

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 5,29 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 5 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 52,9 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 50 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 105,8 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 100 mg ropivacaïnehydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 3,15 mg/ml natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing.

pH 3,5 – 6,0

Osmolariteit 270 – 320 mOsm /kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml is geïndiceerd voor volwassenen voor:

- intrathecale injectie voor chirurgische anesthesie

Bij baby's vanaf 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar voor het behandelen van acute pijn (per- en postoperatief):

- Eenmalige perifere zenuwblokkade

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ropivacaïne HCl Noridem mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van artsen die ervaring hebben met regionale anesthesie.

Intrathecale toediening voor chirurgische anesthesie

Dosering

De volgende tabel is een richtlijn voor dosering van intrathecale blokken bij volwassenen. De laagst mogelijke dosis die nodig is om een effectief blok te verkrijgen, moet worden gebruikt. De ervaring van de arts en kennis van de lichamelijke toestand van de patiënt zijn belangrijk bij het bepalen van de dosering.

Tabel 1 Dosering voor intrathecale blokken bij volwassenen

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml)	Dosis (mg)	Snelheid (minuten)	Duur (uren)
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
INTRATHECALE TOEDIENING					
Chirurgie	5,0	3 – 5	15 – 25	1 – 5	2 – 6
De doses in de tabel zijn de doses die noodzakelijk worden geacht om een geslaagd blok te verkrijgen, en moeten worden beschouwd als richtlijn voor gebruik bij volwassenen. De snelheid en de werkingsduur kunnen per patiënt verschillen. De cijfers in de kolom ‘Dosis’ geven de verwachte gemiddelde vereiste doses weer. Standaardtekstboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die invloed hebben op specifieke bloktechnieken en vereisten van de individuele patiënt.					

Pediatri sche patiënten

Intrathecale toediening bij baby's, kleuters en kinderen is niet onderzocht.

Wijze van toediening

Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens injectie wordt aanbevolen om intravasculaire injectie te voorkomen. Voor en tijdens het toedienen van de hoofddosis moet aspiratie worden uitgevoerd. De hoofddosis moet langzaam worden geïnjecteerd, met een snelheid van 25 – 50 mg/min, onder nauwgezette observatie van de vitale lichaamsfuncties van de patiënt en met behoud van verbaal contact. Als er toxische symptomen optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet.

De intrathecale injectie moet worden uitgevoerd nadat de subarachnoïdale ruimte is geïdentificeerd en er lichaamsvocht uit de spinale naald komt of wordt gedetecteerd door aspiratie.

Eenmalige injectie voor het blokkeren van perifere zenuwen:

Dosering

Pediatri sche patiënten

Tabel 2 Kinderen van 1 jaar en kinderen tot 12 jaar

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
Eenmalige injectie voor het blokkeren van perifere zenuwen (bijv. ilio-inguinalis-zenuwblok, plexus-	5,0	0,5 - 0,6	2,5 - 3,0

brachialisblok, fascia iliaca-blok) bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

De doses in de tabel moeten worden beschouwd als een richtlijn voor gebruik in de pediatrie. Er treden individuele variaties op. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosis noodzakelijk. Bij de dosis moet worden uitgegaan van het ideale lichaamsgewicht. Standaardtekstboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die invloed hebben op specifieke bloktechnieken en vereisten van de individuele patiënt.

De aangegeven doses voor een perifeer blok bij baby's en kinderen kunnen dienen als leidraad voor het gebruik bij kinderen die geen ernstige ziekte hebben. Bij kinderen met ernstige ziektes worden meer gematigde doses en nauwkeurige observatie aanbevolen.

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen < 1 jaar. Het gebruik van ropivacaïne bij premature baby's is niet gedocumenteerd.

Wijze van toediening

Pediatische populatie

Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens injectie wordt aanbevolen om intravasculaire injectie te voorkomen. Tijdens de injectie moeten de vitale lichaamsfuncties van de patiënt nauwkeurig worden geobserveerd. Als er toxische symptomen optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet.

Fractionering van de berekende dosis voor lokale anesthesie wordt aanbevolen.

Bij echografietoepassingen kunnen vaak lagere doseringen vereist zijn (zie rubriek 5.2).

