

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 5 mg ropivacaïne hydrochloride.

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg ropivacaïne hydrochloride.

Hulpstoffen met gekend effect:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,38 mmol (of 31,7 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml is aangewezen bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

- Voor intrathecale toediening bij chirurgische anesthesie.

Bij zuigelingen vanaf 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar voor de behandeling van acute pijn (per- en post operatief):

- Enkelvoudig perifeer zenuwblok

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Intrathecale toediening voor chirurgische anesthesie

Dosering

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar

De navolgende tabel 1 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 voor bepaling van de uiteindelijk toe te dienen dosis.

Tabel 1 Dosering voor intrathecaal blok bij volwassenen

	Concentratie	Volume	Dosering	Aanvang blokkade	Duur blokkade
	mg/ml	ml	mg	minuten	uur

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 effectieve 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 'Dosering' 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.

Gestoorte nierfunctie

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

Gestoorte leverfunctie

Ropivacaïne wordt in de lever gemetaboliseerd en dient derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige leverziekten. Vanwege de vertraagde eliminatie zouden de herhaalde doseringen mogelijk moeten worden verlaagd (zie rubriek 4.4. en 5.2.).

Pediatrische patiënten

Intrathecale toediening werd niet onderzocht bij zuigelingen, noch bij peuters en kinderen.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen. Een ongewilde intravasculaire injectie is dan snel herkenbaar aan de tijdelijke toename van de hartfrequentie.

Er dient zowel voor 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 gehouden. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

De intrathecale injectie mag pas worden gegeven nadat de subarachnoïdale ruimte is geïdentificeerd en heldere cerebrospinale vloeistof uit de spinale naald of gedetecteerd is door aspiratie.

Enkelvoudige injectie voor perifeer zenuwblok

Pediatrische patiënten

Tabel 2 Dosering bij pediatrische patiënten van 1 tot en met 12 jaar oud

	Concentratie mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg
ACUTE PIJNBEHANDELING (per- en postoperatief)			
Enkelvoudige injectie voor perifeer zenuwblok (bv. ilioinguinaal zenuwblok, brachiaal plexusblok) bij kinderen van 1 tot 12 jaar	5.0 mg/ml	0.5-0.6 ml/kg	2.5 – 3.0 mg/kg

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

De dosissen voor een perifeer blok bij zuigelingen en kinderen bieden een leidraad voor gebruik bij kinderen zonder een ernstige aandoening. Meer conservatieve dosissen en een nauwgezette controle worden aanbevolen voor kinderen met ernstige aandoeningen.

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen onder 1 jaar. Het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen werd niet gedocumenteerd.

Wijze van toediening

Een zorgvuldige aspiratie voor en tijdens de injectie wordt aanbevolen om een intravasculaire injectie te voorkomen. De vitale parameters van de patiënt moeten van dichtbij opgevolgd worden tijdens de injectie. Indien er zich toxische symptomen voordoen, moet de injectie onmiddellijk gestopt worden.

Het wordt aanbevolen de berekende dosis lokaal anestheticum te fractioneren.

Met ultrasone technieken kunnen vaak lagere dosissen noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

Er werden hoge totale plasmaconcentraties waargenomen wanneer ropivacaïne 5 mg/ml werd toegediend in dosissen van 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) zonder systemische toxische voorvallen. Het wordt aanbevolen om een lagere concentratie ropivacaïne te gebruiken voor bloks waar hoge volumes van meer dan 3 mg/kg dosis (0,6 ml/kg) nodig zijn (bv. fascia iliaca compartiment blok)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ropivacaïne, voor andere lokale anesthetica of van het amidetype of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Met algemene contra-indicaties voor epidurale anesthesie dient rekening te worden gehouden, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum.
- Intraveneuze regionale anesthesie.
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen.
- 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. Medicatie en andere benodigdheden, noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onder handbereik te zijn.

Patiënten dienen bij het zetten van een groot blok in optimale conditie te zijn en voorafgaand aan de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

Uitvoerende artsen dienen de nodige voorzorgen te nemen om intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2) en zij dienen vertrouwd te zijn met te gebruiken techniek. Ook dienen zij op de hoogte te zijn van diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.8 en 4.9) die zich bij gebruik van lokaal anesthetica 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).

Cardiovasculaire effecten

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

Patiënten die behandeld worden met klasse III anti-aritmica (bv. amiodarone) moeten onder nauw toezicht geplaatst worden en ECG-monitoring moet overwogen worden, aangezien de effecten ter hoogte van het hart elkaar kunnen versterken.

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid voor 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 lokaal anestheticum (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een zwakke algemene gezondheid

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; hoewel regionale anesthesie echter vaak geïndiceerd is bij deze patiënten.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

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 de 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 plasmaeiwitconcentratie die vaak voorkomen bij patiënten met chronisch nierfalen kunnen het risico van systemische toxiciteit verhogen.

Acute porfyrie

Ropivacaïne Fresenius Kabi oplossing voor injectie is mogelijk porphyrogeen 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 gekende werking/effect

Dit geneesmiddel bevat 3,17 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,16% 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 bijv. fluvoxamine en enoxacin (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Intrathecale toediening bij zuigelingen en kinderen is niet onderzocht.

De veiligheid en doeltreffendheid van ropivacaïne 5 mg/ml voor perifere zenuwbloks bij zuigelingen onder de 1 jaar werden niet bepaald.

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen onder 1 jaar. Pasgeborenen hebben mogelijks speciale aandacht nodig door de onvolgroeide metabolische geleidingswegen. De grotere variaties in plasmaconcentraties van ropivacaïne, waargenomen in klinische onderzoeken bij pasgeborenen suggereren dat er een verhoogd risico op systemische toxiciteit kan bestaan in deze leeftijdsgroep

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve krachtige remmer van CYP1A2, werd *in vivo* de plasmaklaring van ropivacaïne met 77% gereduceerd. Als gevolg hiervan kunnen sterke remmers van CYP1A2, zoals bijvoorbeeld fluvoxamine en enoxacin, die tegelijkertijd tijdens een langere toediening van ropivacaïne worden toegediend interfereren met Ropivacaïne Fresenius Kabi. Bij patiënten die tegelijkertijd met sterke CYP1A2 remmers worden behandeld, moet een verlengde toediening van ropivacaïne hydrochloride worden vermeden, zie ook rubriek 4.4.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgezien van het obstetrisch gebruik van ropivacaïne hydrochloride bij zwangerschap, zijn er over het gebruik van ropivacaïne 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 rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

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

Er werden geen studies uitgevoerd in verband met de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de dosis kunnen lokaal 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 Fresenius Kabi komt overeen met dat van andere langwerkende lokaal anesthetica van het amidetype. Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden

van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade zelf, zoals bijv. een bloeddrukdaling en bradycardie tijdens spinale/epidurale anesthesie, en verschijnselen veroorzaakt door een naald punctie (bijvoorbeeld spinaal hematoom, postdurale punctie-hoofdpijn, meningitis en epiduraal abces).

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

Net als bij het gebruik van andere lokaal 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 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 Bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties gebruikt in de tabel 3 in rubriek 4.8 zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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)
Psychiatrische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn ^c
	Soms	Symptomen van toxiciteit voor het CZS (convulsies, convulsies van het type grandmal, aanvallen, lichthoofdigheid, periorale paresthesie, doof gevoel van tong, hyperacusis, tinnitus, visusstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor)*, hypoesthesie ^c
	Niet bekend	Dyskinesie, syndroom van Horner
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ^c , tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^a
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope ^c
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu ^c
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken ^{b,c}
Skeletspierstelsel- en	Vaak	Rugpijn

bindweefselaandoeningen		
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurtoename, spierstijfheid, koude rillingen
	Soms	Hypothermie ^c

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

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

c Deze reacties zijn frequenter dan aangegeven na intrathecale toediening.

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

Beschrijving van een selectie van bijwerkingen

Neurologische complicaties

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

Na epidurale toediening kan een craniale verspreiding van lokaal anestheticum, vooral bij zwangere vrouwen, soms resulteren in het syndroom van Horner gekenmerkt door miose, ptose en anhidrose. Deze symptomen verdwijnen spontaan na staking van de behandeling.

Totaal spinaal blok

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

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxiciteit betreft voornamelijk het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem (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 lokaal anesthetica van het amide type, terwijl cardiale reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel treedt geleidelijk op, waarbij de 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 convulsies van het type grand-mal 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 lokaal 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.

Toxiciteit ter hoogte van het cardiovasculair systeem

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.

Pediatische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen, behalve voor hypotensie dat minder vaak voorkomt bij kinderen (> 1 op 100 tot < 1 op 10) en braken, dat vaker voorkomt bij kinderen (> 1 op 10).

Bij kinderen kunnen vroege tekenen van lokale anesthetische toxiciteit moeilijk te merken zijn daar zij zich nog niet verbaal kunnen uitdrukken, 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Ongewilde intravasculaire injecties van lokaal 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 derhalve vertraagd optreden. (Zie rubriek 4.8).

Vanwege de 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 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. De dosering bij kinderen moet in overeenstemming zijn met hun leeftijd en gewicht.

In geval van een hartstilstand kan een succesvolle afloop herhaalde reanimatiepogingen vereisen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anestetica, lokaal, amides.
ATC-code: N01BB09

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

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

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokaal anestetische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor als adrenaline (adrenaline (epinefrine)). Voor wat betreft het intreden van de werking van Ropivacaïne Fresenius Kabi en de werkingsduur, zie rubriek 4.2.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

De plasma concentratie van ropivacaïne hangt af 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.

De absorptie vanuit de epidurale ruimte is volledig en bi-fasisch met als halfwaardetijden respectievelijk 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De langzame absorptiefase is de snelheidsbepalende factor bij de eliminatie van ropivacaïne; dit verklaart waarom de schijnbare 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 eliminatiehalfwaardetijd van 1,8 uur na intravasculaire toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ca. 0,4. Het wordt in plasma voornamelijk gebonden aan de α 1-glycoproteïnezuur; de vrije ongebonden fractie is ca.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.

Bij kinderen tussen 1 en 12 jaar werd aangetoond dat de farmacokinetiek van ropivacaïne, na regionale anesthesie, niet leeftijdsgebonden is. In deze groep heeft ropivacaïne een totale plasmaklaring in de

orde van 7,5 ml/min kg, een ongebonden plasmaklaring van 0,15 l/min kg, een steady state distributievolume van 2,4 l/kg, een vrije fractie van 5% en een terminale halfwaardetijd van 3 uur. Ropivacaïne vertoont een bifasische absorptie vanuit de caudale ruimte. De klaring ten opzichte van het lichaamsgewicht is in deze leeftijdsgroep gelijkaardig aan deze bij volwassenen.

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

Biotransformatie en eliminatie

Metabolisatie van Ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt 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 hydrochloride, de N-gedealkyleerde- en de 4-hydroxygedealkyleerde metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxyropivacaïne is in nauwelijks meer meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma.

Een verminderde nierfunctie heeft weinig of geen invloed op de farmacokinetiek van ropivacaïne. De nierklaring van PPX is in aanzienlijke mate gecorreleerd aan de creatinineklaring, Een gebrek aan correlatie tussen totale blootstelling, uitgedrukt als AUC, en creatinineklaring wijst erop dat de totale klaring van PPX naast de renale excretie ook een niet-renale eliminatie omvat. Sommige patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen een verhoogde blootstelling aan PPX vertonen als gevolg van een lage niet-renale klaring. Door de beperkte CZS-toxiciteit van PPX in vergelijking met ropivacaïne worden de klinische gevolgen als verwaarloosbaar beschouwd bij de behandeling op korte termijn. Patiënten met eindstadium nierziekte die dialyse ondergaan zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische kenmerken van ropivacaïne werd 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 verdelings volume 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 fractie ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, dat van de PXX bij een leeftijd van 1 jaar en het verdelingsvolume van de ongebonden fractie ropivacaïne bij een leeftijd van 2 jaar. Het verdelingsvolume van ongebonden PPX is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht. PPX kan gedurende de epidurale infusie cumuleren gezien het een langere half-waarde tijd en een lagere klaring heeft.

