

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne HCl B. Braun 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 2 mg ropivacaïnehydrochloride (als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat).

1 ampul van 10 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 20 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

1 ampul van 20 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 40 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

1 fles van 100 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 200 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

1 fles van 200 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 400 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

1 fles van 400 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 800 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

1 fles van 500 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 1000 mg ropivacaïnehydrochloride als ropivacaïnehydrochloridemonohydraat.

Hulpstoffen met bekend effect: 3,3 mg/ml natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 4 - 6 en een osmolaliteit van 270 - 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute pijn bij volwassenen en adolescenten (> 12 jaar):

- Continue epidurale infusie of intermitterende bolustoediening tijdens postoperatieve pijn of baringsweeën
- Perifere blokkades
- Continue perifere zenuwblokkades via een continue infusie of intermitterende bolusinjecties, bv. behandeling van postoperatieve pijn

Behandeling van acute pijn bij kinderen:

- Enkelvoudige en continue perifere zenuwblokkades bij peuters (vanaf 1 jaar) en kinderen (≤ 12 jaar)
- Caudale epidurale blokkade bij pasgeborenen (0-27 dagen), baby's en peuters (28 dagen tot 23 maanden) en kinderen (≤ 12 jaar) (peri- en postoperatief)
- Continue epidurale infusie bij pasgeborenen (0-27 dagen), baby's en peuters (28 dagen tot 23 maanden) en kinderen (≤ 12 jaar) (peri- en postoperatief)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ropivacaïnehydrochloride mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van een arts met ervaring in plaatselijke anesthesie.

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De volgende tabel is een leidraad voor dosering bij de gebruikelijke technieken bij de gemiddelde volwassene. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die invloed uitoefenen op specifieke bloktechnieken en voor individuele patiëntvereisten. De laagst mogelijke dosering vereist voor een effectieve blokkade moet worden gebruikt. De ervaring van de specialist en kennis van de lichamelijke conditie van de patiënt zijn belangrijke factoren bij het bepalen van de dosis.

	Concentratie van ropivacaïne hydrochloride	Volume	Dosis ropivacaïne hydrochloride	Aanvang	Duur
	mg/ml	ml	mg	minuten	uren
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN					
Lumbale epidurale toediening					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitterende injecties (aanvulling) (bv. pijnbehandeling bij barensweeën)	2,0	10-15 (minimum interval 30 minuten)	20-30		
Continue infusie bv. barensweeën	2,0	6-10 ml/u	12-20 mg/u	nvt	nvt
Postoperatieve pijnbehandeling	2,0	6-14 ml/u	12-28 mg/u	nvt	nvt
Thoracale epidurale toediening					
Continue infusie (postoperatieve pijnbehandeling)	2,0	6-14 ml/u	12-28 mg/u	nvt	nvt
Perifere blokkade					
(bv. kleinere zenuwblokkades en infiltratie)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
Perifere zenuwblokkade (femorale of interscalene blokkade)					
Continue infusie of intermitterende injecties (bv. postoperatieve	2,0	5-10 ml/u	10-20 mg/u	nvt	nvt

pijnbehandeling)					
nvt = niet van toepassing					

Als langdurige blokkades, door continue infusie of herhaalde toediening van bolusinjecties, worden gebruikt, moet rekening worden gehouden met het risico op het bereiken van toxische plasmaconcentraties of het veroorzaken van lokale zenuwbeschadiging. Cumulatieve doses tot 675 mg ropivacaïnehydrochloride voor chirurgische ingrepen en postoperatieve analgesie toegediend over 24 uur, evenals postoperatieve continue epidurale infusies tot 28 mg/uur ropivacaïnehydrochloride gedurende 72 uur, werden goed verdragen door volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten werden hogere doses tot 800 mg/dag toegediend met relatief weinig bijwerkingen.

De maximumduur van epidurale blokkade is 3 dagen.

