

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne HCl Hikma 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 5 mg ropivacaïnehydrochloride.

Elke injectieflacon van 30 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 150 mg ropivacaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 30 ml injectieflacon bevat 4,11 mmol (94,5 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

De oplossing heeft pH 4,0-6,0 en de osmolaliteit bedraagt 260-310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropivacaïne HCl Hikma 5 mg/ml wordt toegepast bij volwassenen als

- Intrathecale toediening bij chirurgische anesthesie.

Bij zuigelingen van 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar bij acute pijnbestrijding (peri en postoperatief)

- Enkelvoudige perifere zenuwblokkade

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Intrathecale toediening bij chirurgische anesthesie

Dosering

De volgende tabel is een leidraad voor de dosering van een intrathecaal blok bij volwassenen. 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 voor bepaling van de uiteindelijk toe te dienen dosis.

Tabel 1 Dosering van een intrathecaal blok bij volwassenen

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Aanvang blokkade minuten	Duur blokkade uren
CHIRURGISCHE INGREPEN					
Intrathecale toediening					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

De bovenvermelde doseringen zijn in het algemeen nodig voor een bevredigende blokkade en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij volwassenen. Individuele variaties in aanvang en duur van het blok treden op. De getallen in de kolom 'Dosis' geven de verwachte benodigde doseringsrange weer. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, voor zowel het gebruik van andere lokaal anesthesische technieken, als de vereisten voor de individuele patiënt.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen.

Er dient zowel vóór als tijdens de toediening van de hoofddosis te worden geaspireerd. De hoofddosis dient langzaam met een snelheid van 25-50 mg/min te worden toegediend. Tegelijkertijd dienen de vitale functies van de patiënt nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en moet met de patiënt een mondeling contact worden onderhouden. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Pas nadat de subarachnoïdale ruimte is geïdentificeerd en helder cerebrospinaal vloeistof uit de spinale naald loopt c.q. er is geaspireerd mag pas de intrathecale injectie worden gegeven.

Enkelvoudige injectie voor perifere zenuwblokkade

Dosering

Pediatrische patiënten

Tabel 2 Kinderen van 1 tot en met 12 jaar

	Conc. mg/ ml	Volume ml /kg	Dosis mg/kg
Enkelvoudige injectie voor perifere zenuwblokkade (bijv. ilioinguinale zenuwblokkade, brachiale plexus blokkade) bij kinderen van 1 tot 12 jaar	5,0	0,5-0,6	2,5-3,0

De doses in de tabel dienen als richtlijn voor gebruik bij kinderen beschouwd te worden. Individuele variaties komen voor. Bij kinderen met een hoog 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 patiënt 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.

Ropivacaïne HCl Hikma 5 mg/ml is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen <1 jaar; het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

Wijze van toediening

Pediatrische patiënten

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 ropivacaïne 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 ropivacaïne 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).

Nierfunctiestoornis

Normaal gesproken is het niet nodig de dosis aan te passen bij patiënten met een verminderde nierfunctie wanneer het middel wordt gebruikt voor eenmalige toediening of kortdurende behandeling (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Ropivacaïnehydrochloride wordt gemetaboliseerd in de lever en dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leveraandoeningen. Herhaalde doses moeten mogelijk worden verlaagd vanwege vertraagde eliminatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesie dient altijd te worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimtes. Geneesmiddelen en andere benodigdheden, noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn.

Patiënten dienen bij het zetten van een groot blok in optimale conditie te zijn en vóór de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht ten behoeve van eventuele toediening van levensreddende medicatie.

De uitvoerende arts dient de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te nemen om een intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2). Tevens dienen zij vertrouwd te zijn met de te gebruiken techniek en dienen zij op de hoogte te zijn van diagnostiek en behandeling van ongewenste bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties kunnen voordoen. Na intrathecale toediening is systemische toxiciteit niet te verwachten vanwege de lage toegediende dosis. Een overmatige dosis in de subarachnoïde ruimte kan aanleiding geven tot een totaal spinaal blok (zie rubriek 4.9).

Cardiovasculair

Epidurale en intrathecale anesthesie kan leiden tot hypotensie en bradycardie. Hypotensie moet onmiddellijk worden behandeld met een vasopressor intraveneus en met een adequate correctie van de volemie.

Patiënten die worden behandeld met antiarrhythmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron) dienen onder streng toezicht te staan en ECG-monitoring dient overwogen te worden, aangezien cardiovasculaire effecten additief kunnen zijn.

