

1.3.1 NL-spc

Nieuwe voorgestelde samenvatting

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne Hydrochloride Molteni 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 5 mg ropivacaïne Hydrochloride.

1 ampul van 10 ml bevat 50 mg ropivacaïne Hydrochloride.

Hulpstoffen: 1 ml bevat 3 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intrathecaal gebruik.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen

- Intrathecale toediening van chirurgische anesthesie

Bij zuigelingen van 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar bij acute pijnbestrijding (per- en postopera-tief)

- enkelvoudige perifere zenuw blokkade

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intrathecaal gebruik.

Ropivacaïne Hydrochloride mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van specialisten met ervaring in regionale anesthesie.

Dosering

VOLWASSENEN EN ADOLESCENTEN VANAF DE LEEFTIJD VAN 12 JAAR

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

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosis (§) mg	Aanvang minuten	Duur uren
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Intrathecale toediening					
Chirurgische ingrepen	5.0	3-5	15-25	1-5	2-6

- (§) De bovenvermelde doseringen verwijzen naar ropivacaïne hydrochloride en zijn in het algemeen nodig voor een effectieve blokkade en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij volwassenen. Individuele variaties in aanvang en duur kunnen voorkomen. De getallen in de kolom 'Dosis' geven het verwachte gemiddelde doseringsbereik weer van de benodigde ropivacaïne hydrochloride. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, zowel voor specifieke anesthesische blokkadetechnieken, als voor de individuele behoefte van de patiënt.

Pediatrische populatie

Intrathecale toediening is niet onderzocht bij zuigelingen, peuters of kinderen

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een onbedoelde intravasculaire injectie te voorkomen. Een onbedoelde intravasculaire injectie kan herkend worden aan een tijdelijke toename van de hartfrequentie.

Aspiratie moet worden uitgevoerd voorafgaand aan en tijdens de toediening van de belangrijkste dosis die langzaam moet worden geïnjecteerd of in oplopende doseringen met een snelheid van 25-50 mg/min, terwijl vitale functies van de patiënt goed geobserveerd moeten worden en mondeling contact onderhouden moet worden. Indien toxische verschijnselen optreden, dient de injectie onmiddellijk te worden stopgezet.

De intrathecale injectie moet worden toegediend nadat de subarachnoïdale ruimte is geïdentificeerd en er heldere cerebrospinale vloeistof (CSV) uit de spinale naald wordt gezien of door aspiratie wordt gedetecteerd.

PEDIATRISCHE POPULATIE

Enkelvoudige injectie voor perifere zenuw blokkade

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose (§) mg/kg
Enkelvoudige injectie voor perifere zenuw blokkade (bijv. ilioinguinale zenuw blokkade, brachiale plexus blokkade)	5.0	0.5-0.6	2.5-3.0
bij kinderen van 1 tot 12 jaar			

De doses in de tabel dienen als richtlijn voor gebruik bij kinderen beschouwd te worden. Individuele variaties komen voor. Bij kinderen met een groot lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosering nodig en moet

gebaseerd zijn op het ideale lichaamsgewicht. Standaard boekwerken dienen geraadpleegd te worden voor factoren die van invloed kunnen zijn op specifieke blokkade technieken en voor individuele patiënten behoeften.

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.

Ropivacaine 5 mg/ml is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen <1 jaar; het gebruik van ropivacaine bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

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.

Het toedienen van de berekende dosis van het lokaal anestheticum in fracties wordt aanbevolen. Met ultrasound technieken zijn vaak lagere doses nodig (zie rubriek 5.2).

Hoge totale plasmaconcentraties zijn waargenomen bij toediening van ropivacaine 5 mg/ml in doses van 3.5 mg/kg (0.7 ml/kg) zonder dat systemisch toxische verschijnselen optraden. Het wordt aanbevolen om lagere ropivacaine concentratie te gebruiken bij blokkades waar hoge volumina hoger dan 3 mg/kg dosis (0.6 ml/kg), nodig zijn (bijv. fascia iliaca compartiment blokkade).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ropivacaine of voor andere lokale anesthetica van het amide-type.
- Met algemene contra-indicaties, ongeacht het gebruikte lokaal anestheticum, voor regionale anesthesie dient rekening gehouden te worden.
- Intraveneuze regionale anesthesie.
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen.
- Grote zenuwblokkade zijn gecontra-indiceerd bij hypovolemische patiënten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesie dient altijd te worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimtes. Apparatuur en medicijnen 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 hebben een voor de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

De uitvoerende arts dient de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te nemen om een intravasculaire injectie te vermijden. Tevens dient hij vertrouwd te zijn met de te gebruiken technieken, op de hoogte te zijn van

diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties. Na intrathecale toediening is systemische toxiciteit niet waarschijnlijk vanwege de lage toegediende dosis. Een te hoge toegediende dosis in de subarachnoïdale ruimte kan leiden tot een totaal spinaal blok (zie 4.9).