Bij toediening van Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml in doseringen van 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) werden hoge totaalconcentraties in het plasma geconstateerd, zonder dat zich systemische toxiciteit voordeed. Het gebruik van een lagere concentratie ropivacaïne wordt aanbevolen voor blokken waar hoge doseringen boven de 3 mg/kg (0,6 ml/kg) vereist zijn (bijv. een fascia iliaca-blok).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ropivacaïne of andere lokale anesthetica van het amidetype.
- Er moet rekening worden gehouden met de algemene contra-indicaties voor regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.
- Intraveneuze regionale anesthesie.
- Verloskundige paracervicale anesthesie.
- Uitgebreide zenuwblokken zijn gecontra-indiceerd voor patiënten met hypovolemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Procedures van regionale anesthesie moeten altijd worden uitgevoerd in een goed uitgeruste en bemande ruimte. De apparatuur en geneesmiddelen die noodzakelijk zijn voor monitoring en dringende reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

Patiënten die een uitgebreid blok krijgen, moeten in optimale conditie zijn en er moet een intraveneuze lijn worden geplaatst voor de procedure wordt gestart.

De arts die verantwoordelijk is moet de nodige voorzorgen nemen om intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2) en moet goed opgeleid en vertrouwd zijn met de diagnose en de behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties. Naar verwachting zal zich na intrathecale toediening geen systemische toxiciteit voordoen omdat de toegediende dosis laag is. Een excessieve dosis die toegediend wordt in de subarachnoïdale ruimte kan leiden tot een totaal spinaal blok (zie rubriek 4.9).

Cardiovasculair

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

Patiënten die worden behandeld met klasse III-antiarritmica (bijv. amiodaron) moeten nauwgezet worden gevolgd en ecg-monitoring moet worden overwogen aangezien de cardiale effecten additief kunnen zijn.

Overgevoeligheid

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van kruisovergevoeligheid voor andere lokale anesthetica van het amidetype (zie rubriek 4.3).

Hypovolemie

Patiënten met hypovolemie ongeacht de oorzaak ervan kunnen een plotselinge en ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens intrathecale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Patiënten in een slechte algemene gezondheidstoestand

Patiënten in een slechte algemene toestand wegens een hoge leeftijd of andere compromitterende factoren zoals een partieel of volledig hartgeleidingsblok, een gevorderde leverziekte of een ernstige nierinsufficiëntie vergen speciale aandacht. Bij die patiënten is een regionale anesthesie echter vaak geïndiceerd.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

Ropivacaïne wordt in de lever gemetaboliseerd en daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige leverziekte. Herhaalde doses moeten mogelijk worden verlaagd vanwege vertraagde eliminatie. Normaal gesproken is het niet nodig om de dosis aan te passen bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij gebruik als eenmalige dosis of bij kortdurende behandeling. Acidose en een lagere plasma-eiwitconcentratie, die vaak worden gezien bij patiënten met chronisch nierfalen, kunnen het risico op systemische toxiciteit verhogen.

Acute porfyrie

Ropivacaïne is mogelijk porfyrinogeen en mag aan patiënten met een acute porfyrie alleen worden voorgeschreven als er geen veiliger alternatief voorhanden is.

Bij vatbare patiënten moeten geschikte voorzorgen worden genomen conform de standaardtekstboeken en/of in overleg met experts ter zake.

Hulpstoffen met erkend(e) werking/effect

Ampul van 10 ml: Dit geneesmiddel bevat 31,5 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 1,58% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 63 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 3,15% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Dit moet in overweging worden genomen als u een natriumarm dieet volgt.

Langdurige toediening

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

Pediatriische patiënten

Intrathecale toediening bij baby's, peuters en kinderen is niet gedocumenteerd. De veiligheid en werkzaamheid van ropivacaïne 5 mg/ml voor perifere zenuwblokken bij baby's jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld.