Combinatie met opioïden:

In klinische studies werd een epidurale infusie van 2 mg/ml ropivacaïnehydrochloride gemengd met fentanyl 1-4 µg/ml toegediend voor postoperatieve pijnbehandeling gedurende 72 uur. De combinatie van ropivacaïne en fentanyl gaf een betere verlichting van de pijn maar veroorzaakte opioïde-gerelateerde bijwerkingen. De combinatie van ropivacaïne en fentanyl werd alleen onderzocht voor ropivacaïnehydrochloride 2 mg/ml.

Pediatrische patiënten

De doses in de tabel dienen te worden beschouwd als richtlijn voor gebruik bij kinderen. Er treden individuele variaties op. Er kunnen doseeraanbevelingen worden gegeven voor kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg. Een totaal volume van 25 ml mag niet worden overschreden voor enkelvoudige caudale epidurale blokkades en voor epidurale bolustoedieningen. Voor kinderen met een hoger lichaamsgewicht zijn er geen gegevens beschikbaar voor het verschaffen van gedetailleerde aanbevelingen. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke afname van de dosering nodig, gebaseerd op het ideale lichaamsgewicht. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die invloed uitoefenen op specifieke bloktechnieken en voor individuele patiëntvereisten.

	Concentratie van ropivacaïnehydrochloride	Volume	Dosis ropivacaïnehydrochloride
	mg/ml	ml/kg	(mg/kg)
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN (peri- en postoperatief)			
Caudale epidurale toediening Enkelvoudige injectie Blokkade lager dan T12 bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg	2,0 ^c	1	2
Continue epidurale infusie - Bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
<i>0 - 6 maanden</i> Bolusdosis ^a Infusie tot 72 uur	2,0 2,0	0,5-1 0,1 ml/kg/u	1-2 0,2 mg/kg/u
<i>6 tot 12 maanden</i> Bolusdosis ^a Infusie tot 72 uur	2,0 2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/u	1-2 0,4 mg/kg/u

≥ 1 jaar Bolusdosis ^b Infusie tot 72 uur	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/u	2 0,4 mg/kg/u
<p>a De lagere doseringen zijn aanbevolen voor thoracale epidurale blokkeringen terwijl de hogere doseringen zijn aanbevolen voor lumbale of caudale epidurale blokkeringen</p> <p>b Aanbevolen voor lumbale epidurale blokkeringen. De bolusdosis voor thoracale epidurale analgesie moet worden verlaagd.</p> <p>c Een enkelvoudige caudale epidurale injectie van ropivacaïnehydrochloride 2 mg/ml geeft bij de meeste patiënten voldoende postoperatieve analgesie beneden T12 bij gebruik van een dosis van 2 mg/kg in een volume van 1 ml/kg. Zoals aanbevolen in de gebruikelijke naslagwerken, kan het volume van de caudale epidurale injectie worden aangepast om een andere verdeling van sensorisch blok te verkrijgen. Bij kinderen ouder dan 4 jaar werden doseringen tot 3 mg/kg met een concentratie van ropivacaïnehydrochloride 3 mg/ml onderzocht. Deze concentratie wordt echter geassocieerd met een hogere incidentie van motorisch blok.</p>			

Zuigelingen en kinderen van 1–12 jaar oud:

	Conc.	Volume	Dosis
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN (peri- en postoperatief)			
Enkelvoudige injecties voor perifere zenuwblokkade bv. nervus ilioinguinalisblok, plexus brachialisblok, fascia iliacacompartimentblok	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Meerdere blokkades	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Continue infusie voor perifere zenuwblokkade 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 dient te worden beschouwd als richtlijn voor gebruik bij kinderen. Er treden individuele variaties op. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke afname van de dosering nodig, gebaseerd op het ideale lichaamsgewicht. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die invloed uitoefenen op specifieke bloktechnieken en voor individuele patiëntvereisten.

De voorgestelde ropivacaïnedoses voor perifere blokkades bij zuigelingen en kinderen geven een richtlijn voor het gebruik bij kinderen zonder ernstige ziekte. Voor kinderen met een ernstige ziekte worden conservatievere doses en een nauwlettende controle aanbevolen.