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokale 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 epidurale anesthesie, onafhankelijk van het gebruikte lokale 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 partieel of totaal AV-blok, leverziekte in een vergevorderd stadium, of een ernstige nierfunctiestoornis, vereisen bijzondere aandacht; regionale anesthesie is echter vaak geïndiceerd bij deze patiënten.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen

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

Acute porfyrie

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

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 94,5 mg natrium per injectieflacon van 30 ml oplossing, overeenkomend met 4,73% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Langdurige toediening

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

Pediatrische patiënten

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

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

Ropivacaïne HCl Hikma 5 mg/ml is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen <1 jaar. Neonaten behoeven speciale aandacht omdat de metabole systemen nog niet geheel ontwikkeld zijn. De grotere variaties in plasmaconcentraties van ropivacaïne waargenomen bij klinische studies met neonaten doen vermoeden dat er een toegenomen risico is van systemische toxiciteit bij deze leeftijdsgroep.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Ropivacaïne is *in vitro* een competitieve remmer van CYP2D6, maar bij de klinisch relevante plasmaspiegel van ropivacaïne schijnt er van enige remming geen sprake te zijn.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgezien van het obstetrisch gebruik van ropivacaïne bij zwangerschap, zijn er over het gebruik van ropivacaïne in de zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens. Ropivacaïne passeert echter de placenta (zie rubriek 5.2) en kan de hartfrequentie van de foetus verlagen, wat foetale bradycardie kan veroorzaken. Daarom wordt zorgvuldige monitoring van de hartslag van de foetus aanbevolen. Experimenteel onderzoek bij dieren toont geen directe of indirecte schadelijke effecten aan voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

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

Er zijn geen onderzoeken verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de dosis kunnen lokale anesthetica echter een geringe invloed hebben op de mentale functies en het coördinatievermogen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van ropivacaïne komt overeen met dat van andere langwerkende lokale anesthetica van het amidetype. Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden van de fysiologische effecten van een zenuwblokkade zelf, (zoals bijvoorbeeld een bloeddrukdaling en bradycardie tijdens intrathecale anesthesie), of als gevolg van het inbrengen van de naald (bijvoorbeeld spinaal hematoom, postdurale hoofdpijn, meningitis en een epiduraal abces). Veel van de meest gerapporteerde bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en hypotensie, komen in het algemeen frequent voor tijdens anesthesie en chirurgie;

het is onmogelijk om een onderscheid te maken tussen de bijwerkingen als gevolg van de klinische situatie en die als gevolg van het geneesmiddel of blok.

Net als bij gebruik van andere lokale anesthetica kan een volledig spinaal blok optreden als ongewild een epidurale toediening intrathecaal wordt gegeven, of als een te grote intrathecale dosis wordt toegediend. Systemische en lokale bijwerkingen van Ropivacaïne HCl Hikma komen meestal voor als gevolg van een excessieve dosering, snelle absorptie, of een ongewilde intravasculaire injectie. Als gevolg van de lage doses die worden gebruikt voor intrathecale anesthesie worden systemische toxische reacties niet verwacht.

Tabel 3 Tabel van bijwerkingen

De frequenties die in de tabel in rubriek 4.8 worden gebruikt zijn zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock, angioneurotisch oedeem en urticaria)
Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn ^c
	Soms	Verschijnselen van CZS-toxiciteit (convulsies, grand mal convulsies, toevallen, licht gevoel in het hoofd, paraesthesieën rond de mond, doof gevoel van de tong, hyperacusie, tinnitus, gezichtsveld stoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor)*, hypo-esthesie
	Niet bekend	Dyskinesie, syndroom van Horner
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ^c , tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartaritmieën
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^a
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope ^c
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu ^c
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken ^{b,c}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurstijging, koude rillingen
	Soms	Hypothermie ^c

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

^b Braken treedt vaker op bij kinderen ($> 1/10$).

^c Deze bijwerkingen treden vaker op dan aangegeven na intrathecale toediening

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

Klassegerelateerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

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

Na epidurale toediening kan craniale verspreiding van lokaal anestheticum, vooral bij zwangere vrouwen, soms resulteren in het syndroom van Horner gekenmerkt door mirose, ptose en anhidrose. Spontaan verdwijnen vindt plaats na staking van de behandeling.