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen < 1 jaar. Bij pasgeborenen kan bijzondere aandacht vereist zijn omdat de metabole paden nog niet volgroeid zijn. De sterkere variaties van de plasmaconcentraties van ropivacaïne die in klinische studies bij pasgeborenen werden waargenomen, wijzen erop dat er een hoger risico op systemische toxiciteit zou kunnen zijn in die leeftijdsgroep.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ropivacaïne bij patiënten die andere lokale anesthetica krijgen of middelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amidetype, bijv. bepaalde antiaritmica zoals lidocaïne en mexiletine, aangezien de systemische toxische effecten additief zijn. Bij gelijktijdig gebruik van ropivacaïne en algemene anesthetica of opiaten kunnen ze elkaars (negatieve) effecten en bijwerkingen versterken. Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd met ropivacaïne en klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden bij (zie ook rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 1A2 speelt een rol bij de vorming van 3-hydroxyropivacaïne, de belangrijkste metaboliet. *In vivo* daalde de plasmaklaring van ropivacaïne met tot 77% tijdens gelijktijdige toediening met fluvoxamine, een selectieve en krachtige CYP1A2-remmer. Sterke CYP1A2-remmers zoals fluvoxamine en enoxacine kunnen bij gelijktijdige toediening tijdens langdurige toediening van ropivacaïne dus in interactie treden met ropivacaïne. Langdurige toediening van ropivacaïne moet worden vermeden bij patiënten die tevens worden behandeld met sterke CYP1A2-remmers (zie ook rubriek 4.4.).

In vivo was de plasmaklaring van ropivacaïne 15% lager tijdens gelijktijdige toediening van ketoconazol, een selectieve en krachtige remmer van CYP3A4. Remming van dat iso-enzym is waarschijnlijk niet klinisch relevant.

In vitro is ropivacaïne een competitieve remmer van CYP2D6, maar blijkt ropivacaïne dat iso-enzym niet te remmen in de plasmaconcentraties die bij klinisch gebruik worden bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de excretie van ropivacaïne in de moedermelk bij de mens.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de dosis kan lokale anesthesie de mentale functie en coördinatie enigszins beïnvloeden, zelfs als er geen sprake is van duidelijke CZS-toxiciteit, en kan het middel tijdelijk de motoriek en alertheid verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het profiel van bijwerkingen van ropivacaïne is vergelijkbaar met dat van andere langwerkende lokale anesthetica van het amidetype. Bijwerkingen moeten worden onderscheiden van de fysiologische effecten van het zenuwblok zelf, bijv. een daling van de bloeddruk en bradycardie tijdens intrathecale anesthesie en reacties veroorzaakt door het prikken van de naald (bijv. spinaal hematoom, hoofdpijn ten gevolge van postdurale punctie, meningitis en een epiduraal abces). Veel van de meest voorkomende bijwerkingen zoals nausea, braken en hypotensie komen vaak voor tijdens anesthesie en chirurgie in het algemeen. Het is onmogelijk reacties die veroorzaakt worden door de klinische situatie te onderscheiden van de reacties die veroorzaakt worden door het geneesmiddel of het blok.

Een totaal spinaal blok kan bij elke lokale anesthesie optreden bij onopzettelijke intrathecale toediening van een epidurale dosis, of toediening van een te grote dosis. Systemische en gelokaliseerde bijwerkingen van Ropivacaïne doen zich meestal voor vanwege een excessieve dosis, snelle absorptie of onopzettelijke intravasculaire injectie. Vanwege de lage doses die voor intrathecale anesthesie worden gebruikt, worden geen systemische toxische reacties verwacht.

Tabel 3 Tabel van bijwerkingen

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

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock, angioneurotisch oedeem en netelroos)
Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn ^c
	Soms	Symptomen van CZS-toxiciteit (convulsies, gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, beroertes, zich licht in het hoofd voelen, circumorale paresthesie, verdoofde tong, hyperacusie, tinnitus, gezichtsstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor, hypoaesthesie)*.
	Niet bekend	Dyskinesie, syndroom van Horner
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ^c , tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^a
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope ^c

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu ^c
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Soms	Braken ^{b,c}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurstijging, rigor, rugpijn
	Soms	Hypothermie ^c

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

^b Braken is frequenter bij kinderen (> 1/10).

^c Deze reacties zijn frequenter dan geïndiceerd na intrathecale toediening.

*Deze symptomen treden gewoonlijk op als gevolg van een onopzettelijke intravasculaire injectie, een overdosis of snelle absorptie (zie rubriek 4.9).

Klassegebonden bijwerkingen

Neurologische complicaties

Neuropathie en disfunctie van het ruggenmerg (bijv. arteria-spinalis-anteriorsyndroom, arachnoïditis, dwarslaesie met weinig spasme), die in zeldzame gevallen kunnen resulteren in permanente sequelae, zijn in verband gebracht met regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Na epidurale toediening kan craniale verspreiding van lokaal anestheticum, vooral bij zwangere vrouwen, soms leiden tot het syndroom van Horner, gekenmerkt door miose, ptose en anhidrose. Het syndroom verdwijnt spontaan na het stopzetten van de behandeling.