Enkelvoudige injecties voor perifere zenuwblokkades (bv. nervus ilioinguinalisblok, plexus brachialisblok) dienen niet hoger te zijn dan 2,5–3,0 mg/kg.

Het gebruik van ropivacaïnehydrochloride bij te vroeg geboren kinderen is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voor perineuraal en epiduraal gebruik.

Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens injectie is aanbevolen voor het voorkomen van intravasculaire injectie. Wanneer een grote dosis dient te worden geïnjecteerd, is een testdosis lidocaïne met adrenaline (epinefrine) aanbevolen. Een onbedoelde intravasculaire injectie kan worden herkend door een tijdelijke verhoogde hartslag en een accidentele intrathecale injectie door tekenen van een spinale blokkade.

Ropivacaïnehydrochloride dient langzaam of in toenemende doses te worden geïnjecteerd met een infusiesnelheid van 25-50 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt nauwlettend worden geobserveerd en verbaal contact wordt gehouden. Wanneer er zich toxische symptomen voordoen, dient de injectie onmiddellijk te worden stopgezet.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere locale anesthetica van het amidetype
- Er dient rekening te worden gehouden met algemene contra-indicaties die verband houden met regionale anesthesie, waaronder neuraxiale anesthesie
- Intraveneuze regionale anesthesie (bierblok)
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen
- Hypovolemie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesie dient steeds te worden uitgevoerd in een volledig uitgeruste en bemande ruimte. Apparatuur en medicinale producten noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn.

Patiënten die een groot blok krijgen, dienen in optimale conditie te zijn en vóór de blokprocedure dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

De verantwoordelijke arts dient de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te nemen om een intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2) en dient de nodige opleiding te hebben genoten en vertrouwd te zijn met het diagnosticeren en behandelen van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubrieken 4.8 en 4.9) zoals ongewilde subarachnoïde injectie die een hoog spinaal blok kan veroorzaken met apneu en hypotensie. Convulsies komen het meest voor na plexus-brachialisblok en epiduraal blok. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een ongewilde intravasculaire injectie of een snelle absorptie vanaf de injectieplaats.

Voorzichtigheid is geboden voor het voorkomen van injecties in ontstoken gebieden.

Cardiovasculair risico

Patiënten die worden behandeld met klasse III anti-arrhythmica (bv. amiodarone) dienen nauwlettend te worden opgevolgd en ECG-monitoring moet worden overwogen aangezien de effecten op het hart additief kunnen zijn. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van hartstilstand tijdens het gebruik van ropivacaïnehydrochloride voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkades, met name na onbedoelde intravasculaire toediening bij oudere patiënten en bij patiënten met concomitante hartaandoeningen. In enkele gevallen was reanimatie moeilijk. Wanneer een hartstilstand plaatsvindt, kan langdurige reanimatie vereist zijn om de kans op een succesvol resultaat te verhogen.

Hoofd- en nekblokkades

Bepaalde lokale anesthesieprocedures, zoals injecties in de hoofd- en nekgebieden, kunnen samengaan met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Grote perifere zenuwblokkades

Grote perifere zenuwblokkades kunnen de toediening vereisen van een groot volume lokaal anestheticum in sterk doorbloede gebieden, vaak nabij grote bloedvaten waar er een verhoogd risico bestaat op intravasculaire injectie en/of snelle systemische absorptie, dat kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.

Hypovolemie

Patiënten met hypovolemie door om het even welke oorzaak kunnen plotseling een ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens epidurale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Patiënten met een slechte algemene gezondheid

Patiënten met een slechte algemene gezondheid als gevolg van de leeftijd of andere compromitterende factoren, zoals een gedeeltelijk of volledig AV-blok, leverziekte in een gevorderd stadium of ernstige nierinsufficiëntie, vereisen bijzondere aandacht, hoewel regionale anesthesie bij deze patiënten vaak geïndiceerd is.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

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

Acute porfyrie

Ropivacaïne is mogelijk porfyrinogeen en mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten met acute porfyrie wanneer er geen veiliger alternatief bestaat. Er dienen, volgens de standaard naslagwerken en/of in overleg met gespecialiseerde artsen in dit ziektegebied, geschikte voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij gevoelige patiënten.