Totaal spinaal blok

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

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxiciteit betreft voornamelijk het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem (CVS). Dergelijke reacties worden door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum veroorzaakt als gevolg van ongewilde toediening van een intravasculaire injectie, een overdosis of door exceptioneel snelle absorptie vanuit sterk doorbloed gebied, zie ook rubriek 4.4. Reacties op het CZS zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide type, terwijl cardiale reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel

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, doof gevoel rond de mond, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, oorsuizingen en paresthesieën. Dysarthrie, spierstijfheid en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen voorafgaan aan het optreden van gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen dienen niet met neurotisch gedrag te worden verward. Vervolgens kunnen bewusteloosheid en gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies volgen, variërend in tijdsduur van enkele seconden tot minuten. Ten gevolge van toegenomen spieractiviteit en interferentie met de ademhaling treden hypoxie en hypercapnie snel op gedurende de convulsies. In ernstige gevallen kan apneu optreden. De respiratoire en metabole acidose nemen toe en versterken de toxische effecten van lokale anesthetica.

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

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op een ernstigere situatie dan hierboven beschreven. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van het lokaal 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 van het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Pediatrische patiënten

Verwacht wordt dat frequentie, soort en ernst van bijwerkingen bij kinderen gelijk zijn aan die bij volwassenen met uitzondering van hypotensie, wat minder vaak optreedt bij kinderen (< 1 in 10) en braken, wat vaker optreedt bij kinderen (> 1 in 10).

Bij kinderen is het moeilijk om vroege symptomen van lokaal anesthetische toxiciteit waar te nemen daar zij niet in staat zijn dit mondeling te uiten (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.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ongewilde intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen ogenblikkelijk (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische effecten veroorzaken. In geval van overdosering zullen, afhankelijk van de injectieplaats, de piek-plasmaconcentraties pas één tot twee uur na toediening worden bereikt; symptomen van toxiciteit zullen daarom vertraagd optreden (zie rubriek 4.8).

Vanwege die lage dosis die bij een intrathecale toediening wordt gegeven is systemische toxiciteit niet te verwachten. Een excessieve dosis toegediend in de subarachnoïde ruimte kan leiden tot een spinaal blok.

Behandeling

Als verschijnselen van acute systemische toxiciteit optreden dient de toediening van het lokaal anestheticum onmiddellijk te worden gestaakt. Symptomen van het centrale zenuwstelsel (convulsies, depressie van het centrale zenuwstelsel) dienen direct te worden behandeld met geschikte luchtweg-/ademhalingsondersteuning en het toedienen van anticonvulsieve middelen.

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

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) dient toereikende behandeling met vloeistoffen voor injectie, vasopressoren en/of inotrope middelen dient overwogen te worden.

In geval van een hartstilstand kan langdurige reanimatie nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anesthetica, lokaal, amides, ATC-code: N01B B09

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

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

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bijvoorbeeld adrenaline). Voor wat betreft het intreden van de werking van ropivacaïnehydrochloride en de werkingsduur bij de diverse toepassingen: zie tabel 1 in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

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

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

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

Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van ca. 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min, een verdelingsvolume bij steady state van 47 l en een terminale eliminatie-halfwaardetijd van 1,8 uur na intraveneuze toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ca. 0,4. Ropivacaïne wordt in plasma voornamelijk gebonden aan de α_1 -zuur glycoproteïne; de vrije ongebonden fractie is ca. 6%.

Als gevolg van een postoperatieve verhoging van α_1 -zuur glycoproteïne is een toename van de totale plasmaconcentraties waargenomen bij continue epidurale infusie. De variaties in de concentratie van de vrije ongebonden, farmacologisch actieve fractie zijn aanzienlijk geringer dan de variaties in de totale plasmaconcentratie.

De farmacokinetiek van ropivacaïne bij kinderen tussen 1 en 12 jaar na regionale anesthesie is niet gerelateerd aan de leeftijd. Bij deze populatie was de totale plasmaklaring circa 7,5 ml/min.kg, de vrije ongebonden plasmaklaring 0,15 l/min.kg, het verdelingsvolume in steady state 2,4 l/kg, de vrije ongebonden fractie 5% en de terminale eliminatie halfwaardetijd 3 uur. De absorptie vanuit de caudale ruimte is bi-fasisch. De klaring in relatie tot het lichaamsgewicht is bij deze leeftijdsgroep vergelijkbaar met die van volwassenen.

Ropivacaïne passeert de placenta en een evenwichtssituatie m.b.t. de vrije ongebonden fractie wordt snel bereikt. De mate van eiwitbinding bij de foetus is lager dan die bij de moeder, hetgeen leidt tot lagere totale plasmaconcentraties van ropivacaïne bij de foetus dan bij de moeder.

Metabolisatie van ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan 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-metaboliet (PPX) en de 4-hydroxy gedealkyleerde metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxy-ropivacaïne is in nauwelijks meer meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma.

