

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor injectie
Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml oplossing voor injectie
Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 10 ml bevat 20 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 20 ml bevat 40 mg ropivacaïnehydrochloride.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 7,5 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 10 ml bevat 75 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 20 ml bevat 150 mg ropivacaïnehydrochloride.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 10 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 10 ml bevat 100 mg ropivacaïnehydrochloride.
Elke ampul van 20 ml bevat 200 mg ropivacaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,48 mmol (of 34 mg) natrium.
Elke ampul van 20 ml bevat 2,96 mmol (of 68 mg) natrium.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,3 mmol (of 29,9 mg) natrium.
Elke ampul van 20 ml bevat 2,6 mmol (of 59,8 mg) natrium.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,2 mmol (of 28 mg) natrium.
Elke ampul van 20 ml bevat 2,4 mmol (of 56 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH-waarde van 4,0 tot 6,0 en een osmolaliteit tussen 255 en 305 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd voor acute pijnbestrijding:

- Bij volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar bij:
 - Continue epidurale infusie of intermitterende bolustoediening gedurende postoperatieve pijn of pijn tijdens de bevalling
 - Regionale zenuwblokkades
 - Continue perifere zenuwblokkade via een continu infuus of intermitterende bolusinjecties, bijvoorbeeld bij postoperatieve pijnbestrijding

- Bij zuigelingen vanaf 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar (per- en postoperatief) bij:
 - Continue perifere zenuwblokkade of een enkelvoudige injectie
- Bij neonaten, zuigelingen en kinderen tot en met 12 jaar (per- en postoperatief) bij:
 - Caudale epidurale blokkade
 - Continue epidurale infusie

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar bij:

- Chirurgische anesthesie:
 - epidurale blokkades bij chirurgische ingrepen, waaronder sectio caesarea
 - grote zenuwblokkades
 - regionale zenuwblokkades

Ropivacaïne Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor injectie is geïndiceerd bij volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar bij:

- Chirurgische anesthesie:
 - epidurale blokkades bij chirurgische ingrepen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi dient alleen gebruikt te worden door, of onder supervisie van, specialisten met ervaring in regionale anesthesie.

Dosering

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor injectie

Volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar

De navolgende tabel is een leidraad voor dosering bij de gebruikelijke blokkades. De laagst mogelijke dosis 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 voor bepaling van de uiteindelijk toe te dienen dosis.

BEHANDELING BIJ ACUTE PIJN	Concentratie mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Aanvang blokkade minuten	Duur blokkade uur
Lumbale epidurale toediening					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitterende injecties ('top-up') (bijv. tijdens bevalling)	2,0	10-15 (minimum interval 30 min.)	20-30		
Continu infuus, bijv. - tijdens bevalling	2,0	6-10 ml/uur	12-20 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
Postoperatieve pijnbestrijding	2,0	6-14 ml/uur	12-28 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
Thoracale epidurale toediening					
Continu infuus (postoperatieve pijnbestrijding)	2,0	6-14 ml/uur	12-28 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
Perifere blokkade (bijv. kleine zenuwblokkaden en	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6

infiltraties)					
Perifere zenuwblokkade (femoraal of interscalenus blok)					
Continu infuus of intermitterende injecties (bijv. postoperatieve pijnbestrijding)	2,0	5-10 ml/uur	10-20 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.

De bovenvermelde doseringen worden beschouwd als deze die nodig zijn om tot een geslaagd blok te leiden en moeten als richtwaarden voor gebruik bij volwassenen beschouwd worden. Er treden individuele variaties op in latentieperiode en duur. De cijfers in de kolom "Dosis" geven het verwachte gemiddelde benodigde doseringsinterval weer. Raadpleeg de standaardliteratuur zowel voor problemen in verband met specifieke technieken bij een blok als voor de individuele behoeften van de patiënt.

n.v.t. = niet van toepassing

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen. Een testdosis van 3-5 ml lidocaïne (lignocaïne) met adrenaline (epinefrine) wordt aangeraden als een grote dosis moet worden toegediend. Een ongewilde intravasculaire injectie is dan snel 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 vóór als tijdens de toediening van de hoofddosis te worden geaspireerd. De hoofddosis dient langzaam of in oplopende 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 een mondeling contact worden onderhouden. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Als een langdurige blokkade door continue 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 doses tot 675 mg ropivacaïne, voor chirurgische ingrepen en postoperatieve analgesie, verdeeld over 24 uur, evenals een postoperatief continu epiduraal infuus tot 28 mg/uur gedurende 72 uur, werden goed verdragen door volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn hogere doses tot 800 mg/dag toegediend met relatief weinig bijwerkingen.