Chondrolyse

Na het in de handel brengen waren er meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief een intra-articulaire continue infusie met lokale anesthetica kregen. De meeste gemelde gevallen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor Ropivacaïne HCl B. Braun 2 mg/ml. Intra-articulaire continue infusie met Ropivacaïne HCl B. Braun 2 mg/ml moet worden vermeden, omdat de werkzaamheid en veiligheid niet zijn vastgesteld.

Langdurige toediening

Langdurige toediening van ropivacaïne dient te worden vermeden bij patiënten die tegelijk met sterke CYP1A2-remmers worden behandeld, zoals fluvoxamine en enoxacine (zie rubriek 4.5).

Bijzondere waarschuwingen/voorzorgen betreffende hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,17% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

Neonaten kunnen speciale aandacht nodig hebben aangezien de metabolisering onvoldoende is ontwikkeld. De grotere variaties in plasmaconcentraties van ropivacaïne waargenomen in klinische studies bij neonaten tonen aan dat er een verhoogd risico kan zijn op systemische toxiciteit in deze leeftijdsgroep, vooral tijdens continue epidurale infusie. De aanbevolen doses

voor neonaten zijn gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Wanneer ropivacaïne wordt gebruikt voor patiënten in deze leeftijdsgroep is regelmatige opvolging van systemische toxiciteit (bv. door tekenen van CZS-toxiciteit, ECG, SpO₂) en lokale neurotoxiciteit (bv. langdurig herstel) vereist; dit dient na het beëindigen van de infusie te worden voortgezet vanwege een trage eliminatie bij neonaten.

De veiligheid en werkzaamheid van Ropivacaïne HCl B. Braun 2 mg/ml voor perifere zenuwblokkades bij zuigelingen <1 jaar zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Ropivacaïne HCl B. Braun 2 mg/ml voor perifere blokkades bij kinderen ≤12 jaar zijn niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ropivacaïnehydrochloride dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten bij wie andere lokale anesthetica of middelen worden versterkt die structureel gerelateerd zijn aan lokale anesthetica van het amidetype, bv. bepaalde anti-arrhythmica zoals lidocaïne en mexiletine, omdat de systemische toxische effecten additief zijn. Gelijktijdig gebruik van ropivacaïnehydrochloride met algemene anesthetica of opioïden kan de respectieve (bij)werkingen versterken. Specifieke interactiestudies met ropivacaïne en klasse III anti-arrhythmica (bv. amiodarone) werden niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 1A2 is betrokken bij de vorming van 3-hydroxy ropivacaïne, de belangrijkste metaboliet. Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve en krachtige CYP1A2-remmer, werd *in vivo* de plasmaklaring van ropivacaïne met maximaal 77% gereduceerd. Langdurige toediening van ropivacaïne dient te worden vermeden bij patiënten die tegelijk met sterke CYP1A2-remmers, zoals fluvoxamine en enoxacine, worden behandeld omdat die een interactie kunnen aangaan met ropivacaïnehydrochloride (zie rubriek 4.4).

Bij gelijktijdige toediening met ketoconazol, een selectieve en krachtige CYP3A4-remmer, 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 klinisch relevante plasmaconcentraties blijkt dit iso-enzym niet te worden afgeremd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgezien van epidurale toediening voor obstetrisch gebruik, bestaan er onvoldoende gegevens over het gebruik van ropivacaïne tijdens de zwangerschap bij de mens. Experimentele dierstudies tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van ropivacaïne in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Afhankelijk van de dosis kunnen lokale anesthetica echter een geringe invloed uitoefenen op de mentale functie en het coördinatievermogen, zelfs zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel aanwezig zijn, waardoor de motoriek en reactiviteit tijdelijk kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingsprofiel voor ropivacaïnehydrochloride 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, bv. een hypotensie en bradycardie tijdens spinale/epidurale blokkade.