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

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische kenmerken van ropivacaïne werden verkregen uit een verzameling van PK-analyses van 192 kinderen tussen 0 en 12 jaar. De ongebonden ropivacaïne fractie, de PPX-klaring en het

verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne zijn afhankelijk van zowel lichaamsgewicht als leeftijd tot een volwassen leverfunctie. Daarna zijn deze voornamelijk afhankelijk van het lichaamsgewicht. Bij de leeftijd van 3 jaar lijkt de klaring van ongebonden ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, dat van de PPX bij een leeftijd van 1 jaar en het verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne bij een leeftijd van 2 jaar. Het verdelingsvolume van PPX is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht. Vanwege de langere halfwaardetijd en een lagere klaring, kan PPX tijdens epidurale infusie accumuleren.

Bij leeftijden vanaf 6 maanden heeft de klaring van ongebonden ropivacaïne (Cl_u) waarden bereikt die ook bij volwassenen worden aangetroffen. In tabel 4 worden de waarden van de totale klaring van ropivacaïne (CL) weergegeven die niet zijn beïnvloed door de postoperatieve toename van het AAG.

Tabel 4 Schatting van de farmacokinetische parameters afgeleid van de PK-analyse van de verzamelde pediatrische populatie

Leeftijdsgroep	BW ¹ kg	Clu ^b (l/u/kg)	Vu ² (l/kg)	CL ^d (l/u/kg)	t _{1/2} ^e (u)	t _{1/2ppx} ^f (u)
Pasgeborene	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 leeftijd uit de WHO-databank

^b Klaring van ongebonden ropivacaïne

^c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

^d Totale ropivacaïneklaring

^e ropivacaïne-eliminatiehalfwaardetijd

^f PPX-eliminatiehalfwaardetijd

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een enkele caudale blokkade neigt hoger te zijn in neonaten en de tijd tot Cu_{max} (t_{max}) neemt af met een toename van de leeftijd (Tabel 5). Ook de gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie aan het eind van een continue epidurale infusie van 72 uur in de aanbevolen dosissnelheden lieten hogere spiegels zien bij neonaten in vergelijking tot die bij jonge kinderen en kinderen. Zie ook rubriek 4.4.

Tabel 5 Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen reeks van ongebonden Cu_{max} na een enkele caudale blokkade

Leeftijdsgroep	Dosis (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	T_{max} ^b (u)	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 ongebonden fractie

^b tijd tot maximale plasmaconcentratie ongebonden fractie

^c waargenomen en dosis-genormaliseerde maximale plasmaconcentratie van de ongebonden fractie

Met 6 maanden, het breekpunt voor wijziging in de aanbevolen doseringssnelheid voor continue epidurale infusie, heeft de klaring van ongebonden ropivacaïne 34% en de klaring van ongebonden PPX 71% van de volwassen waarde bereikt. Bij neonaten is de systemische blootstelling hoger en bij kinderen tussen 0 en 6 maanden iets hoger in vergelijking tot oudere kinderen hetgeen gerelateerd is aan de onvolwassen leverfunctie. Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% verlaging van de doseringssnelheid voor continue infusie in kinderen jonger dan 6 maanden.

Gebaseerd op de farmacokinetische parameters en hun variantie in de populatie-analyse tonen simulaties op de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX aan dat voor een enkel caudaal blok de aanbevolen dosering in de jongste groep met een factor 2,7 verhoogd moet worden en in de groep van 1 tot 10-jarigen met een factor 7,4 om de bovenwaarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval van de drempelwaarde van de systemische toxiciteit te kunnen voorspellen. 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 zenuwblokkade met 3mg/kg of ropivacaïne 5 mg/ml, de absorptie van ropivacaïne was snel met piek plasmaconcentraties die 15-64 min na injecteren werden bereikt. Voor de totale ropivacaïne 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 ropivacaïne en PPX, gebaseerd op de PK-parameters en hun variatie in de populatie-analyse, geven aan dat voor 1 tot 12-jarige zuigelingen en kinderen, die 3 mg/kg enkelvoudige perifere (ilioinguinale) zenuwblokkade kregen, de gemiddelde ongebonden piekconcentratie bereikt na 0,8 uur, 0,0347 mg/l is, een tiende 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 waarin de farmacokinetiek van een eenmalige injectie met 5 mg/ml ropivacaïne bij een ilioinguinale-iliohypogastrische zenuwblokkade werd vergeleken met een echogeleide techniek versus een techniek met anatomische oriëntatiepunten, resulteerde de echogeleide techniek in een toename van respectievelijk 45-56% van de C_{max}- en AUC-waarden en een verkorting van de tijd die nodig was om de maximale plasmaconcentratie te bereiken met 19%. Hierdoor kunnen lagere doseringen worden toegepast met echogeleide technieken (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur voor pH-aanpassing
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na openen:

