

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NAROPIN 5 mg/ml, oplossing voor injectie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met 5 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 10 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met 50 mg ropivacaïne hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,37 mmol (31,51 mg) natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NAROPIN 5 mg/ml is aangewezen bij volwassenen voor

- intrathecale toediening bij chirurgische anesthesie.

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

- Enkelvoudig perifeer zenuwblok

4.2 Dosering en wijze van toediening

NAROPIN mag alleen gebruikt worden door of onder toezicht van clinici met ervaring in de regionale anesthesie.

Intrathecale toediening voor chirurgische anesthesie

Dosering

De onderstaande tabel is een richtlijn betreffende de dosering voor een intrathecally blok bij volwassenen. De laagste dosis nodig om een effectief blok tot stand te brengen, moet gebruikt worden. De ervaring van de arts en de kennis van de fysieke toestand van de patiënt zijn van belang bij het bepalen van de dosis.

Tabel 1 Doserings voor intrathecaal blok bij volwassenen

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml)	Dosis (mg)	Latentieperiode (min.)	Duur (u)
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Intrathecale toediening					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

De in de tabel aangegeven doses worden beschouwd als deze die nodig zijn om tot een geslaagd blok te leiden en moeten als richtwaarden voor gebruik bij volwassenen beschouwd worden. Er treden individuele variaties op in latentieperiode en duur. De cijfers in de kolom "Dosis" geven het verwachte gemiddelde benodigde doseringsinterval weer. Raadpleeg de standaardliteratuur zowel voor problemen in verband met specifieke technieken bij een blok als voor de individuele behoeften van de patiënt.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Om intravasculaire injectie te voorkomen is zorgvuldige aspiratie vóór en tijdens de injectie aanbevolen. De aspiratie moet uitgevoerd worden vóór en tijdens de toediening van de hoofddosis, die langzaam moet worden geïnjecteerd, met een snelheid van 25-50 mg/min, met een nauwkeurige opvolging van de vitale functies van de patiënt en het behoud van verbaal contact. Indien er zich toxische symptomen voordoen, moet de injectie onmiddellijk gestopt worden.

De intrathecale injectie moet gebeuren nadat de subarachnoïdale ruimte geïdentificeerd wordt en helder cerebrospinaal vocht (CSV) uit de spinale naald vloeit of bij aspiratie gezien wordt.

Enkelvoudige injectie voor perifeer zenuwblok

Dosering

Pediatrische patiënten

Tabel 2 Pediatrische patiënten van 1 tot en met 12 jaar oud

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg
Enkelvoudige injectie voor perifeer zenuwblok (bv. ilioinguinaal zenuwblok, brachiaal plexusblok) bij kinderen van 1 tot 12 jaar	5,0	0,5-0,6	2,5-3,0

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.

NAROPIN 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen < 1 jaar; het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen werd niet gedocumenteerd.

Wijze van toediening

Pediatrische patiënten

Om intravasculaire injectie te voorkomen is zorgvuldige aspiratie vóór en tijdens de injectie aanbevolen. De vitale functies 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 of voor andere lokale anesthetica van het amide-type.
- Men dient rekening te houden met algemene contra-indicaties met betrekking tot de regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.
- Regionale anesthesie door intraveneuze toediening.
- Paracervicale anesthesie bij de bevalling.
- Sterke zenuwbloks zijn tegenaangewezen bij patiënten met hypovolemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een regionale anesthesie moet altijd uitgevoerd worden in een behoorlijk uitgerust centrum met bevoegd personeel. De uitrusting en geneesmiddelen noodzakelijk voor monitoring en spoedreanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

Patiënten die een belangrijk blok ondergaan moeten in optimale conditie zijn en een IV-lijn moet aangebracht worden vooraleer de blokprocedure opstart.

De verantwoordelijke clinicus moet de nodige voorzorgen nemen om een intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2) en moet voldoende opgeleid en vertrouwd zijn met de diagnose en de behandeling van bijwerkingen, van de systemische toxiciteit en van andere complicaties. Na een intrathecale toediening wordt geen systemische toxiciteit verwacht vermits een lage dosis toegediend wordt. De toediening van een te hoge dosis ter hoogte van de subarachnoïdale ruimte kan aanleiding geven tot een totaal spinaal blok (zie rubriek 4.9).