Het percentage patiënten dat naar verwachting bijwerkingen zal vertonen varieert al naar gelang de wijze van toediening van ropivacaïnehydrochloride. Systemische en gelokaliseerde bijwerkingen van ropivacaïnehydrochloride komen meestal voor als gevolg van overmatige dosering, snelle absorptie of ongewilde intravasculaire injectie.

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

Tabel van bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende frequentie.

Systeem/orgaanklasse

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden

Allergische reacties (urticaria, angioneurotisch oedeem en anafylactische reactie, waaronder anafylactische shock)

Psychische stoornissen:

Soms

angst

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak

paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn

Soms

Symptomen van CZS-toxiciteit (convulsies, grand mal convulsies, toevallen, licht gevoel in het hoofd, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, tinnitus, visusstoornissen, spiertrekkingen, dysartrie, tremor, hypo-esthesie)*

Niet bekend

Dyskinesie

Hartaandoeningen:

Vaak

bradycardie, tachycardie

Zelden

hartstilstand, hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak

hypotensie

Vaak

hypotensie (kinderen), hypertensie

Soms

Syncope

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms

Dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak

misselijkheid, braken (kinderen)

Vaak

braken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak

rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak

Urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen:

Vaak

Temperatuurstijging, koude rillingen

Soms

hypothermie

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

Klassegerelateerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

Neuropathie en functiestoornissen van het ruggenmerg (bv. arteria spinalis anterior syndroom, arachnoiditis, cauda equina syndroom), die in zeldzame gevallen kunnen leiden tot blijvende stoornissen, zijn waargenomen bij regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Totaal spinaal blok

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

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen worden verwacht hetzelfde te zijn als bij volwassenen, met uitzondering van hypotensie, die minder vaak bij kinderen voorkomt (<1/10), en braken, dat vaker bij kinderen voorkomt (>1/10).

Bij kinderen kunnen vroege symptomen van toxiciteit van het lokale anestheticum moeilijk waar te nemen zijn omdat ze mogelijk nog niet in staat zijn dit verbaal duidelijk te maken (zie ook 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben voornamelijk betrekking op het centrale zenuwstelsel (CZS) en op het hart- en vaatstelsel. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge concentraties van een lokaal anestheticum in het bloed, veroorzaakt door een (ongewilde) intravasculaire injectie, overdosering of buitengewoon snelle absorptie in sterk doorbloede gebieden (zie ook rubriek 4.4). Reacties op het CZS zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amidetype, terwijl reacties op het hart zowel kwantitatief als kwalitatief meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel.

Onbedoelde intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen ogenblikkelijk (binnen seconden tot een paar 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.

De eerste tekenen van lokale anesthesische toxiciteit kunnen moeilijk te detecteren zijn wanneer de blokkade onder algemene verdoving wordt uitgevoerd.

Centraal zenuwstelsel

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel treedt geleidelijk op, waarbij de symptomen en verschijnselen geleidelijk in ernst toenemen. De eerste symptomen die worden waargenomen zijn visuele en auditieve stoornissen, periorale gevoelloosheid, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, oorsuizen en paresthesie. Dysarthrie, spierstijfheid en tremor zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen mogen niet worden verward met een onderliggende neurologische aandoening. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en tonisch-clonische (grand mal) convulsies optreden, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot verschillende minuten. Ten gevolge van de toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op tijdens de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. De respiratoire en metabole acidose nemen toe en verlengen de toxische effecten van lokale anesthetica.

Herstel volgt op de redistributie van het lokale anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel, waarna metabolisme en excretie plaatsvindt. Het herstel kan snel verlopen, tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel werden 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. Bij vrijwilligers leidde de intraveneuze infusie van ropivacaïne tot tekenen van verminderde geleiding en contractiliteit.