De klaring van ongebonden ropivacaïne (Cl_u) bereikte bij kinderen boven de 6 maanden dezelfde waarden als die bij volwassenen. In de volgende tabel 4 worden gespecificeerde waarden van de totale ropivacaïne klaring (Cl) weergegeven, die niet door postoperatieve toegenomen AAG beïnvloed zijn.

Tabel 4 Berekening van farmacokinetische parameters van de gepoolde pediatrische PK analyse

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

a Gemiddeld lichaamsgewicht voor de respectievelijke leeftijd uit de WHO databank

b Klaring van ongebonden ropivacaïne

c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

d Totale ropivacaïne klaring

- e Ropivacaïne-eliminatiehalfwaardetijd
 f PPX-eliminatiehalfwaardetijd

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie ($C_{u_{max}}$) na een enkele caudale blokkade neigt hoger te zijn in neonaten en de tijd tot $C_{u_{max}}$ (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 $C_{u_{max}}$ na een enkele caudale blokkade

Leeftijdsgroep	Dosis	$C_{u_{max}}$ ^a	T_{max} ^b	$C_{u_{max}}$ ^c
	(mg/kg)	(mg/l)	(u)	(mg/l)
0-1 maand	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 maanden	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 maanden	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 jaar	2,00	0,221	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 zuigelingen 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 indiceren simulaties op de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX 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 1-12 jaar (n=22) met een enkelvoudig ilioinguinaal-iliohypogastrisch zenuwblok met 3 mg/kg ropivacaïne 5 mg/l was de absorptie van ropivacaïne snel met piekconcentraties van plasma 15-64 min na de start van de injectie. Voor het totale gehalte ropivacaïne was de gemiddelde C_{max} -waarde $1,5 \pm 0,9$ mg/l (met de hoogste waarde 4,8 mg/l) met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van $2,0 \pm 1,7$ uur. De berekende ongebonden plasmaconcentratie na 30 min was $0,05 \pm 0,03$ mg/l en het bereik bij C_{max} is 0,02 – 0,136 mg/l.

Simulaties op de som van de ongebonden plasmaconcentraties van ropivacaïne en PPX, op basis van de farmacokinetische parameters en de schommeling ervan in de analyse van de populatie, geven aan dat voor kinderen en zuigelingen van 1 tot 12 jaar oud die een 3 mg/kg enkelvoudig perifeer (ilioinguinaal) zenuwblok krijgen, de mediane ongebonden piekconcentratie na 0,8 u gelijk is aan 0,0347 mg/l, een tiende van de toxiciteitsdrempel (0,34 mg/l). Het bovenste vertrouwensinterval van 90% voor de maximale ongebonden plasmaconcentratie is 0,074 mg/l, een vijfde van de toxiciteitsdrempel.

In een gepubliceerde studie die de farmacokinetica vergelijkt van een enkelvoudige injectie met ropivacaïne 5 mg/ml bij een ilioinguinaal-iliohypogastrisch zenuwblok met ultrasone versus geleide techniek, leidde de ultrasone techniek tot een stijging met 45-56% van respectievelijk de C_{max} en de AUC-waarden en een tijdsafname van 19% om de maximale plasmaconcentratie te bereiken. Lagere dosissen kunnen dus worden toegepast met ultrasone 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 (bijv. effecten op het CZS, waaronder convulsies en cardiotoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alkaliseren van de oplossing voor injectie kan leiden tot een neerslag daar ropivacaïne boven pH 6,0 slecht oplosbaar is.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid voor openen:

3 jaar

Houdbaarheid na openen:

Onmiddellijk te gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml heldere polypropyleen ampul.

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

Verpakkingsgrootten:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies

Ropivacaïne Fresenius Kabi is voor éénmalig gebruik. Verwijder elke resterende oplossing.

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

De verpakkingen mogen niet opnieuw worden geautoclaveerd.

Verwijdering

Alle ongebruikte medische producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE373703 (ampul van 10 ml)
BE373712 (ampul van 10 ml in blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/07/2010
Datum van hernieuwing van de vergunning: 23/08/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024