissen, verdoofd gevoel rond de mond, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, oorsuizen en parathesieën. Dysarthrie, spierstijfheid en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet te worden verward met neurotisch gedrag. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies volgen, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot minuten. Ten gevolge van de toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op gedurende de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. De respiratoire en metabole acidose nemen toe en versterken de toxische effecten van lokale anesthetica. Herstel volgt op de redistributie van het lokale anestheticum vanuit het centraal zenuwstelsel, waarna metabolisme en excretie plaatsvindt. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden van het product zijn geïnjecteerd.

#### *Cardiovasculaire toxiciteit*

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op een ernstigere situatie. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van het lokale anestheticum. Intraveneuze infusie van ropivacaïne gaf bij vrijwilligers tekenen van verminderde geleiding en contractiliteit.

In het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit in het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Bij kinderen zijn de eerste signalen van lokale anesthesische toxiciteit vaak moeilijk te ontdekken, omdat kinderen niet in staat zijn deze verbaal te uiten. Zie ook rubriek 4.4

### **Pediatrische patiënten:**

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn dezelfde als bij volwassenen. Dit geldt niet voor hypotensie, die minder vaak bij kinderen voorkomt (<1 op 10) en braken, dat vaker bij kinderen voorkomt (>1 op 10).

Bij kinderen zijn de eerste signalen van lokale anesthesische toxiciteit vaak moeilijk te ontdekken, omdat kinderen niet in staat kunnen zijn deze verbaal te uiten (zie rubriek 4.4).

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **Behandeling van acute systemische toxiciteit**

Zie rubriek 4.9

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Onbedoelde intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen ogenblikkelijk (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In geval van overdosering zullen, afhankelijk van de injectieplaats, de piek-plasmaconcentraties pas één tot



twee uur na toediening worden bereikt; symptomen van toxiciteit zullen derhalve vertraagd optreden (zie rubriek 4.8).

### Behandeling

Als verschijnselen van acute systemische toxiciteit optreden, dient de toediening van het lokaal anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt. CZS-symptomen (convulsies, depressie van het CZS) moeten onmiddellijk worden behandeld met geschikte luchtwegen/ademhalingsondersteuning en het toedienen van anticonvulsiva.

In geval van een cardiorespiratoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonale resuscitatie te worden toegepast. Optimale oxygenatie, ventilatie en ondersteuning van de circulatie en behandeling van acidose zijn van vitaal belang.

Als cardiovasculaire depressie optreedt (hypotensie, bradycardie) dient een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en of inotrope middelen te worden overwogen. De dosering bij kinderen moet in overeenstemming zijn met hun leeftijd en gewicht.

In geval van een hartstilstand kan langdurige reanimatie nodig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Lokale anestetica, Amides

ATC-code: N01B B09

Ropivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthesische als analgetische effecten. Bij hoge dosering veroorzaakt ropivacaïne anesthesie voor chirurgische ingrepen, terwijl bij lagere doseringen een sensorisch blok ontstaat met een beperkt en niet-progressief motorisch blok.

De werking berust op een reversibele vermindering van de permeabiliteit van de membraan van de zenuwcel voor natriumionen. Als gevolg hiervan worden de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als gevolg een lokale blokkade van de zenuwimpulsen.

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokale anesthesische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bijv. adrenaline).

Voor wat betreft het intreden van de werking van Ropivacaïne en de werkingsduur zie de tabel 'Dosering en wijze van toediening'.

Intraveneuze infusie van ropivacaïne in lage doseringen werd goed verdragen door gezonde vrijwilligers; de CZS-symptomen bij de maximaal getolereerde dosis waren te verwachten. De klinische ervaring duidt op een goede veiligheidsmarge voor dit middel wanneer adequaat gebruikt in de aanbevolen doseringen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ropivacaïne heeft een chiraal centrum en is beschikbaar als zuivere S-(-)- enantiomeer. Het is in hoge mate vetoplosbaar. Alle metabolieten hebben een lokaal anesthetisch effect, maar een aanzienlijk lagere effectiviteit en kortere werkingsduur dan ropivacaïne.

De plasmaconcentratie van ropivacaïne hangt af van de dosis, de toedieningsweg en de doorbloeding van de injectieplaats. De farmacokinetiek van ropivacaïne is lineair en de C<sub>max</sub> is evenredig met de dosis.

De absorptie ropivacaïne vanuit de epidurale ruimte is volledig en bifasisch met als halfwaardetijden respectievelijk 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De langzame absorptiefase is de snelheidsbepalende factor bij de eliminatie van ropivacaïne; dit verklaart waarom de schijnbare eliminatie-halfwaardetijd langer is na epidurale dan na intraveneuze toediening.

Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van ca. 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min, een verdelingsvolume bij steady state van 47 liter en een terminale eliminatie-halfwaardetijd van 1,8 uur na intravasculaire toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ca. 0,4. Het wordt in plasma voornamelijk gebonden aan de  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur; de vrije ongebonden fractie is ca.6%.

Als gevolg van een postoperatieve verhoging van  $\alpha_1$ -glycoproteïnezuur is een toename van de totale plasmaconcentraties waargenomen bij continue epidurale en interscalene infusie.

De variaties in de concentratie van de vrije ongebonden farmacologisch actieve fractie zijn aanzienlijk geringer dan de variaties in de totale plasmaconcentratie.

Aangezien ropivacaïne een lage tot matige intermediaire hepatische extractieratio heeft, hangt de eliminatiesnelheid van de vrije ongebonden plasmaconcentratie af. Zoals waargenomen in studies op volwassenen en kinderen, zal een postoperatieve vermeerdering van AAG de vrije ongebonden fractie verlagen als gevolg van verhoogde proteïnebinding, dit vermindert de totale klaring en leidt tot een verhoging van de totale plasmaconcentraties. De ongebonden klaring van ropivacaïne blijft onveranderd zoals blijkt uit de stabiele ongebonden concentraties gedurende postoperatieve infusie. Het is de ongebonden plasmaconcentratie die gerelateerd is aan de systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

Ropivacaïne passeert de placenta snel en een evenwichtssituatie met betrekking tot de ongebonden concentratie wordt snel bereikt. De mate van eiwitbinding bij de foetus is lager dan die bij de moeder, hetgeen leidt tot lagere totale plasmaconcentraties bij de foetus dan bij de moeder. Metabolisatie van ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan slechts ongeveer 1% onveranderd. Van de belangrijkste metaboliet, 3-hydroxy-ropivacaïne, wordt ca. 37%, voornamelijk geconjugeerd, in de urine uitgescheiden.

De uitscheiding in de urine van 4-hydroxy-ropivacaïne, de N-gedealkyleerde- en de 4-hydroxygedealkyleerde metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxy-ropivacaïne is in nauwelijks meer meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma. Een overeenkomstig patroon van metabolieten is bij kinderen ouder dan 1 jaar aangetoond.

Er zijn geen aanwijzingen voor in vivo racemisatie van ropivacaïne.

#### Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie (injectie)

##### **Pediatrie:**

De farmacokinesche kenmerken van ropivacaïne werden verkregen uit een verzameling van PK analyses, van 192 kinderen tussen de 0 en 12 jaar.

De klaring van ongebonden ropivacaïne en van PPX en het verdelingsvolume van de ongebonden fractie hangt af van het lichaamsgewicht alsmede de leeftijd totdat de leverfunctie volwassen is. Hierna hangt de klaring voornamelijk van het lichaamsgewicht af. Bij een leeftijd van 3 jaar lijkt de klaring van ongebonden fractie ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, die van de PXX bij een leeftijd van 1 jaar en het verdelingsvolume van de ongebonden fractie ropivacaïne bij een leeftijd van 2 jaar. Het verdelingsvolume van ongebonden PPX is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht. PPX kan gedurende de epidurale infusie cumuleren, omdat het een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft.

De klaring van ongebonden ropivacaïne (Cl<sub>u</sub>) bereikte bij kinderen boven de 6 maanden dezelfde waarden als die bij volwassenen. In de volgende tabel worden gespecificeerde waarden van de totale ropivacaïneklaring (CL) weergegeven, die niet door postoperatieve toegenomen AAG zijn beïnvloed.