Cardiovasculair

Een epidurale en intrathecale anesthesie kan leiden tot hypotensie en bradycardie. Hypotensie dient snel te worden behandeld met een intraveneus toegediende vasopressor en met een adequate correctie van de volumie.

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 een mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokale anesthetica van het amide-type (zie rubriek 4.3).

Hypovolemie

Patiënten met een hypovolemie (ongeacht de oorzaak) kunnen tijdens intrathecale anesthesie een plotse en ernstige hypotensie ontwikkelen, ongeacht de aard van het gebruikte lokale anestheticum.

Patiënten met een zwakke algemene gezondheid

Patiënten met een zwakke algemene gezondheid (bejaarde patiënten, verwikkelingen zoals een partieel of volledig blok van de hartgeleiding, een vergevorderd leverlijden, of ernstige dysfunctie van de nieren) vereisen speciale aandacht hoewel een regionale anesthesie bij deze patiënten juist vaak geïndiceerd is.

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

Aangezien ropivacaïne ter hoogte van de lever gemetaboliseerd wordt, is voorzichtigheid vereist bij patiënten met ernstig leverlijden. Wegens de vertraagde eliminatie zal het soms noodzakelijk zijn het herhaald toedienen van doses te reduceren. In normale omstandigheden is er geen reden om de dosis aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie die behandeld worden met één enkele dosis of die gedurende een korte periode worden behandeld. Acidose en een vermindering van de plasma-eiwitconcentratie, die bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie frequent worden waargenomen, kunnen het gevaar voor systemische toxiciteit verhogen.

Acute porfyrie

NAROPIN, oplossing voor injectie is mogelijks porfyrinogeen en mag enkel voorgeschreven worden aan patiënten met acute porfyrie indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Geschikte voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden bij kwetsbare patiënten, conform aan de standaardtekstboeken en/of na overleg met de deskundigen op het gebied van deze ziekte.

Hulpstoffen met gekende werking/effect

Dit geneesmiddel bevat 31,51 mg natrium per 10 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 1,58% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Dit geneesmiddel bevat 63,01 mg natrium per 20 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 3,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Langdurige toediening

Langdurige toediening van ropivacaïne zou moeten vermeden worden bij patiënten, die gelijktijdig behandeld worden met krachtige CYP1A2-inhibitoren, zoals fluvoxamine en enoxacine (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Intrathecale toediening voor gebruik bij zuigelingen, peuters of kinderen werd niet gedocumenteerd.

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

NAROPIN 5 mg/ml is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen < 1 jaar. Pasgeborenen hebben 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

NAROPIN moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten behandeld met andere lokale anesthetica of geneesmiddelen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amide-type, bv. bepaalde antiaritmica zoals lidocaïne en mexiletine, aangezien de systemische toxische effecten additief zijn.

Het gelijktijdig gebruik van NAROPIN en algemene anesthetica of opiaten kan de (bij)werkingen van beide middelen vergroten. Er werden geen specifieke interactiestudies met ropivacaïne en klasse III anti-aritmica (bv. amiodarone) uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

Cytochroom P450 (CYP) 1A2 speelt een rol in de vorming van 3-hydroxy-ropivacaïne, de belangrijkste metaboliet. *In vivo* was de plasmaklaring van ropivacaïne verminderd tot 77% bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve en krachtige CYP1A2-inhibitor. Bijgevolg kan het toedienen van krachtige CYP 1A2-inhibitoren zoals fluvoxamine en enoxacine, gecombineerd met een langdurige toediening van NAROPIN, tot interactie met ropivacaïne leiden. Langdurige toediening van NAROPIN bij patiënten, die gelijktijdig behandeld worden met krachtige CYP1A2-inhibitoren, zou vermeden moeten worden (zie rubriek 4.4).