Cardiovasculair

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

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokaal anesthetica van het amidetype, zie rubriek 4.3.

Hypovolemie

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

Patiënten in een algemene slechte conditie

Patiënten die in een slechte algemene conditie zijn als gevolg van hun leeftijd of andere compromitterende factoren, zoals een gedeeltelijk of totaal AV-blok, leverziekte in een vergevorderd stadium of ernstige nierfunctiestoornis, vereisen bijzondere aandacht, hoewel regionale anesthesie vaak is geïndiceerd bij deze patiënten.

Patiënt met lever- en nierfunctiestoornissen

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

Acute porfyrie

Ropivacaïne oplossing voor injectie is mogelijk porfyriogeen en dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten 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.

Hulpstoffen met erkende werking/effect

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

Langdurige toediening

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

Pediatrische populatie

Intrathecale toediening bij zuigelingen, peuters en kinderen is niet onderzocht.

De veiligheid en effectiviteit van ropivacaine 5 mg/ml voor perifere zenuw blokkade bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld.

Ropivacaine 5 mg/ml is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen <1 jaar. Neonaten vereisen speciale aandacht vanwege onrijpheid van metabole routes. De grotere variaties in plasmaconcentraties van Ropivacaine waargenomen in klinische studies bij neonaten suggereren dat er een verhoogd risico op systemische toxiciteit bij deze leeftijdsgroep is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ropivacaine dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten bij wie andere lokale anesthetica worden toegepast of aan wie medicatie wordt verstrekt waarvan de structuur verwant is aan lokale anesthetica van het amide-type, zoals bepaalde antiarrhythmica, bijv. lidocaine en mexiletine, omdat de systemische toxische effecten additief zijn. Gelijktijdig gebruik van ropivacaine met algemene anesthetica of met opioïden kan tot potentiëring van elkaars (bij)werkingen leiden. Specifieke interactiestudies met ropivacaine en klasse III antiarrhythmica (bijv. amiodaron) zijn niet uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

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

Bij gelijktijdige toediening van ketoconazol, een selectieve en krachtige remmer van CYP3A4, werd *in vivo* de plasmaklaring van ropivacaine met 15% gereduceerd. Maar de remming van dit iso-enzym is waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Ropivacaine is *in vitro* een competitieve remmer van CYP2D6, maar bij de klinisch relevante plasmaspiegels schijnt er van remming geen sprake te zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

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

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

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel voor ropivacaïne is vergelijkbaar met die van andere langwerkende lokale anesthetica van het amide-type. Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade zelf, zoals bijvoorbeeld hypotensie en bradycardie tijdens intrathecale anesthesie, en voorvallen als gevolg van naaldpunctie (bijv. spinaal hematoom, postdurale punctie hoofdpijn, meningitis of een epiduraal abces). Veel van de meest gerapporteerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en hypotensie, komen zeer vaak voor tijdens anesthesie en chirurgie in het algemeen en het is niet mogelijk de bijwerkingen veroorzaakt door de klinische situatie te onderscheiden van die veroorzaakt door het geneesmiddel of de blokkade.

Een totale spinale blokkade kan optreden bij alle lokale anesthetica wanneer een epidurale dosis onbedoeld intrathecaal wordt toegediend, of als er een te grote intrathecale dosis wordt toegediend. Systemische en gelokaliseerde bijwerkingen van ropivacaïne treden meestal op als gevolg van een overdosering, snelle absorptie, of onbedoelde intravasculaire injectie. Systemische toxische bijwerkingen zijn echter niet te verwachten, vanwege de lage dosis die voor intrathecale anesthesie wordt gebruikt.

Tabel van bijwerkingen

De volgende frequenties worden gebruikt in de tabel van paragraaf 4.8: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1,000$) en zeer zelden ($<1/10,000$), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

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

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

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

(c) Deze bijwerkingen treden vaker op dan aangegeven na intrathecale toediening

Klasse-gerelateerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

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

Totaal spinaal blok

Een totaal spinaal blok kan optreden wanneer er een te grote intrathecale dosis wordt toegediend.

Acute systemische toxiciteit

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

Centraal zenuwstelsel toxiciteit

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

Herstel volgt op de herverdeling van het lokale anestheticum vanuit het centraal zenuwstelsel, waarna metabolisme en excretie plaatsvindt. Herstel kan snel zijn, tenzij grote hoeveelheden van het product zijn geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

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

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

Pediatrische populatie

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

Bij kinderen kunnen de eerste signalen van lokale anesthetische toxiciteit moeilijk te ontdekken zijn, omdat kinderen niet in staat zijn deze verbaal te uiten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Behandeling van acute systemische toxiciteit

Zie rubriek 4.9 Overdosering.