Over het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit in het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algemene anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen zoals benzodiazepines of barbituraten.

Behandeling

Apparatuur en medicinale producten noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn. Als verschijnselen van acute systemische toxiciteit optreden, dient de toediening van het lokale anestheticum onmiddellijk te worden stopgezet, en moeten symptomen van het CZS (convulsies, depressie van het CZS) onmiddellijk worden behandeld met de aangewezen ondersteuning van de luchtwegen/ademhaling en de toediening van anticonvulsieve middelen.

Indien zich een stilstand van de bloedsomloop voordoet, dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden toegepast. Optimale zuurstoftoevoer, ondersteuning van beademing en bloedsomloop alsook behandeling van acidose zijn van vitaal belang.

Indien zich cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) voordoet, dient een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressorische en/of inotrope middelen te worden overwogen.

Indien zich een hartstilstand voordoet, kunnen voor een succesvol resultaat langdurige reanimatiepogingen nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica; lokale anesthetica; amiden

ATC-code: N01BB09

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

De werking berust op een reversibele vermindering van de permeabiliteit van het membraan van de zenuwvezel voor natriumionen. Dientengevolge wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met een blokkade van zenuwimpulsen als gevolg.

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 (bv. adrenaline (epinefrine)). Voor meer details met betrekking tot het intreden van de werking en de werkingsduur van ropivacaïne, zie rubriek 4.2.

Intraveneuze infusie van ropivacaïne in lage doseringen werd goed verdragen door gezonde vrijwilligers, met de verwachte symptomen op het CZS bij de maximaal getolereerde dosis. De klinische ervaring met dit geneesmiddel duidt op een goede veiligheidsmarge wanneer adequaat gebruikt in de aanbevolen dosering.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

De plasmaconcentratie van ropivacaïne is afhankelijk van de dosis, de wijze van toediening en de doorbloeding van de injectieplaats. Ropivacaïne, wanneer intraveneus toegediend, volgt een lineaire farmacokinetiek en de C_{\max} is evenredig met de dosis tot 80 mg.

Ropivacaïne vertoont een volledige en bifasische absorptie vanuit de epidurale ruimte met als halfwaardetijden respectievelijk 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De langzame absorptie is de snelheidsbeperkende factor bij de eliminatie van ropivacaïne; dit verklaart waarom de schijnbare eliminatie-halfwaardetijd langer is na epidurale dan na intraveneuze toediening.

Als gevolg van een postoperatieve verhoging van α_1 -glycoproteïnezuur is een toename van de totale plasmaconcentraties waargenomen tijdens continue epidurale en interscalene infusie.

De variaties in ongebonden, d.w.z. farmacologisch actieve, concentratie zijn aanzienlijk lager dan in de totale plasmaconcentratie.

Aangezien ropivacaïne een intermediaire tot lage hepatische extractieratio heeft, hangt de eliminatiesnelheid af van de ongebonden plasmaconcentratie. Zoals waargenomen in studies bij kinderen en volwassenen, zal een postoperatieve toename in α_1 -glycoproteïnezuur de ongebonden fractie verlagen als gevolg van verhoogde eiwitbinding, waardoor de totale klaring verlaagt dat leidt tot een verhoging in de totale plasmaconcentraties. De ongebonden klaring van ropivacaïne blijft onveranderd, zoals geïllustreerd door de stabiele ongebonden concentraties tijdens postoperatieve infusie. Het is de ongebonden plasmaconcentratie die gerelateerd is aan de systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

Distributie

Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van ca. 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min, een distributievolume bij steady-state van 47 liter en een terminale halfwaardetijd van 1,8 uur na intraveneuze toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ca. 0,4. Het wordt in plasma voornamelijk gebonden aan het α_1 -glycoproteïnezuur (AAG) met een ongebonden fractie van ca. 6%.