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

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

Als langdurige perifere zenuwblokkade wordt toegepast, hetzij door continue infusie, hetzij door middel van herhaalde injecties, dient men bedacht te zijn op het risico van toxische plasmaspiegels of het optreden van lokale zenuwbeschadiging. In klinisch onderzoek werd voorafgaand aan een chirurgische ingreep een femoraal blok gezet met respectievelijk 300 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml en een

interscalenus blok met 225 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml respectievelijk. Vervolgens werd analgesie onderhouden met ropivacaïne 2 mg/ml. Adequate analgesie werd verkregen met infusiesnelheden of herhaalde injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur en werden goed verdragen.

Het gebruik van hogere concentraties dan 7,5 mg/ml ropivacaïne bij sectio caesarea is niet onderzocht.

Gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is het doorgaans niet nodig de dosering aan te passen voor een enkele dosis of een korte behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie

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 (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Epiduraal blok : Pediatrische patiënten van 0 (neonaten) tot en met 12 jaar

BEHANDELING BIJ ACUTE PIJN (per- en postoperatief)	Concentratie mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg
Caudale epidurale blokkade (enkelvoudige injectie)			
Blokken beneden T12 bij kinderen met een maximaal lichaamsgewicht van 25 kg	2,0	1	2
Continu epiduraal infuus			
Bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
<i>0-6 maanden</i>			
Bolusdosis ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,1 ml/kg/uur	0,2 mg/kg/uur
<i>6-12 maanden</i>			
Bolusdosis ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/uur	0,4 mg/kg/uur
<i>1-12 jaar</i>			
Bolusdosis ^b	2,0	1	2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/uur	0,4 mg/kg/uur

De bovenvermelde doseringen 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 enkelvoudige caudale epidurale blokkade en het volume voor epidurale bolusdoses dienen 25 ml per patiënt niet te 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 Het wordt aanbevolen om voor thoracale epidurale blokkades lage doses van het dosisinterval toe te passen en voor lumbale of caudale epidurale blokkades hoge doses.

^b Aanbevolen voor lumbale epidurale blokkades. Het is goed gebruik de bolusdosis voor thoracale epidurale analgesie te verlagen.

Het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

Perifere blokkades: Zuigelingen en kinderen van 1-12 jaar:

	Concentratie mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg
BEHANDELING BIJ ACUTE PIJN (per- en postoperatief)			
Enkelvoudige injecties voor perifere zenuwblokkades			
Vb. Ilioinguinale zenuwblokkade, brachiale plexusblokkade, fascia iliaca compartimentblokkade	2,0	0,5 – 0,75	1,0 – 1,5
Meervoudige blokkades	2,0	0,5 – 1,5	1,0 – 3,0
	Concentratie mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg
BEHANDELING BIJ ACUTE PIJN (per- en postoperatief)			
Continue infusie voor perifere zenuwblokkades bij kinderen van 1 tot 12 jaar			
Infusie tot 72 uur	2,0	0,1 – 0,3 ml/kg/u	0,2 – 0,6 mg/kg/u

De dosis in de tabel moet beschouwd worden als een richtlijn voor gebruik bij pediatrische patiënten. Individuele verschillen zijn mogelijk. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosis noodzakelijk en deze moet gebaseerd zijn op het ideale lichaamsgewicht. Raadpleeg de standaardliteratuur voor factoren die een invloed hebben op specifieke blokkade technieken en individuele patiëntvereisten.

Enkelvoudige injecties bij perifere zenuwblokkade (bijv. ilioinguinale zenuwblokkade, brachiale plexusblokkade, fascia iliaca Compartiment blokkade) mogen niet meer dan 2,5-3,0 mg/kg bedragen.

De doses voor perifere blokkade bij zuigelingen en kinderen zijn een richtlijn voor gebruik bij kinderen zonder ernstige aandoening. Meer conservatieve doses en nauwgezette observatie wordt aanbevolen bij kinderen met een ernstige aandoening.

Wijze van toediening

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

Een enkelvoudige caudale epidurale toediening van ropivacaïne 2 mg/ml geeft bij de meeste patiënten voldoende postoperatieve analgesie beneden T12 wanneer een dosis van 2 mg/kg met een volume van 1 ml/kg wordt gegeven. 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. Bij kinderen vanaf 4 jaar zijn doseringen tot 3 mg/kg met ropivacaïne 3 mg/ml onderzocht. 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.

In het geval dat een infusie van ropivacaïne wordt aanbevolen, kan Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi oplossing voor infusie gebruikt worden.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml en 10 mg/ml oplossing voor injectie

Volwassenen en jongvolwassenen ouder dan 12 jaar

De navolgende tabel is een leidraad voor dosering bij de gebruikelijke blokkades. De laagst mogelijke dosis 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 voor bepaling van de uiteindelijk toe te dienen dosis.

	Concentratie	Volume	Dosis	Aanvang blokkade	Duur blokkade
	mg/ml	ml	mg	minuten	uur
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Lumbale epidurale toediening					
Chirurgische ingrepen	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Sectio caesarea	7,5	15-20	113-150 ⁽¹⁾	10-20	3-5
Thoracale epidurale toediening					
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. ⁽²⁾
Grote zenuwblokkaden*					
brachiaal plexusblok	7,5	30-40	225-300 ⁽³⁾	10-25	6-10
Perifere blokkade (bijv. kleine zenuwblokkades en infiltraties)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

De in de tabel aangegeven doses worden beschouwd als deze die nodig zijn om tot een geslaagd blok te leiden en moeten als richtwaarden voor gebruik bij volwassenen beschouwd worden. Er treden individuele variaties op in latentieperiode en duur. De cijfers in de kolom "Dosis" geven het verwachte gemiddelde benodigde doseringsinterval weer. Raadpleeg de standaardliteratuur zowel voor problemen in verband met specifieke technieken bij een blok als voor de individuele behoeften van de patiënt.

* Voor grote zenuwblokkaden kan alleen voor een brachiaal plexusblok een doseringsadvies worden gegeven. Voor andere grote zenuwblokkaden zijn mogelijk lagere doseringen vereist; momenteel is er echter geen ervaring met specifieke doseringsadviezen voor andere blokken.

- (1) De dosering dient stapsgewijs te worden verhoogd, waarbij de aanvangsdosering ongeveer 100 mg bedraagt (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml), te geven in 3-5 minuten. Zo nodig kunnen twee aanvullende giften van in totaal 50 mg worden gegeven.
- (2) n.v.t. = niet van toepassing
- (3) De dosering voor een grote zenuwblokkade dient te worden aangepast aan de toedieningsplaats en de conditie van de patiënt. Interscalene en supraclaviculaire brachiaal plexusblokkade kan in verband gebracht worden met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale 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 hoeveelheden noodzakelijk. De Ropivacaïne Fresenius Kabi 10 mg/ml sterkte 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 pijnbestrijding) worden de lagere concentraties en hoeveelheden aanbevolen.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen. Een testdosis van 3-5 ml lidocaïne (lignocaïne) met adrenaline (epinefrine) wordt aangeraden als een grote dosis moet worden toegediend. Een ongewilde intravasculaire injectie is dan snel 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 vóór als tijdens de toediening van de hoofddosis te worden geaspireerd. De hoofddosis dient langzaam of in oplopende 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 een mondeling contact worden onderhouden. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Enkelvoudige doseringen tot 250 mg ropivacaïne voor chirurgische ingrepen onder epidurale anesthesie werden goed verdragen.

Bij een beperkt aantal patiënten is een enkelvoudige dosis van 300 mg gebruikt voor een brachiaal plexusblok; deze dosering werd goed verdragen.

Als een langdurige blokkade door continue 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 doses tot 675 mg ropivacaïne, voor chirurgische ingrepen en postoperatieve analgesie, verdeeld over 24 uur, evenals een postoperatief continu epiduraal infuus tot 28 mg/uur gedurende 72 uur, werden goed verdragen door volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn hogere doses tot 800 mg/dag toegediend met relatief weinig bijwerkingen.