Totaal spinaal blok

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

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties betreffen vooral het centrale zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem (CVS). Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die kunnen optreden als gevolg van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, een overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie vanuit sterk gevasculariseerde gebieden. Alle lokale anesthetica van het amidetype kunnen CZS-reacties veroorzaken, maar cardiale reacties hangen kwantitatief en kwalitatief meer af van het geneesmiddel in kwestie.

Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel

Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel is een gegradeerde respons met symptomen en tekenen van toenemende ernst. Er werden initiële symptomen gezien zoals gezichts- en gehoorstoornissen, perioraal verdoofd gevoel, duizeligheid, ijlhoofdigheid, tintelingen en paresthesie. Dysartrie, spierrigiditeit en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan. Die tekenen mogen niet worden aanzien voor neurotisch gedrag. Dat kan worden gevolgd door bewustzijnsverlies en veralgemeende tonisch-clonische convulsies, die enkele seconden tot meerdere

minuten kunnen duren. Tijdens convulsies treden snel hypoxie en hypercapnie op als gevolg van de verhoogde spieractiviteit en de interferentie met de ademhaling. In ernstige gevallen kan zelfs apneu optreden. De respiratoire en de metabole acidose nemen toe en verergeren de toxische effecten van lokale anesthetica.

Herstel treedt op na herdistributie van de werkzame stof vanuit het centrale zenuwstelsel en daaropvolgend metabolisme en excretie. Het herstel kan snel zijn tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel werden geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit wijst op een ernstigere situatie. Hypotensie, bradycardie, ritmestoornissen en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van lokale anesthetica. Bij vrijwilligers resulteerde een intraveneus infuus van ropivacaïne in tekenen van onderdrukking van de geleiding en de contractiekracht.

Cardiovasculaire toxische effecten worden doorgaans voorafgegaan door tekenen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel tenzij de patiënt een algemeen anestheticum krijgt of sterk gesedeerd is met geneesmiddelen zoals benzodiazepines of barbituraten.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van negatieve bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen, behalve als het gaat om hypotensie, wat minder vaak voorkomt bij kinderen (< 1 op de 10), en braken, hetgeen vaker voorkomt bij kinderen (> 1 op de 10).

Bij kinderen zijn vroege tekenen van toxiciteit van het lokale anestheticum soms moeilijk te detecteren aangezien ze niet in staat zijn om ze verbaal uit te drukken (zie ook 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. Gezondheidsprofessionals wordt gevraagd om vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Accidentele intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijk (binnen enkele seconden tot minuten) systemische toxische reacties opwekken. In geval van een overdosering kan het gebeuren dat de piekplasmaconcentraties pas worden bereikt na één tot twee uur, afhankelijk van de plaats van injectie. Het kan dus gebeuren dat de tekenen van toxiciteit pas laat optreden. (Zie rubriek 4.8).

Naar verwachting zal zich na intrathecale toediening geen systemische toxiciteit voordoen omdat de toegediende dosis laag is. Een excessieve dosis die toegediend wordt in de subarachnoidale ruimte kan leiden tot een totaal spinaal blok.

Behandeling

Als er toxische symptomen optreden, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden stopgezet en moeten CZS-symptomen (convulsies, onderdrukking van het CZS) meteen worden behandeld met een geschikte ondersteuning van de luchtwegen en de ademhaling en toediening van anti-epileptica.

In geval van circulatiestilstand moet onmiddellijk worden gestart met cardiopulmonale resuscitatie. Optimale zuurstoftoediening en ventilatie en circulatoire ondersteuning en behandeling van de acidose zijn van levensbelang.

Bij optreden van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een geschikte behandeling met intraveneus vocht, vasopressoren en/of inotrope farmaca worden overwogen.

In geval van hartstilstand kunnen langdurige reanimatie-inspanningen vereist zijn voor een goede afloop.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica, amidinen,
ATC-code: N01B B09

Ropivacaïne is een langwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met anesthetische én pijnstillende effecten. Hoge doses ropivacaïne geven een chirurgische anesthesie, lagere doses geven een sensorisch blok met een beperkt en niet-progressief motorisch blok.