In vivo was de plasmaklaring van ropivacaïne met 15% verminderd in geval van gelijktijdige toediening van ketoconazol, een selectieve en krachtige CYP3A4-inhibitor. De inhibitie van dit iso-enzym is echter waarschijnlijk niet klinisch relevant.

In vitro is ropivacaïne een competitieve CYP2D6-inhibitor, maar het lijkt dit iso-enzym niet te inhiberen bij klinisch bereikte plasmaconcentraties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ropivacaïne tijdens de zwangerschap bij de mens, behalve voor wat betreft epidurale toediening voor verloskundig gebruik. 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. Experimentele dierproeven tonen geen rechtstreekse of onrechtstreekse schadelijke effecten aan wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de excretie van ropivacaïne in de humane moedermelk.

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

Er werden geen studies betreffende de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd. Naargelang de dosis kunnen lokale anesthetica een lichte invloed hebben op de mentale functie en op de coördinatie, zelfs in afwezigheid van duidelijke toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Zij kunnen tijdelijk de motoriek en de alertheid verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

De bijwerkingen van NAROPIN zijn vergelijkbaar met die van andere langwerkende lokale anesthetica van het amide type. Bijwerkingen moeten onderscheiden worden van de fysiologische effecten van het zenuwblok zelf, vb. hypotensie en bradycardie gedurende intrathecale anesthesie, en effecten als gevolg van de naaldpunctie (bv. spinaal hematoom, postdurale punctie hoofdpijn, meningitis en epiduraal abces). De meest frequent gemelde bijwerkingen, zoals nausea, braken en hypotensie, komen zeer frequent voor bij anesthesie en chirurgie in het algemeen en het is onmogelijk de effecten veroorzaakt door de klinische toestand te onderscheiden van de effecten veroorzaakt door het geneesmiddel of het blok.

Een totaal spinaal blok kan optreden met alle lokale anesthetica wanneer een epidurale dosis accidenteel intrathecaal wordt toegediend, of wanneer een te hoge intrathecale dosis wordt toegediend. Systemische en lokale bijwerkingen van NAROPIN komen meestal voor ten gevolge van overdosering, snelle absorptie of onopzettelijke intravasculaire injectie. Door de lage doses die gebruikt worden voor de intrathecale anesthesie worden systemisch toxische reacties echter niet verwacht.

Tabel 3 Tabel van bijwerkingen

De frequenties gebruikt in de tabel 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 ($\geq 1/10.000$ 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	Symptomen van toxiciteit van het CZS (convulsies, convulsies van het type grand-mal, 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-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu ^c
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken ^{b, c}
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie ^c
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurtoename, koude rillingen
	Soms	Hypothermie ^c

a Hypotensie komt minder vaak voor bij kinderen ($> 1/100$).

b Braken komt vaker voor bij kinderen. ($> 1/10$).

c Deze reacties zijn frequenter dan aangegeven na intrathecale toediening.

*Deze symptomen doen zich meestal voor omwille van een onopzettelijke intravasculaire injectie, overdosering of snelle absorptie (zie rubriek 4.9).

Klasse-gerelateerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

Neuropathie en disfunctie van het ruggenmerg (bv. syndroom van de voorste arteria spinalis, arachnoïditis, “cauda equina”), die in zeldzame gevallen kunnen leiden tot onomkeerbare letsels, werden 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 resulteren in het syndroom van Horner gekenmerkt door miose, ptose en anhidrose. Deze symptomen verdwijnen spontaan na staking van de behandeling.

Totaal spinaal blok

Totaal spinaal blok kan voorkomen indien een te hoge intrathecale dosis wordt toegediend.

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben in de eerste plaats betrekking op het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die kunnen voorkomen ten gevolge van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie uit sterk doorbloede zones. CZS reacties zijn vergelijkbaar voor alle anesthetica van het amide-type, terwijl cardiovasculaire reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

De toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel is een stapsgewijze respons met symptomen en tekenen van toenemende ernst. Aanvankelijk worden symptomen zoals visuele of gehoorstoornissen, peri-orale gevoelloosheid, duizeligheid, lichthoofdigheid, prikkelend gevoel en paresthesie waargenomen. Dysartrie, spierstijfheid en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan. Deze tekenen mogen niet verward worden met een neurotisch gedrag. Dit kan gevolgd worden door een verlies van bewustzijn en convulsies van het type grand-mal, die enkele seconden tot enkele minuten kunnen duren. Hypoxie en hypercapnie treden tijdens de convulsies snel op wegens de toegenomen spieractiviteit gepaard gaande met interferentie met de ademhaling. In ernstige gevallen kan zelfs apnoe optreden. De respiratoire en metabole acidose vergroten en breiden de toxische effecten van lokale anesthetica uit.