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

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

Als langdurige perifere zenuwblokkade wordt toegepast, hetzij door continue infusie, hetzij door middel van herhaalde injecties, dient men bedacht te zijn op het risico van toxische plasmaspiegels of het optreden van lokale zenuwbeschadiging. In klinisch onderzoek werd voorafgaand aan een chirurgische ingreep een femoraal blok gezet met respectievelijk 300 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml en een interscalenus blok met 225 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml respectievelijk. Vervolgens werd analgesie onderhouden met ropivacaïne 2 mg/ml. Adequate analgesie werd verkregen met infusiesnelheden of herhaalde injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur en werden goed verdragen.

Het gebruik van hogere concentraties dan 7,5 mg/ml ropivacaïne bij sectio caesarea is niet onderzocht.

Gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is het doorgaans niet nodig de dosering aan te passen voor een enkele dosis of een korte behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie

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 (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische populatie

Pediatrische patiënten van 0 (neonaten) tot en met 12 jaar

Het gebruik van ropivacaïne 7,5 mg/ml en 10 mg/ml kan worden geassocieerd met systemische en toxische voorvallen bij kinderen. Lagere sterktes (2 mg/ml, 5 mg/ml) zijn meer geschikt voor toediening bij deze populatie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ropivacaïne, of voor andere lokale anesthetica van het amidetype of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1
- Met algemene contra-indicaties voor epidurale anesthesie dient rekening te worden gehouden, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum.
- Intraveneuze regionale anesthesie.
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen.
- Hypovolemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesie dient altijd te worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimtes. Medicatie en andere benodigdheden, 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 voorafgaand aan de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

Uitvoerende artsen dienen de nodige voorzorgen te nemen om intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2) en zij dienen voldoende getraind en vertrouwd te zijn met de te gebruiken techniek. Ook dienen zij 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 subarachnoïdale injectie die een hoog spinaal blok kan veroorzaken met apnoe en hypotensie.

Convulsies doen zich het vaakst voor na een brachiaal plexusblok en een epiduraal blok. Naar alle waarschijnlijkheid ligt de oorzaak hiervan bij óf een ongewilde intravasculaire injectie, óf een snelle absorptie vanaf de plaats van injectie.

Voorzichtigheid is geboden ter voorkoming van injecties in ontstoken gebieden.

Cardiovasculaire effecten

Epidurale en intrathecale anesthesie kunnen leiden tot hypotensie en bradycardie. Hypotensie moet onmiddellijk behandeld worden met een intraveneus toegediende vasopressor en adequate correctie van de vasculaire vulling.

Patiënten die worden behandeld met antiarrhythmica klasse III (bijv. amiodaron) dienen onder streng toezicht te staan en ecg-monitoring dient overwogen te worden, aangezien cardiovasculaire effecten additief kunnen zijn (zie rubriek 4.5). Er zijn zeldzame gevallen bekend van hartstilstand bij gebruik van ropivacaïne voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade, met name na onbedoelde intravasculaire toediening aan oudere patiënten en aan patiënten met een hartaandoening. In enkele gevallen is reanimatie moeilijk geweest. Indien hartstilstand optreedt, kan langdurige reanimatie vereist zijn om de kans op een succesvolle afloop te verhogen.

Blokkades in het hoofd-halsgebied

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

Grote perifere zenuwblokkades

Er bestaat een verhoogd risico op intravasculaire injectie en/of snelle systemische absorptie als voor een grote perifere zenuwblokkade toediening van een groot volume van het lokaal anestheticum benodigd is in sterk doorbloed gebied, vaak dichtbij grote bloedvaten, hetgeen kan leiden tot hoge plasmaspiegels.

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid voor andere lokale anesthetica van het amidetype (zie rubriek 4.3).

Hypovolemie

Patiënten met hypovolemie, ongeacht de oorzaak, kunnen plotseling een ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens epidurale anesthesie, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een slechte algemene gezondheid

Patiënten die in een slechte algemene conditie zijn als gevolg van hun leeftijd of andere compromitterende factoren, zoals een hartprikkelgeleidingsstoornis (partieel of totaal), leverziekte in een vergevorderd stadium of een ernstige nierfunctiestoornis, vereisen bijzondere aandacht; regionale 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 van systemische toxiciteit verhogen.

Acute porfyrie

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi oplossing voor injectie is mogelijk porfyrogeen 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.