Het mechanisme is een reversibele vermindering van de permeabiliteit van de membraan van de zenuwvezel voor natriumionen. Daardoor daalt de depolarisatiesnelheid en stijgt de drempel voor excitatie, wat resulteert in een plaatselijke blokkade van zenuwprikkels.

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Snelheid en duur van de lokale anesthetische werking hangen af van de dosis en de plaats waar het middel wordt toegediend, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bijv. adrenaline).

Raadpleeg voor informatie over de werkingssnelheid en -duur de tabel onder 4.2 'Dosering en wijze van toediening'.

Gezonde vrijwilligers die werden blootgesteld aan intraveneuze infusen, hebben ropivacaïne in lage dosering goed verdragen. De maximale getolereerde dosis veroorzaakte de verwachte CZS-symptomen. De klinische ervaring met ropivacaïne wijst op een goede veiligheidsmarge bij correct gebruik in de aanbevolen doseringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ropivacaïne heeft een chiraal centrum en is beschikbaar als het zuivere S-(-)-enantiomeer. Het is zeer vetoplosbaar. Alle metabolieten hebben een lokaal anesthetisch effect, dat echter aanzienlijk minder krachtig is en minder lang aanhoudt dan dat van ropivacaïne.

Er zijn geen aanwijzingen van in-vivoracemisatie van ropivacaïne.

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

Ropivacaïne vertoont een volledige en bifasische absorptie uit de epidurale ruimte, met halfwaardetijden van de twee fasen van de grootteorde van 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De trage absorptie is de snelheidsbeperkende factor bij de eliminatie van ropivacaïne. Dat verklaart waarom de ogenschijnlijke eliminatiehalfwaardetijd langer is na epidurale dan na intraveneuze toediening.

De gemiddelde totale plasmaklaring van ropivacaïne is van de grootteorde van 440 ml/min., de renale klaring is 1 ml/min., het distributievolume in evenwichtstoestand is 47 liter en de terminale halfwaardetijd na i.v. toediening is 1,8 uur. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieverhouding van ongeveer 0,4. Het bindt zich in het plasma vooral aan α 1-zure glycoproteïne; de ongebonden fractie bedraagt ongeveer 6%.

Tijdens een continu epiduraal infuus werd een stijging van de totale plasmaconcentraties waargenomen als gevolg van de postoperatieve stijging van α 1-zure glycoproteïne.

De concentratie van niet-gebonden en dus farmacologisch actieve ropivacaïne schommelde veel minder dan de totale plasmaconcentratie.

Bij kinderen tussen 1 en 12 jaar bleek de farmacokinetiek van ropivacaïne na regionale anesthesie niet leeftijdgerelateerd te zijn. De totale plasmaklaring van ropivacaïne in deze groep is van de grootteorde van 7,5 ml/min/kg, de klaring van ongebonden plasma is 0,15 l/min/kg, het distributievolume in evenwichtstoestand is 2,4 l/kg, een ongebonden fractie van 5% en de terminale halfwaardetijd is 3 uur. Ropivacaïne vertoont een bifasische absorptie uit de caudale ruimte. De aan het lichaamsgewicht gerelateerde klaring bij deze leeftijdsgroep is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Ropivacaïne gaat vlot door de placenta en de ongebonden concentratie bereikt snel een evenwicht. De mate van plasma-eiwitbinding is lager bij de foetus dan bij de moeder, waardoor de totale plasmaconcentraties bij de foetus lager zijn dan bij de moeder.

Ropivacaïne wordt sterk gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door aromatische hydroxylering. In het totaal wordt 86% van de dosis in de urine geëxcreteerd na intraveneuze toediening, waarvan slechts ongeveer 1% in de vorm van onveranderde ropivacaïne. De belangrijkste metaboliet is 3-hydroxyropivacaïne, die voor ongeveer 37% in de urine wordt uitgescheiden, hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm. De urinaire excretie van 4-hydroxyropivacaïne, de N-desalkylmetaboliet (PPX) en de 4-hydroxydesalkylmetaboliet is goed voor 1-3%. Geconjugeerd en niet-geconjugeerd 3-hydroxyropivacaïne zijn alleen in detecteerbare waarden aanwezig in het plasma.