Het herstel is het gevolg van een redistributie van het actief bestanddeel vanuit het centraal zenuwstelsel, gevolgd door metabolisme en excretie. Het herstel kan snel optreden, tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel werden geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit wijst op een ernstigere toestand. Hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand kunnen zich voordoen als gevolg van hoge systemische concentraties van lokale anesthetica. Bij vrijwilligers leidde een intraveneus infuus van ropivacaïne tot tekenen van depressie van de geleiding en de contractiliteit.

Tekenen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel gaan doorgaans toxische cardiovasculaire effecten vooraf, tenzij de patiënt onder algemene anesthesie is of zwaar gesedeerd is met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of barbituraten.

Pediatrie 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 10) en braken, dat vaker voorkomt bij kinderen (> 1 op 10).

Bij kinderen kunnen de vroege tekenen van lokale anesthesische toxiciteit moeilijk te detecteren zijn gezien zij mogelijk 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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

Accidentele intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijke (binnen enkele seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In het geval van een overdosis is het mogelijk dat piek plasmaconcentraties niet bereikt worden gedurende één tot twee uur, afhankelijk van de plaats van injectie, waardoor tekenen van toxiciteit aldus vertraagd zijn. (Zie rubriek 4.8).

Na intrathecale toediening wordt systemische toxiciteit niet verwacht vermits een lage dosis toegediend wordt. Een overdosering toegediend ter hoogte van de subarachnoïdale ruimte kan aanleiding geven tot een totaal spinaal blok.

Behandeling

Als er tekens van acute systemische toxiciteit optreden, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk gestopt worden en moeten CZS symptomen (convulsies, CZS depressie) onmiddellijk behandeld worden met passende ondersteuning van de luchtwegen/ademhaling en toediening van anticonvulsiva.

Als er circulatiestilstand optreedt, moet onmiddellijk een cardiopulmonale reanimatie worden begonnen.

Een optimale oxygenatie en beademing, een geassisteerde circulatie en een behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

Als er een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) optreedt, moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope geneesmiddelen worden overwogen.

Als er een hartstilstand optreedt, kan een succesvolle afloop herhaalde reanimatiepogingen vereisen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokaal anestheticum van het amide-type

ATC-code: N01B B09

Ropivacaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type met lange werkingsduur met zowel anesthetische als analgetische eigenschappen. Bij hoge doses veroorzaakt NAROPIN een chirurgische anesthesie terwijl het bij lagere doses een sensorisch blok veroorzaakt, gepaard gaande met een beperkt en niet-progressief motorisch blok.

Het werkingsmechanisme is een omkeerbare reductie van de membraan-permeabiliteit van de zenuwvezel voor natriumionen. Dit leidt tot een vermindering van de depolarisatiesnelheid en tot een verhoogde prikkel drempel met als gevolg een lokale blokkering van de zenuwimpulsen.

Ropivacaïne is vooral gekenmerkt door de lange werkingsduur. Het optreden en de duur van een doeltreffende lokale anesthesie zijn afhankelijk van de toedieningsplaats en dosis, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bv. adrenaline).

Voor meer details betreffende de latentieperiode en werkingsduur van NAROPIN, zie tabel in rubriek 4.2. Dosering en wijze van toediening.

Gezonde vrijwilligers blootgesteld aan intraveneuze infusen verdroegen ropivacaïne goed bij lage doses en met verwachte symptomen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel bij de maximum verdragen dosis.