Chondrolyse

Er zijn post-marketingmeldingen gedaan van chondrolyse bij patiënten die een postoperatieve intra-articulaire continue infusie kregen met lokale anesthetica, inclusief ropivacaïne. Bij de meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse was het schoudergewricht betrokken. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurd indicatie voor ropivacaïne. Intra-articulaire continue infusie moet worden vermeden, aangezien de werkzaamheid en veiligheid niet vastgesteld zijn.

Hulpstoffen met gekende werking/effect

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2mg/ml:

Dit geneesmiddel bevat 3,4 mg natrium per ml, gelijk aan 0,17% van de, door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen, maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml:

Dit geneesmiddel bevat 2,99 mg natrium per ml, gelijk aan 0,15% van de, door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen, maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml:

Dit geneesmiddel bevat 2,8 mg natrium per ml, gelijk aan 0,14% van de, door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen, maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Langdurige toediening

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

Pediatrische populatie

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml:

Neonaten vereisen speciale aandacht aangezien de metabolisering onvoldoende volgroeid is. De grotere variaties in de plasmaconcentraties van ropivacaïne die bij neonaten werden waargenomen in klinisch onderzoek suggereren dat er een verhoogde kans is op systemische toxiciteit bij deze leeftijdsgroep. Dit is met name het geval bij continue epidurale infusie. De aanbevolen doseringen bij neonaten zijn gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Bij toepassing van ropivacaïne in deze patiëntengroep, is regelmatige controle op systemische toxiciteit (bijv. symptomen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, ecg, SpO₂) en lokale neurotoxiciteit (bijv. vertraagd herstel) vereist en dient te worden voortgezet nadat de infusie is gestopt, vanwege de trage eliminatie bij neonaten.

- De veiligheid en effectiviteit van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml bij regionale zeuwblokkades is niet aangetoond voor kinderen tot en met 12 jaar.
- De veiligheid en effectiviteit van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml bij perifere blokkades is niet aangetoond voor zuigelingen < 1 jaar.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml en 10 mg/ml:

- De veiligheid en effectiviteit van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml en 10 mg/ml bij kinderen tot en met 12 jaar is niet aangetoond.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ropivacaïne Fresenius Kabi dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten waarbij andere lokale anesthetica worden toegepast of aan wie medicatie wordt verstrekt waarvan de chemische structuur verwant is aan lokale anesthetica van het amidetype – zoals bepaalde antiarrhythmica, zoals lidocaïne en mexiletine – omdat de systemische toxische effecten additief zijn. Gelijktijdig gebruik van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi met algemene anesthetica of met opioïden kan tot potentiëring van elkaars (bij)werkingen leiden. Er zijn geen specifieke interactiestudies met ropivacaïne en klasse-III-antiarrhythmica (zoals amiodaron) uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP)1A2 is betrokken bij het ontstaan van de belangrijkste metaboliet 3-hydroxyropivacaïne.

Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve krachtige remmer van CYP1A2, werd *in vivo* de plasmaklaring van ropivacaïne met 77% gereduceerd. Als gevolg hiervan kunnen sterke remmers van CYP1A2, zoals bijvoorbeeld fluvoxamine en enoxacine, indien deze tegelijkertijd of bij langdurige toediening met Ropivacaïne Fresenius Kabi worden toegediend, interfereren met Ropivacaïne Fresenius Kabi. Bij patiënten die tegelijkertijd met sterke CYP1A2-remmers worden behandeld, moet langdurige toediening van ropivacaïne worden vermeden (zie ook 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 plasmaspiegel van ropivacaïne schijnt er van enige remming geen sprake te zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgezien van epidurale toediening van ropivacaïne tijdens de bevalling, zijn er over het gebruik van ropivacaïne in de zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens. De resultaten van experimenteel dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd in verband met de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de dosis kunnen lokale anesthetica echter een geringe invloed hebben op de mentale functies en het coördinatievermogen – ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel aanwezig zijn – waardoor tijdelijk de motoriek en alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 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, en voorvallen veroorzaakt door het inbrengen van de naald (bijvoorbeeld spinaal hematoom, postpunctionele hoofdpijn, meningitis en epiduraal abces).