### Berekening van farmacokinetische parameters van de gepoolde pediatrische populatie PK analyse

Leeftijdsgroep	BW <sup>a</sup>	Clu <sup>b</sup>	Vu <sup>c</sup>	CL <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup>
	kg	(L/h/kg)	(L/kg)	(L/h/kg)	(h)	(h)
Pasgeborenen	3.27	2.40	21.86	0.096	6.3	43.3
1 maand	4.29	3.60	25.94	0.143	5.0	25.7
6 maanden	7.85	8.03	41.71	0.320	3.6	14.5
1 jaar	10.15	11.32	52.60	0.451	3.2	13.6
4 jaar	16.69	15.91	65.24	0.633	2.8	15.1
10 jaar	32.19	13.94	65.57	0.555	3.3	17.8

a Gemiddeld lichaamsgewicht voor iedere leeftijdsgroep volgens de WHO database.

b klaring van ongebonden ropivacaïne

c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

d Totale ropivacaïneklaring

e Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne

f Terminale halfwaardetijd van PPX

De gesimuleerde gemiddelde maximale ongebonden plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) na een enkelvoudige caudale blokkade, lijkt hoger te zijn bij pasgeborenen en de tijd om de C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) te bereiken verminderde bij het toenemen van de leeftijd. De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentraties, na een 72 uur durende continue epidurale infusie bij aanbevolen doseringen, waren bij pasgeborenen hoger dan bij kleuters en kinderen. Zie ook rubriek 4.4

#### Gesimuleerd gemiddeld en geobserveerd bereik van ongebonden C<sub>max</sub> na een enkelvoudig caudaal blok

Leeftijdsgroep	Dosis	C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	t <sub>max</sub> <sup>b</sup>	C <sub>max</sub> <sup>c</sup>
	(mg/kg)	(mg/L)	(h)	(mg/L)
0-1 maand	2.00	0.0582	2.00	0.05-0.08 (n=5)
1-6 maanden	2.00	0.0375	1.50	0.02-0.09 (n=18)
6-12 maanden	2.00	0.0283	1.00	0.01-0.05 (n=9)
1-10 jaar	2.00	0.0221	0.50	0.01-0.05 (n=60)

a Maximale plasmaconcentratie van de ongebonden fractie

b Benodigde tijd tot maximale plasmaconcentratie van de ongebonden fractie bereikt is

c Waargenomen en dosis-aangepaste ongebonden maximale plasmaconcentratie

Vanaf de leeftijd van 6 maanden, breekpunt van verandering in de aanbevolen doseringssnelheid bij continue epidurale infusie, bereikt de klaring van ongebonden ropivacaïne 34%, en de klaring van

ongebonden PPX 71% van de waarde bij volwassenen. In vergelijking met oudere kinderen is de systemische blootstelling hoger bij pasgeborenen en ook iets hoger bij zuigelingen van 1 tot 6 maanden, wat is gerelateerd aan een onvolwassen leverfunctie.

Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% lagere dosering voor continue infusie bij kinderen onder de 6 maanden.

Simulatie van plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX, gebaseerd op PK parameters en de variatie erin, laat zien dat voor een enkelvoudig caudaal blok de aanbevolen dosis in de jongste leeftijdsgroep moet worden verhoogd met een factor met 2.7 en met een factor met 7.4 bij de leeftijdsgroep van 1 tot 10 jaar. Dit is noodzakelijk zodat de bovenste grenswaarde van 90% confidentie-interval de grenswaarde voor systemische toxiciteit bereikt. De overeenkomstige factoren voor continue epidurale infusie zijn respectievelijk 1.8 en 3.8.

Simulatie van de som aan plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX, gebaseerd op PK parameters en de variantieanalyse, laat zien dat bij zuigelingen en kinderen van 1 tot 12 jaar bij 3mg/kg enkelvoudige perifere (iliolinguinale) zenuwblokkade, de mediaan ongebonden piekconcentratie na 0,8 uur 0.0347 mg/l bereikte, een tiende van de grenswaarde voor toxiciteit (0.34mg/l). De bovenste grenswaarde van 90% betrouwbaarheidsinterval voor de ongebonden piek plasmaconcentraties is 0.074 mg/l, een vijfde van de grenswaarde voor toxiciteit. Ook bij continue perifere zenuwblokkade, (0.6 mg ropivacaïne/kg gedurende 72 uur) voorafgegaan door een 3 mg/kg enkelvoudige perifere zenuwblokkade, is de mediaan ongebonden piekconcentratie 0.053 mg/l. De bovenste grenswaarde van 90% betrouwbaarheidsinterval voor de ongebonden piek plasmaconcentratie is 0.088 mg/l, een vierde van de grenswaarde voor toxiciteit.