De klinische ervaring met ropivacaïne wijst op een goede veiligheidsmarge bij adequaat gebruik in de aanbevolen doses.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ropivacaïne bezit een chiraal centrum en is beschikbaar als het zuivere S-(-)-enantiomeer. Het is heel vetoplosbaar. Alle metabolieten hebben een lokaal anesthetisch effect maar van aanzienlijk lagere potentie en kortere duur dan ropivacaïne.

In vivo werd geen enkele racemisatie van ropivacaïne aangetoond.

De plasmaconcentratie van ropivacaïne is afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg en de vascularisatiegraad van de injectieplaats. Ropivacaïne heeft een lineaire farmacokinetiek met een C_{max} evenredig met de dosis.

Ropivacaïne vertoont een volledige en bifasische absorptie vanuit de epidurale ruimte met halfwaardetijden voor de twee fasen van ongeveer 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De trage absorptie is de snelheidsbeperkende factor van de eliminatie van ropivacaïne. Om die reden is de schijnbare eliminatie-halfwaardetijd langer na epidurale injectie dan na intraveneuze toediening.

Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van de orde van 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min, een distributievolume bij steady state van 47 liter en een terminale halfwaardetijd van 1,8 uur na intraveneuze toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire leverextractieratio van ongeveer 0,4. Het is meestal gebonden aan α_1 -zuur-glycoproteïne in het plasma met een vrije fractie van 6%.

Een toename van de totale plasmaconcentratie tijdens een continue epidurale infusie werd waargenomen, gerelateerd aan een postoperatieve stijging van α_1 -zuur-glycoproteïne.

Fluctuaties van ongebonden concentraties, d.w.z. farmacologisch actief, zijn veel minder groot dan 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 gaat gemakkelijk doorheen de placenta en het evenwicht, wat betreft de ongebonden concentratie, wordt snel bereikt. Bij de foetus is de graad van binding aan plasma-eiwitten lager dan bij de moeder. Dit leidt tot lagere totale plasmaspiegels bij de foetus dan bij de moeder.

Ropivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt in totaal 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan slechts ongeveer 1% in niet-gemetaboliseerd ropivacaïne. De belangrijkste metaboliet is 3-hydroxy-ropivacaïne. Ongeveer 37% hiervan wordt in de urine uitgescheiden, hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm. De urinaire excretie van 4-hydroxy-ropivacaïne, de N-dealkyl metaboliet (PPX) en het 4-hydroxy-dealkylderivaat is verantwoordelijk voor 1-3%. In het plasma werden alleen nauwelijks waarneembare concentraties van het al dan niet geconjugeerde 3-hydroxy-ropivacaïne aangetoond.

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, met 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 farmacokinetiek van ropivacaïne wordt omschreven in een gepoolde populatie FK-analyse met gegevens bij 192 kinderen tussen 0 en 12 jaar. Niet-gebonden ropivacaïne en PPX-klaring en ropivacaïne ongebonden volume van distributie hangen af van zowel het lichaamsgewicht als de leeftijd tot maturiteit van de leverfunctie, waarna ze grotendeels van het lichaamsgewicht afhangen. De maturatie van de ongebonden ropivacaïneklaring blijkt volledig te zijn tegen de leeftijd van 3 jaar, die van PPX tegen de leeftijd van 1 jaar en ongebonden ropivacaïne distributievolume tegen de leeftijd van 2 jaar. Het ongebonden PPX-volume van distributie hangt alleen af van het lichaamsgewicht. Daar PPX een langere halfwaardetijd en een lagere klaring heeft, kan dit accumuleren tijdens epidurale infusies.

Ongebonden ropivacaïneklaring (Cl_u) voor leeftijden boven de 6 maanden heeft waarden bereikt binnen het bereik van deze bij volwassenen. De totale ropivacaïneklaring (CL) waarden weergegeven in tabel 4 zijn de waarden die niet zijn beïnvloed door de postoperatieve stijging in AAG.