4.9 Overdosering

Symptomen

Onbedoelde intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijke (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In geval van overdosering zullen, afhankelijk van de injectieplaats, de piek-plasmaconcentraties pas één tot twee uur na toediening worden bereikt; symptomen van toxiciteit zullen derhalve vertraagd optreden (Zie rubriek 4.8 Acute systemische toxiciteit, Centraal zenuwstelsel en Cardiovasculaire toxiciteit).

Na intrathecale toediening is systemische toxiciteit niet waarschijnlijk vanwege de lage toegediende dosis. Een overdosering toegediend in de subarachnoïdale ruimte kan leiden tot een totaal spinaal blok.

Behandeling

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

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

Als cardiovasculaire depressie optreedt (hypotensie, bradycardie) dient een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en of inotrope middelen te worden overwogen.

In geval van een hartstilstand kan langdurige reanimatie nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Lokale anesthetica, Amiden

ATC-code: N01B B09

Ropivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amide-type met zowel anesthesische als analgetische effecten. Bij hoge dosering veroorzaakt ropivacaïne anesthesie voor chirurgische ingrepen, terwijl bij lagere doseringen een sensorisch blok ontstaat met een beperkt en niet-progressief motorisch blok. De werking berust op een reversibele vermindering van de permeabiliteit van de membraan van de zenuwcel voor natriumionen. Als gevolg hiervan worden de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, hetgeen resulteert in een lokale blokkade van de zenuwimpulsen.

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokale anesthesische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bijv. adrenaline). Voor meer informatie over de aanvang en werkingsduur van Ropivacaïne zie tabel onder 4.2 Dosering en wijze van toediening.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De plasmaconcentratie van ropivacaïne hangt af van de dosis, de toedieningsweg en de doorbloeding van de injectieplaats. De farmacokinetiek van ropivacaïne is lineair en de C_{max} is evenredig met de dosis.

De absorptie ropivacaïne vanuit de epidurale ruimte is volledig en bifasisch met als halfwaardetijden respectievelijk 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De langzame 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.

Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van ca. 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min,

een verdelingsvolume bij steady state van 47 liter en een terminale eliminatie-halfwaardetijd van 1,8 uur na intravasculaire toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ongeveer 0,4. Het wordt in plasma voornamelijk gebonden aan α_1 -glycoproteïnezuur met een ongebonden fractie van ongeveer 6%.

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

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

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

Ropivacaïne passeert de placenta snel en een evenwichtssituatie met betrekking tot de ongebonden concentratie wordt snel bereikt. De mate van eiwitbinding bij de foetus is lager dan bij de moeder, hetgeen leidt tot lagere totale plasmaconcentraties in de foetus dan bij de moeder. Metabolisatie van ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan slechts ongeveer 1% onveranderd. Van de belangrijkste metaboliet, 3-hydroxy-ropivacaïne, wordt ca. 37% , voornamelijk geconjugeerd, in de urine uitgescheiden. De uitscheiding in de urine van 4-hydroxy-ropivacaïne, de N-gedealkyleerde en 4-hydroxy-gedealkyleerd metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxy-ropivacaïne is in nauwelijks meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma.

Een soortgelijk patroon van metabolieten is bij kinderen ouder dan een jaar aangetoond.

Er zijn geen aanwijzingen voor *in-vivo* racemisatie van ropivacaïne.

Pediatrische populatie

De farmacokinetische kenmerken van ropivacaïne werden verkregen uit een verzameling van PK analyses, van 192 kinderen tussen de 0 en 12 jaar. De klaring van ongebonden ropivacaïne en van PPX en het verdelingsvolume van de ongebonden fractie hangt af van het lichaamsgewicht alsmede de leeftijd totdat de leverfunctie volwassen is. Hierna hangt de klaring voornamelijk van het lichaamsgewicht af. Bij een leeftijd van 3 jaar lijkt de klaring van ongebonden ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, dat van de PXX bij een leeftijd van 1 jaar en het verdelingsvolume van de ongebonden

ropivacaïne verdelingsvolume bij een leeftijd van 2 jaar. Het verdelingsvolume van ongebonden PPX is slechts afhankelijk van het lichaamsgewicht. PPX kan gedurende de epidurale infusie cumuleren, omdat het een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft. De klaring van ongebonden ropivacaïne (Clu) bereikte

bij kinderen boven de 6 maanden dezelfde waarden als bij volwassenen. In de volgende tabel worden gespecificeerde waarden van de totale ropivacaïneklaring (CL) weergegeven, die niet door postoperatieve toegenomen AAG zijn beïnvloed.