Nierinsufficiëntie heeft weinig of geen invloed op de farmacokinetiek van ropivacaïne. De renale klaring van PPX correleert significant met de creatinineklaring. De totale blootstelling gemeten aan de AUC correleert niet met de creatinineklaring. Dat wijst erop dat de totale klaring van PPX ook een niet-renale eliminatie omvat naast de renale excretie. Sommige patiënten met nierinsufficiëntie vertonen een hogere blootstelling aan PPX als gevolg van een lage niet-renale klaring. Vanwege de verminderde CZS-toxiciteit van PPX in vergelijking met ropivacaïne worden de klinische gevolgen bij een kortetermijnbehandeling onbeduidend geacht. Patiënten met een terminale nieraandoening die worden behandeld met dialyse, zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van ropivacaïne werd onderzocht in een populatiefarmacokinetische analyse van de samengevoegde gegevens van 192 kinderen van 0 tot 12 jaar. De klaring van ongebonden ropivacaïne en PPX en het distributievolume van ongebonden ropivacaïne hangen af van het lichaamsgewicht én van de leeftijd tot de leverfunctie tot rijping is gekomen. Daarna hangen ze grotendeels af van het lichaamsgewicht. De rijping van de klaring van ongebonden ropivacaïne blijkt volledig te zijn tegen de leeftijd van 3 jaar, die van PPX tegen de leeftijd van 1 jaar en die van het distributievolume van ongebonden ropivacaïne tegen de leeftijd van 2 jaar. Het distributievolume van ongebonden PPX hangt alleen af van het lichaamsgewicht. Aangezien PPX een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft, kan het accumuleren tijdens epidurale infusie.

De klaring van ongebonden ropivacaïne (CL_u) boven de leeftijd van 6 maanden ligt binnen de waarden die worden gemeten bij volwassenen. De waarden van de totale klaring van ropivacaïne (CL) die worden getoond in tabel 4, zijn de waarden die niet worden beïnvloed door de postoperatieve stijging van AAG.

Tabel 4 Ramingen van de farmacokinetische parameters afgeleid van een populatiefarmacokinetische analyse van de samengevoegde gegevens van kinderen

Leeftijd Groep	LG ^a (kg)	Clu ^b (l/uur/kg)	Vu ^c (l/kg)	CL ^d (l/uur/kg)	t ^{1/2} ^e (uur)	t ^{1/2} ^{ppxf} (uur)
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 database van de WHO.

^b Klaring van ongebonden ropivacaïne

^c Distributievolume van ongebonden ropivacaïne

^d Totale klaring van ropivacaïne

^e Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne

^f Terminale halfwaardetijd van PPX

De gesimuleerde ongebonden gemiddelde maximale plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een eenmalig caudaal blok was hoger bij pasgeborenen en de tijd nodig om de Cu_{max} te bereiken (t_{max}) daalde naarmate de leeftijd toenam (tabel 5). De gesimuleerde gemiddelde plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne op het einde van een continue epidurale infusie van 72 uur in de aanbevolen dosering waren ook hoger bij pasgeborenen dan bij zuigelingen en kinderen (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 5 Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen spreiding van niet-gebonden Cu_{max} na een eenmalig caudaal blok

Leeftijdsgroep	Dosis (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	t_{max} ^b	Cu_{max} ^c (mg/l)
0 - 1 maand	2,00	0,0582	2,00	0,05 - 0,08 (n = 5)
1 - 6 maanden	2,00	0,0375	1,50	0,02 - 0,09 (n = 18)
6 - 12 maanden	2,00	0,0283	1,00	0,01 - 0,05 (n = 9)
1 - 10 jaar	2,00	0,0221	0,50	0,01 - 0,05 (n = 60)

^a Maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

^b Tijd tot bereiken van de maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

^c Waargenomen en voor de dosis gecorrigeerde maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

Op de leeftijd van 6 maanden, het punt waarop de aanbevolen dosis voor een continue epiduraal infuus verandert, heeft de klaring van ongebonden ropivacaïne 34% en die van ongebonden PPX 71% van de rijpe waarde bereikt. De systemische blootstelling is hoger bij pasgeborenen en is ook wat hoger bij zuigelingen van 1 tot 6 maanden dan bij oudere kinderen, wat toe te schrijven is aan de onrijpheid van hun leverfunctie. Dat wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de 50% lagere dosis voor continue infusie die wordt aanbevolen bij zuigelingen jonger dan 6 maanden.