Tabel 4 Schattingen van farmacokinetische parameters afgeleid van de gepoolde pediatrische patiënten FK-analyse

Leeftijdsgroep	BW ^a kg	Cl _u ^b (l/u/kg)	V _u ^c (l/kg)	CL ^d (l/u/kg)	t _{1/2} ^e (u)	t _{1/2ppx} ^f (u)
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 WHO-database

b Klaring ongebonden ropivacaïne

c Ropivacaïne ongebonden distributievolume

d Totale klaring ropivacaïne

e Ropivacaïne terminale halfwaardetijd

f PPX terminale halfwaardetijd

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden maximale plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een enkelvoudig caudaal blok bleek hoger te liggen bij pasgeborenen en de tijd tot Cu_{max} (t_{max}) nam af met een stijging in leeftijd (Tabel 5). De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentraties aan het einde van een 72u continu epiduraal infuus bij aanbevolen doseringen vertoonden ook hogere gehalten bij pasgeborenen in vergelijking met zuigelingen en kinderen. Zie ook rubriek 4.4.

Tabel 5 Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen bereik van ongebonden Cu_{max} na een enkelvoudig caudaal blok

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 Ongebonden maximale plasmaconcentratie

b Tijd tot ongebonden maximale plasmaconcentratie

Op 6 maanden, het breekpunt voor verandering in de aanbevolen dosering voor continu epiduraal infuus, bereikte de ongebonden ropivacaïneklaring 34% en de ongebonden PPX 71% van de mature waarde. De systemische blootstelling is groter bij pasgeborenen en ook iets hoger bij zuigelingen tussen 1 en 6 maanden in vergelijking met oudere kinderen, hetgeen samenhangt met de immaturiteit van de leverfunctie. Dit wordt echter gedeeltelijk gecompenseerd door de aanbevolen 50% lagere dosering voor een continu infuus bij zuigelingen onder de 6 maanden.

Simulaties op de som van ongebonden plasmaconcentraties van ropivacaïne en PPX, gebaseerd op de farmacokinetische parameters en hun variantie in de analyse van de populatie, geven aan dat voor een enkelvoudig caudaal blok de aanbevolen dosis verhoogd moet worden met een factor van 2,7 in de jongste groep en een factor van 7,4 in de groep van 1 tot 10 jaar, zodat de bovenste voorspelde 90% betrouwbaarheidsinterval de grens voor systemische toxiciteit raakt. De overeenkomstige factoren voor de continue epidurale infusies 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 van 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 1 tot 12 jaar oude zuigelingen en kinderen die een 3 mg/kg enkelvoudig perifeer (ilioinguinaal) zenuwblok krijgen, de mediane ongebonden piekconcentratie bereikt 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 van 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

Gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige dosis en bij herhaalde doses, voortplantingstoxiciteit, potentiële mutageniciteit en lokale toxiciteit, zijn er geen andere risico's voor de mens geïdentificeerd dan die kunnen verwacht worden op basis van de farmacodynamische werking van hoge doses ropivacaïne (bv. symptomen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, waaronder stuipen en cardiotoxiciteit).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur, voor pH aanpassing
Natriumhydroxide, voor pH aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door de afwezigheid van compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet verdund of gemengd worden met andere geneesmiddelen. In alkalische oplossingen kan precipitatie optreden gezien ropivacaïne een geringe oplosbaarheid vertoont bij een pH > 6,0.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: dit product moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml polypropyleenampullen in steriele blisterverpakking van 5 en 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De polypropyleenampullen zijn speciaal ontworpen om te passen met “Luer lock” en “Luer fit” spuitjes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

NAROPIN 5 mg/ml bevat geen bewaarmiddel en is bijgevolg bedoeld voor eenmalig gebruik. Resten van de niet gebruikte oplossing moeten worden weggeworpen.

Het geneesmiddel moet visueel gecontroleerd worden vóór gebruik. De oplossing mag enkel gebruikt worden wanneer ze helder is, zo goed als vrij is van partikels en wanneer de recipiënt niet beschadigd is.

De intacte recipiënt mag niet in de autoclaaf worden behandeld. Als een steriele omgeving noodzakelijk is, moeten ampullen in blisterverpakking gebruikt worden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NAROPIN 5 mg/ml: BE262656

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/05/2004.

Datum van laatste verlenging: 11/2011.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2025.

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025.