Ropivacaïne passeert de placenta snel en een evenwichtsituatie met betrekking tot de ongebonden concentratie wordt snel bereikt. De mate van eiwitbinding in het plasma bij de foetus is lager dan die bij de moeder, dat leidt tot lagere totale plasmaconcentraties bij de foetus dan bij de moeder.

Biotransformatie en eliminatie

Ropivacaïne wordt sterk gemetaboliseerd, voornamelijk door aromatische hydroxylatie. In totaal wordt na intraveneuze toediening 86% van de dosis uitgescheiden in de urine, waarvan slechts ongeveer 1% verband houdt met het onveranderde geneesmiddel. Van de belangrijkste metaboliet, 3-hydroxy-ropivacaïne, wordt ongeveer 37%, voornamelijk geconjugeerd, in de urine uitgescheiden. De uitscheiding in de urine van 4-hydroxy-ropivacaïne, de N-gedealkylateerde en de 4-hydroxy-gedealkylateerde metaboliet is 1 - 3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxy-ropivacaïne vertoont alleen detecteerbare concentraties in plasma.

Een gelijkaardig patroon van metabolieten is aangetoond bij kinderen ouder dan één jaar. Een nierinsufficiëntie heeft weinig of geen invloed op de farmacokinetiek van ropivacaïne. De renale klaring van PPX houdt in aanzienlijke mate verband met de creatinineklaring. Het uitblijven van een verband tussen totale blootstelling, uitgedrukt als AUC, en de creatinineklaring duidt erop dat de totale klaring van PPX naast de uitscheiding via de nieren ook een niet-renale eliminatie inhoudt. Sommige patiënten met een nierinsufficiëntie kunnen een verhoogde blootstelling aan PPX vertonen als gevolg van een geringe niet-renale klaring. Vanwege de verminderde toxiciteit van PPX op het CZS in vergelijking met ropivacaïne worden de klinische gevolgen als verwaarloosbaar beschouwd bij een kortstondige behandeling. Patiënten met een nieraandoening in de eindfase die dialyse ondergaan, zijn niet onderzocht. Er is geen bewijs van *in vivo* racemisatie van ropivacaïne.

Ouderen

De plasmaklaring van ropivacaïne is verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd bij deze populatie. Daarom moet de dosering met een continue infusie individueel worden bepaald (eventueel verlaagd) om stapeling van ropivacaïne te vermijden.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van ropivacaïne werd verkregen uit een verzameling van FK-analyses van 192 kinderen tussen 0 en 12 jaar. De klaring van ongebonden ropivacaïne en PPX en het ongebonden distributievolume van ropivacaïne hangen af van het lichaamsgewicht en van de leeftijd tot de leverfunctie volgroeid is. Hierna hangt de klaring voornamelijk af van het lichaamsgewicht. Tegen de leeftijd van 3 jaar blijkt de klaring van ongebonden ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, die van PPX tegen de leeftijd van 1 jaar en het distributievolume van ongebonden ropivacaïne tegen de leeftijd van 2 jaar. Het distributievolume van ongebonden PPX is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht. Doordat PPX een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft, kan het tijdens epidurale infusie accumuleren. De klaring van ongebonden ropivacaïne (Cl_u) bereikte bij kinderen ouder dan 6 maanden dezelfde waarde als die bij volwassenen. De waarden van de totale ropivacaïneklaring (CL) weergegeven in de onderstaande tabel, zijn niet beïnvloed door de postoperatieve toename in α_1 -glycoproteïnezuur.

Berekening van de farmacokinetische parameters afgeleid uit de FK-analyse van de gepoolde pediatrische populatie

Leeftijds groep	LBW ^a kg	Cl _u ^b (l/u/kg)	V _u ^c (l/kg)	CL ^d (l/u/kg)	t _{1/2} ^e (u)	t _{1/2ppx} ^f (u)
-						
Pasgeborenen	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1m	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6m	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1j	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4j	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10j	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Gemiddeld lichaamsgewicht voor de respectieve leeftijd volgens de WGO-database.