Simulaties van de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX gebaseerd op de

FK parameters en hun variantie bij de populatieanalyse wijzen erop dat de dosis die wordt aanbevolen bij een eenmalig caudaal blok, moet worden verhoogd met factor 2,7 in de jongste groep en factor 7,4 in de leeftijdsgroep van 1-10 jaar, opdat de bovengrens van het voorspelde 90% betrouwbaarheidsinterval de drempel voor systemische toxiciteit zou benaderen. De overeenstemmende factoren in de jongste groep en de leeftijdsgroep van 1-10 jaar, voor een continue epidurale infusie zijn respectievelijk 1,8 en 3,8.

In een studie bij kinderen in de leeftijd van 1-12 jaar (n = 22) met een eenmalige ilio-inguinalis-zenuwblok waarvoor 3 mg/kg ropivacaïne 5 mg/l werd gebruikt, werd de ropivacaïne snel geabsorbeerd en werden de piek-plasmaconcentraties bereikt 15-64 min na het begin van de injectie. De gemiddelde C_{max} voor totale ropivacaïne was $1,5 \pm 0,9$ mg/l (met 4,8 mg/l als de hoogste waarde) en de gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie was $2,0 \pm 1,7$ uur. De berekende concentratie ongebonden plasma na 30 minuten was $0,05 \pm 0,03$ mg/l en de spreiding bij C_{max} is 0,02 - 0,136 mg/l.

Simulaties van de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX gebaseerd op de FK parameters en hun variantie bij de populatieanalyse wijzen erop dat de bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 -jaar- die een eenmalige 3 mg/kg perifere (ilio-inguinalis)-zenuwblok kregen, de mediane ongebonden piekconcentratie 0,0347 mg/l bereikte na 0,8 uur: een tiende van de toxiciteitsdrempelwaarde (0,34 mg/l). De bovenste 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale concentratie ongebonden plasma is 0,074 mg/l. Dit komt overeen met een vijfde van de toxiciteitsdrempelwaarde.

In een gepubliceerde studie waarin de farmacokinetiek van een eenmalige injectie met ropivacaïne 5 mg/ml in een ilio-inguinalis-iliohypogastricus-zenuwblok met echo werd vergeleken met de oriëntatiepuntmethode, resulteerde de echomethode in een stijging van 45-56% van de C_{max} - en AUC-waarden, en een reductie in tijd van 19% voor het bereiken van de maximale plasmaconcentratie. Dit houdt in dat bij echotechnieken lagere doseringen kunnen worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op basis van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde doses, reproductietoxiciteit, mutageen potentieel en lokale toxiciteit is geen gevaar voor mensen vastgesteld afgezien van de te verwachten risico's als gevolg van de farmacodynamische werking van hoge doses ropivacaïne (bijv. tekenen van CZS, met inbegrip van convulsies, en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (3,6%) (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. In alkalische oplossingen kan bezinksel optreden aangezien ropivacaïne slecht oplosbaar is bij $pH > 6,0$.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor 24 uur bij 2 - 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van opening het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Als het middel niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden van het product dat in gebruik is genomen de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Polypropyleen ampullen (met steriele blisterverpakking): Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Polypropyleen ampullen (zonder blisterverpakking): Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening/vermenging, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Steriele polypropyleen ampullen in blisterverpakking geplaatst in kartonnen dozen.
of

Polypropyleen ampullen in kartonnen dozen. Deze verpakking mag niet worden gebruikt in een intraoperatieve (aseptische) setting.

Verpakkingsgrootten:

Verpakkingen van 5 blisterverpakkingen die elk een steriele ampul van 10 ml of 20 ml oplossing voor injectie bevatten.

Verpakkingen van 5 ampullen met 10 ml of 20 ml oplossing voor injectie. Deze verpakkingen mogen niet worden gebruikt in een intraoperatieve (aseptische) setting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen verpakkingen met steriele ampullen in blister kunnen in een intraoperatieve (aseptische) setting worden gebruikt.

Dit geneesmiddel moet voor gebruik visueel gecontroleerd worden. De oplossing mag alleen gebruikt worden als deze helder, vrijwel geheel zonder deeltjes is en de verpakking vrij is van beschadiging.

De onbeschadigde verpakking mag niet opnieuw geautoclaveerd worden.

De oplossing voor injectie is alleen bestemd voor eenmalig gebruik.

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

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

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Cyprus

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

Ropivacaïne HCl Noridem 5 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 123783

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2019

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 6 augustus 2024