De meest gemelde bijwerkingen, misselijkheid en hypotensie, komen in het algemeen zeer frequent voor tijdens anesthesie en chirurgie en het is onmogelijk om een onderscheid te maken tussen de bijwerkingen als gevolg van de klinische situatie en bijwerkingen veroorzaakt door het geneesmiddel of door het blok.

Het percentage patiënten dat naar verwachting bijwerkingen zal vertonen varieert al naar gelang de toedieningsweg van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi. Systemische en gelokaliseerde bijwerkingen van ropivacaïne komen meestal voor als gevolg van een excessieve dosering, snelle absorptie of een ongewilde intravasculaire injectie.

Tabel van bijwerkingen

De frequenties gebruikt in de tabel in rubriek 4.8 zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($1/100$ 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 onbekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock,

		angioneurotisch oedeem en urticaria)
Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid
	Soms	Symptomen van toxiciteit van czs (convulsies, tonisch-klonische aanvallen, toevallen, licht gevoel in het hoofd, paresthesie rond de mond, doof gevoel van de tong, hyperacusis, tinnitus, gezichtsstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor)*, hypo-esthesie.
	Niet bekend	Dyskinesie
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie, tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^a
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken ^b
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurstijging, stijfheid, koude rillingen
	Soms	Hypothermia

a Hypotensie is minder frequent bij kinderen (>1/100 tot <1/10).

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

Neuropathie en functiestoornissen van het ruggenmerg (zoals bijv. arteriaspinalis anterior syndroom, arachnoïditis, cauda-equina syndroom) zijn, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum, waargenomen bij regionale 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 toxiciteit betreft voornamelijk het centraal zenuwstelsel (czs) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum veroorzaakt als gevolg van ongewilde toediening van een intravasculaire injectie, een overdosis of door exceptioneel snelle absorptie vanuit sterk doorbloede gebieden (zie ook rubriek 4.4). Reacties op het czs zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amidetype, terwijl cardiale reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel treedt geleidelijk op, waarbij de klachten en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen, zijn gehoor- en visusstoornissen, doof gevoel rond de mond, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, tintelingen en paresthesie. Dysartrie, spierstijfheid en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet te worden verward neurotisch gedrag. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde convulsies van het type grand mal volgen, variërend in tijdsduur van een paar seconden tot enkele minuten. Ten gevolge van toegenomen spieractiviteit en belemmering van 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 de werkzame stof vanuit het centraal zenuwstelsel, waarna metabolisme en excretie plaatsvindt. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn geïnjecteerd.

Toxiciteit ter hoogte van het cardiovasculair systeem

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op een ernstigere situatie dan hierboven beschreven. Hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van het lokaal anestheticum. Intraveneuze infusie van ropivacaïne gaf bij vrijwilligers verschijnselen van verminderde geleiding en contractiliteit.

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

Pediatrische populatie:

De frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen bij kinderen wordt verwacht dat zij hetzelfde zijn als bij volwassenen, behalve voor hypotensie, wat minder vaak optreedt bij kinderen (> 1 op 100 tot < 1 op 10), en braken, wat vaker gebeurt bij kinderen (> 1 op 10).

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

Behandeling van acute systemische toxiciteit
Zie rubriek 4.9.

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. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Ongewilde intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen ogenblikkelijk (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische effecten veroorzaken. In geval van overdosering zullen, afhankelijk van de injectieplaats, de piekplasmaconcentraties 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 toxiciteit optreden, dient de toediening van het lokaal anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt. Symptomen van het centrale zenuwstelsel (convulsies, depressie van het centrale zenuwstelsel) dienen direct te worden behandeld met geschikte luchtweg- / ademhalingsondersteuning en het toedienen van anticonvulsieve middelen.

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

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) dient toereikende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen overwogen te worden. 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 categorie: anestetica, lokaal, amides.

ATC-code: N01BB09

Ropivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthesische als analgetische effecten. Bij hoge doses 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 Na⁺-ionen. Als gevolg hiervan wordt 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 lokaal anesthesische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor als adrenaline (epinefrine). Voor wat betreft het intreden van de werking van Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi en de werkingsduur: zie rubriek 4.2.

Intraveneus geïnfundeerd 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 ropivacaïne wanneer adequaat gebruikt in de aanbevolen doseringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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 met een aanzienlijk lagere effectiviteit en kortere werkingsduur dan ropivacaïne.