- ^b Klaring van ongebonden ropivacaïne
- ^c Distributievolume van ongebonden ropivacaïne
- ^d Totale ropivacaïneklaring
- ^e Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne
- ^f Terminale halfwaardetijd van PPX

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden maximale plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een enkele caudale blokkade bleek hoger te zijn bij pasgeborenen en de tijd om de Cu_{max} (t_{max}) te bereiken verminderde met het toenemen van de leeftijd. De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie na een 72 uur durende continue epidurale infusie bij de aanbevolen doseersnelheden waren bij pasgeborenen ook hoger dan bij baby's en kinderen (zie ook rubriek 4.4).

Gesimuleerd gemiddeld 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)
0-1m	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6m	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12m	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10j	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

- ^a Ongebonden maximale plasmaconcentratie
- ^b Tijd tot ongebonden maximale plasmaconcentratie
- ^c Waargenomen en dosisangepaste ongebonden maximale plasmaconcentratie

Vanaf de leeftijd van 6 maanden, het breekpunt voor verandering in de aanbevolen doseringssnelheid voor continue epidurale infusie, bereikte de klaring van ongebonden ropivacaïne 34% en de klaring van ongebonden PPX 71% van de volwassen waarde. In vergelijking met oudere kinderen is de systemische blootstelling hoger bij pasgeborenen en ook iets hoger bij baby's van 1 tot 6 maanden; dit is gerelateerd aan de onvolwassenheid van hun leverfunctie. Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% lagere dosering voor continue infusie bij baby's jonger dan 6 maanden.

Simulatie van plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX, gebaseerd op FK-parameters en hun variantie in de populatieanalyse, laat zien dat voor een enkel caudaal blok de aanbevolen dosis moet worden vermenigvuldigd met 2,7 in de jongste groep en met 7,4 in de groep van 1-10 jaar opdat de bovenste grenswaarde van 90% betrouwbaarheidsinterval de grenswaarde voor systemische toxiciteit zou bereiken. De overeenkomstige factoren voor de continue epidurale infusie zijn respectievelijk 1,8 en 3,8.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal ander risico voor mensen dan kan worden verwacht op basis van de farmacodynamische werking van hoge doses ropivacaïne (bv. effecten op het CZS, waaronder convulsies en cardiotoxiciteit). Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur 0,36% (voor pH-regeling)
Natriumhydroxide 0,4% (voor pH-regeling)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit medicijn mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

- ongeopend:

30 maanden voor de LDPE ampullen
3 jaar voor de LDPE flessen

- na opening van de ampullen/flessen:

Na opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

- na verdunning of menging van additieven

Voor mengsels met de oplossingen genoemd onder rubriek 6.6, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond bij 30 °C gedurende 30 dagen.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en de bewaaromstandigheden tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- LDPE ampullen
Inhoud: 10 ml en 20 ml
Verpakkingen van 20 ampullen

- LDPE flessen
Inhoud: 100 ml, 200 ml, 400 ml en 500 ml
Verpakkingen van 1 en 10 flessen

De LDPE-ampullen zijn speciaal ontworpen voor Luer-lock- en Luer-spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Voor eenmalig gebruik.

Inspecteer het geneesmiddel visueel vóór gebruik.

Mag uitsluitend worden gebruikt als de oplossing helder en kleurloos is en de flessen/ampullen en hun sluiting onbeschadigd zijn.

Ropivacaïne HCl B. Braun is chemisch en fysisch compatibel met de volgende actieve stoffen:

Ropivacaïne concentratie: 1 – 2 mg/ml	
Additief	Concentratie
Fentanylcitraat	1 – 10 microgram/ml
Morfinesulfaat	20 – 100 microgram/ml
Sufentanilcitraat	0,4 – 4

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

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

Tel.: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 105798

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2012

Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2 – 4.6, 4.8, 4.9, 5.1 – 5.3, 6.3, 6.4 en 6.6: 7 juli 2018