### **5.3 Preklinische veiligheidsgegevens**

Op basis van conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na enkelvoudige en na herhaalde toediening, reproductietoxiciteit, mutageniteit en lokale toxiciteit werden geen gevaren voor de gezondheid voor de mens gevonden, anders dan wat kan worden verwacht op grond van de farmacodynamische werking van hoge doseringen ropivacaïne (bijv. effecten op het CZS, waaronder convulsies en cardiotoxiciteit).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Zoutzuur 3.6% w/v (E507)

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Studies uitgevoerd in alkaline oplossingen toonden aan dat ropivacaïne slecht oplosbaar is bij pH>7.0 en dat er daardoor een neerslag kan ontstaan.

### Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve met de geneesmiddelen die vermeld zijn in rubriek 6.6.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie

30 maanden

*Houdbaarheid na opening:* Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en de condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C zijn.

Voor mengsels zie rubriek 6.6.

### Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml (7,5 mg/ml; 10 mg/ml) oplossing voor injectie

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

### Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie

Voor bewaren na opening van Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml oplossing voor infusie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### **Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie:**

- 100 ml transparante polypropyleen zakken in steriele plastic verpakking, set van 5

- 250 ml transparante polypropyleen zakken in steriele plastic verpakking, set van 5

**Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml oplossing voor injectie:**

- 10 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

- 10 ml transparante type I helder glazen ampullen in plastic verpakking, set van 5

- 20 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

**Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 7,5 mg/ml oplossing voor injectie:**

- 10 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

- 10 ml transparante type I helder glazen ampullen in plastic verpakking, set van 5

- 20 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

**Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 10 mg/ml oplossing voor injectie:**

- 10 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

- 10 ml transparante type I helder glazen ampullen in plastic verpakking, set van 5

- 20 ml transparante polypropyleen ampullen in steriele plastic verpakking, set van 5

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen**

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml (7,5 mg/ml; 10 mg/ml) oplossing voor injectie

De oplossing voor injectie is vrij van conserveermiddelen en is derhalve bedoeld voor éénmalig gebruik. Een restant oplossing uit een eenmaal geopende verpakking moet worden vernietigd.

Het geneesmiddel moet voor gebruik visueel gecontroleerd worden: alleen heldere oplossingen zo goed als vrij van partikels mogen worden gebruikt.

De verpakkingen mogen niet opnieuw worden geautoclaveerd: wanneer een verpakking met steriele buitenkant nodig is, dient een intacte verpakking te worden gebruikt.

De polypropyleen ampullen zijn speciaal ontworpen voor de Luerlock en Luer-fit injectiespuiten.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2mg/ml oplossing voor infusie

De oplossing voor infusie is vrij van conserveermiddelen en is derhalve bedoeld voor éénmalig gebruik. Een restant oplossing uit een eenmaal geopende verpakking moet worden vernietigd.

Het geneesmiddel moet voor gebruik visueel gecontroleerd worden, vooral indien dit gemengd is met andere geneesmiddelen: alleen heldere oplossingen zo goed als vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Op de zak zitten de toegangspoort voor het infuus en de toegangspoort voor injecties van andere farmaceutische producten in de oplossing.

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml oplossing voor infusie is chemisch en fysisch verenigbaar met de volgende toevoegingen:

<b>Ropivacaïne Hydrochloride concentratie: 1-2 mg/ml</b>	
<b>Toevoeging</b>	<b>Concentratie*</b>
Fentanyl citraat	1.0-10.0 microgram/ml
Sufentanil citraat	0.4-4.0 microgram/ml
Morfine sulfaat	20.0-100.0 microgram/ml
Clonidine hydrochloride	5.0-50.0 microgram/ml

\* De vermelde concentratiereikwijdtes in de tabel zijn breder dan de reikwijdtes, die worden gebruikt in de klinische praktijk. Epidurale infusies met Ropivacaïne/sufentanil citraat, Ropivacaïne/morfine sulfaat en Ropivacaïne/clonidine hydrochloride zijn niet in klinische studies beoordeeld.

De bovengenoemde mengsels zijn gedurende 30 dagen bij 20-30°C chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de mengsels onmiddellijk na bereiding te worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt zijn de bewaartijden gedurende gebruik en de condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C zijn.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRANGEN**

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67, Frazione Granatieri

50018 Scandicci (Firenze)

Italië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml, oplossing voor infusie      RVG 101140

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 2 mg/ml, oplossing voor injectie      RVG 101153

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie      RVG 101154

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 10 mg/ml, oplossing voor injectie      RVG 101156

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2008

Datum van laatste hernieuwing: 31 mei 2013



## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 september 2023