Berekening van farmacokinetische parameters van de gepoolde pediatrische populatie PK analyse

Leeftijds- groep	BW ^a kg	Clu ^b (l/h/kg)	Vu ^c (l/kg)	Cl ^d (l/h/kg)	t _{1/2} ^e (h)	t _{1/2ppx} ^f (h)
Pasgeborenen	3.27	2.40	21.86	0.096	6.3	43.3
1 maand	4.29	3.60	25.94	0.143	5.0	25.7
6 maanden	7.85	8.03	41.71	0.320	3.6	14.5
1 jaar	10.15	11.32	52.60	0.451	3.2	13.6
4 jaar	16.69	15.91	65.24	0.633	2.8	15.1
10 jaar	32.19	13.94	65.57	0.555	3.3	17.8

a Gemiddeld lichaamsgewicht voor de respectievelijke leeftijdsgroepen van de WHO database.

b Klaring van ongebonden ropivacaïne

c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

d Totale ropivacaïneklaring

e Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne

f Terminale halfwaardetijd van PPX

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

Gesimuleerd gemiddeld en waargenomen bereik van ongebonden Cumax na een enkelvoudig caudaal blok.

Leeftijdsgroep	Dosis (mg/kg)	Cu _{max} ^a (mg/)	t _{max} ^b (h)	Cu _{max} ^c (mg/)
0-1 maand	2.00	0.0582	2.00	0.05 tot 0,08 (n = 5)
1-6 maanden	2.00	0.0375	1.50	0.02-0.09 (n=18)
6-12 maanden	2.00	0.0283	1.00	0.01-0.05 (n=9)
1-10 jaar	2.00	0.0221	0.50	0.01-0.05 (n=60)

a Maximale plasmaconcentratie van de ongebonden fractie

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

c Waargenomen en dosisaangepaste ongebonden maximale plasmaconcentratie

Vanaf de leeftijd van 6 maanden, breekpunt van verandering in de aanbevolen doseringssnelheid bij continue epidurale infusie, bereikt de klaring van ongebonden ropivacaïne 34%, en de klaring van ongebonden PPX 71% van de waarde bij volwassenen. In vergelijking met oudere kinderen is de systemische blootstelling hoger bij pasgeborenen en ook iets hoger bij zuigelingen van 1 tot 6 maanden, hetgeen is gerelateerd aan een onvolwassen leverfunctie. Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% lagere dosering voor continue infusie bij zuigelingen onder de 6 maanden. Simulatie van plasmaconcentraties van

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

In een studie bij kinderen van 1-2 jaar (n=22) met een enkelvoudige ilioinguinale-iliohypogastrische zenuw blokkade met 3mg/kg of ropivacaine 5 mg/ml, de absorptie van ropivacaine was snel met piek plasmaconcentraties die 15-64 min na injecteren werden bereikt. Voor de totale ropivacaine was de gemiddelde C_{max} waarde 1.5 ± 0.9 mg/l (met de hoogste waarde van 4.8 mg/l) met een gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van 2.0 ± 1.7 uur. De berekende ongebonden plasmaconcentratie na 30 min was 0.05 ± 0.03 mg/l en de spreiding bij C_{max} is $0.02 - 0.136$ mg/l.

Simulaties van het totaal van ongebonden plasmaconcentraties van ropivacaine 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) zenuw blokkade 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.

In een gepubliceerde studie, waarbij de farmacokinetiek van een enkelvoudige injectie van ropivacaine 5mg/ml in ilioinguinale-iliohypogastrische zenuw blokkade gegeven middels ultra-sound techniek en via Landmark techniek met elkaar werd vergeleken, gaf de ultrasound techniek een toename van 45-56% van respectievelijk de C_{max} and AUC spiegels en een tijds reductie van 19% om de maximale plasmaconcentratie te bereiken. Met ultrasound techniek kunnen echter lagere doses toegepast worden (zie rubriek 4.2).

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Zoutzuur 3,6% w/v (E507)

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Studies uitgevoerd in alkaline-oplossingen toonden aan dat ropivacaïne slecht oplosbaar is bij pH>7 en dat er daardoor neerslag kan ontstaan.

Omdat er geen onderzoek is gedaan naar onverenigbaarheden, mag dit product niet worden verdund of gemengd met andere producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

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

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

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

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

7. VERGUNNINGHOUDER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Strada Statale 67 Frazione Granatieri

50018 Scandicci (Firenze)

Italy

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

RVG 111003

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2012

Datum van laatste verlenging: 5 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 september 2023