Er zijn geen aanwijzingen voor *in vivo* racemisatie van 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_{max} is evenredig met de dosis.

De absorptie 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 eliminatiehalfwaardetijd langer is na epidurale dan na intraveneuze toediening. Ropivacaïne vertoont een bifasische absorptie vanuit de caudale epidurale ruimte, ook bij pediatrische patiënten.

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 halfwaardetijd van 1,8 uur na intravasculaire toediening. Ropivacaïne heeft een gemiddelde hepatische extractieratio van ca. 0,4. Het wordt in plasma voornamelijk gebonden aan het α 1-zure glycoproteïne; de vrije ongebonden fractie is ca. 6%.

Als gevolg van een postoperatieve verhoging van het α 1-zure glycoproteïne 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 hepatische extractieratio heeft, hangt de eliminatiesnelheid van de vrije ongebonden plasmaconcentratie af. Zoals waargenomen in studies bij volwassenen en kinderen, zal een postoperatieve vermeerdering van het α 1-zure glycoproteïne (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, zoals werd gezien in studies bij kinderen en volwassenen. De ongebonden klaring van ropivacaïne blijft onveranderd zoals wordt geïllustreerd door de stabiele ongebonden concentraties gedurende postoperatieve infusie. Het is de vrije ongebonden plasmaconcentratie die gerelateerd is aan de systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

Ropivacaïne passeert de placenta snel en een evenwichtssituatie m.b.t. de vrije ongebonden fractie 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.

Biotransformatie en eliminatie

Metabolisatie van ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt in totaal 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan slechts ongeveer 1% onveranderd. Van de belangrijkste metaboliet, 3-hydroxyropivacaïne, wordt ca. 37%, voornamelijk geconjugeerd, in de urine uitgescheiden. De uitscheiding in de urine van 4-hydroxyropivacaïne, de N-gedealkyleerde- (PPX) en de 4-hydroxygedealkyleerde metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxyropivacaïne is in nauwelijks meer meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma.

Een gelijkaardig metabolietenpatroon werd gezien bij pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar.

Verminderde nierfunctie heeft weinig tot geen effect op de farmacokinetiek van ropivacaïne. De renale klaring van PPX staat significant in verband met de creatinine klaring. Ontbreken van het verband tussen totale blootstelling, uitgedrukt als AUC, en creatinine klaring geeft aan dat de totale klaring van PPX ook een niet-renale eliminatie bevat naast de renale excretie. Sommige patiënten met verminderde nierfunctie kunnen een verhoogde blootstelling aan PPX vertonen als gevolg van een lage non-renale klaring. Vanwege de verlaagde CNS toxiciteit van PPX in vergelijking tot ropivacaïne worden de klinische gevolgen bij kortdurende behandeling als verwaarloosbaar beschouwd. Dialyse patiënten met terminaal nierfalen (ESRD) zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische kenmerken van ropivacaïne werden verkregen uit een gepoolde populatiefarmacokinetische analyse van gegevens 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 op volwassen niveau is. Hierna hangt de klaring voornamelijk van het lichaamsgewicht af. Bij een leeftijd van 3 jaar lijkt de klaring van ongebonden fractie ropivacaïne een volwassen niveau te hebben bereikt, dat van de PPX 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 aangezien het een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft.

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

Berekening van farmacokinetische parameters van de gepoolde pediatrie PK analyse

Leeftijdsgroep	BW ^a	Clu ^b	Vu ^c	Cl ^d	t _{1/2} ^e	t _{1/2PPX} ^f
	kg	(l/u/kg)	(l/kg)	(l/u/kg)	(u)	(u)
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 Mediaan lichaamsgewicht voor de respectievelijke leeftijd uit de WHO databank

b Klaring van ongebonden ropivacaïne

c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

d Totale ropivacaïne klaring

e Ropivacaïne-eliminatiehalfwaardetijd

f PPX-eliminatiehalfwaardetijd

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden maximale plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een enkele caudale blokkade neigt hoger te zijn in neonaten en de tijd tot Cu_{max} (t_{max}) neemt af met een toename van de leeftijd. Ook de gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie aan het eind van een continue epidurale infusie van 72 uur in de aanbevolen dosissnelheden lieten hogere spiegels zien bij neonaten in vergelijking tot die bij zuigelingen en kinderen. Zie ook rubriek 4.4.

Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen bereik van ongebonden Cu_{max} na een enkele caudale blokkade

Leeftijdsgroep	Dosis	Cu _{max} ^a	T _{max} ^b	Cu _{max} ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(u)	(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 ongebonden fractie

b tijd tot maximale plasmaconcentratie ongebonden fractie

c waargenomen en dosisgenormaliseerde maximale plasmaconcentratie van de ongebonden fractie

Met 6 maanden, het breekpunt voor wijziging in de aanbevolen doseringssnelheid voor continue epidurale infusie, heeft de klaring van ongebonden ropivacaïne 34% en de klaring van ongebonden PPX 71% van de volwassen waarde bereikt. Bij neonaten is de systemische blootstelling hoger en bij kinderen tussen 1 en 6 maanden iets hoger in vergelijking tot oudere kinderen hetgeen gerelateerd is aan de onvolwassen leverfunctie. Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% verlaging van de doseringssnelheid voor continue infusie in kinderen jonger dan 6 maanden.

Gebaseerd op de farmacokinetische parameters en hun variantie in de populatieanalyse wijzen simulaties op de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX erop dat voor een enkel caudaal blok de aanbevolen dosering in de jongste groep met een factor 2,7 verhoogd moet worden en in de groep van 1- tot 10-jarigen met een factor 7,4 om de voorspelde bovenwaarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval de drempelwaarde van de systemische toxiciteit te laten bereiken. Overeenkomstige factoren voor continue epidurale infusie zijn respectievelijk 1,8 en 3,8.

Simulaties van het totaal van ongebonden plasmaconcentraties van ropivacaïne en PPX, gebaseerd op de PK parameters en hun variatie in de populatie- analyse, geven aan dat voor 1- 12 jarige zuigelingen en kinderen, die 3 mg/kg enkelvoudige perifere (ilioinguinale) zenuwblokkade kregen, de gemiddelde

ongebonden piekconcentratie bereikt na 0.8 uur, 0.0347 mg/l is, een tien-de van de drempelwaarde van de toxiciteit (0.34 mg/l). De bovenwaarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale ongebonden plasmaconcentratie is 0.074 mg/l, een vijfde van de drempelwaarde van de toxiciteit. Tegelijkertijd is, bij continue perifere blokkade (0.6 mg ropivacaïne/kg gedurende 72 uur) voorafgegaan door een 3mg/kg enkelvoudige perifere zenuwblokkade, de gemiddelde ongebonden piekconcentratie 0.053 mg/l. De bovenwaarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale ongebonden plasmaconcentratie is 0.088 mg/l, een kwart van de drempelwaarde van de toxiciteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, reproductietoxiciteit, mutageen potentieel en lokale toxiciteit werd geen speciaal risico voor mensen gevonden, anders dan wat kan worden verwacht op grond van de farmacodynamische werking van hoge doses ropivacaïne (bijv. effecten op het czs, waaronder convulsies en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.
In alkalische oplossingen kan een neerslag optreden, daar ropivacaïne boven pH 6,0 slecht oplosbaar is.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid voor openen:
3 jaar

Houdbaarheid na openen:
Onmiddellijk te gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml:
10 ml transparante polypropyleen ampul.
20 ml transparante polypropyleen ampul.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml:
10 ml transparante polypropyleen ampul.
20 ml transparante polypropyleen ampul.

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml:
10 ml transparante polypropyleen ampul.

20 ml transparante polypropyleen ampul.

De polypropyleen ampullen zijn speciaal ontworpen voor het zogeheten 'Luer lock' en 'Luer fit' systeem.

Verpakkingsgrootten:

1, 5, 10 ampul(len) in een stripverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi is slechts voor eenmalig gebruik. Gooi alle ongebruikte oplossing weg.

Het geneesmiddel moet voor gebruik visueel gecontroleerd worden. De oplossing mag alleen worden gebruikt wanneer deze helder is, vrij van deeltjes en wanneer de verpakking niet beschadigd is.

De intacte verpakkingen mogen niet opnieuw worden geautoclaveerd.

Verwijdering

Alle ongebruikte medische producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 2 mg/ml: RVG 104941

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 7,5 mg/ml: RVG 104944

Ropivacaïne HCl Fresenius Kabi 10 mg/ml: RVG 104945

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 1 september 2023