

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NAROPIN 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

NAROPIN 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie

NAROPIN 10 mg/ml, oplossing voor injectie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Naropin 2 mg/ml:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met 2 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met respectievelijk 20 mg en 40 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 zak van 100 of 200 ml oplossing voor infusie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met respectievelijk 200 mg en 400 mg ropivacaïne hydrochloride.

Naropin 7,5 mg/ml:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met 7,5 mg ropivacaïne hydrochloride.

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met respectievelijk 75 mg en 150 mg ropivacaïne hydrochloride.

Naropin 10 mg/ml:

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

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne hydrochloride monohydraat equivalent met respectievelijk 100 mg en 200 mg ropivacaïne hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

2 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,48 mmol (33.87 mg) natrium.

Elke ampul van 20 ml bevat 2,96 mmol (67.74 mg) natrium.

Elke zak van 100 ml bevat 14,8 mmol (338.7 mg) natrium.

Elke zak van 200 ml bevat 29,6 mmol (677.4 mg) natrium.

7,5 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,3 mmol (29.54 mg) natrium.

Elke ampul van 20 ml bevat 2,6 mmol (59.08 mg) natrium.

10 mg/ml:

Elke ampul van 10 ml bevat 1,2 mmol (27.96 mg) natrium.

Elke ampul van 20 ml bevat 2,4 mmol (55.92 mg) natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NAROPIN 7,5 mg/ml is aangewezen voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar voor chirurgische anesthesie:

- epiduraal blok voor chirurgie, met inbegrip van een keizersnede
- majeure zenuwbloks
- perifere zenuwblokkade (field blocks)

NAROPIN 10 mg/ml is aangewezen voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar voor chirurgische anesthesie:

- epiduraal blok voor chirurgie

NAROPIN 2 mg/ml is aangewezen voor de behandeling van acute pijn

Bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar voor:

- continu epiduraal infuus of intermitterende toediening in bolus bij postoperatieve pijn of pijn bij de bevalling
- Perifere zenuwblokkade (field blocks)
- Continu perifeer zenuwblok via continu infuus of intermitterende bolus injecties (b.v. postoperatieve pijnbehandeling)

Bij zuigelingen vanaf 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar (peri- en postoperatief):

- Enkelvoudig en continu perifeer zenuwblok

Bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen tot en met 12 jaar (peri- en postoperatief):

- caudaal epiduraal blok
- continu epiduraal infuus

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

De onderstaande tabel is een richtlijn betreffende de dosering voor de meest frequent gebruikte bloks. De kleinste vereiste dosis die tot een effectief blok leidt, moet worden gebruikt.

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 Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml)	Dosis (mg)	Latentieperiode (min.)	Duur (u)
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Lumbale epidurale toediening					
Chirurgie	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Keizersnede	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Thoracale epidurale toediening					
Aanleggen van een blok voor postoperatieve pijnverlichting	7,5	5-15 (afhankelijk van de injectieplaats)	38-113	10-20	Niet van toepassing
Belangrijk zenuwblok *					
Blok van de plexus brachialis	7,5	30-40	225-300 ²⁾	10-25	6-10
Perifere Zenuwblokkade (field block) (bv. zwakke zenuwbloks en infiltraties)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN					
Lumbale epidurale toediening					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitterende toediening (top up) (bv.: bevallingspijnanagement)	2,0	10-15 (minimum interval 30min.)	20-30	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Continu infuus bv. bevallingspijn	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Postoperatieve pijnbehandeling	2,0	6-14 ml/h	12-28 ml/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Thoracale epidurale toediening					
Continu infuus (postoperatieve pijnbehandeling)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Perifere zenuwblokkade (field block) (bv. zwakke zenuwbloks en infiltraties)					
Perifeer zenuwblok (femoraal of interscaleen blok)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Continu infuus of intermitterende injecties (bv.: postoperatieve pijnbehandeling)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	Niet van toepassing	Niet van toepassing

De in de tabellen aangegeven doses worden als noodzakelijk beschouwd om een succesvol blok te verkrijgen en moeten als richtwaarden voor volwassenen worden beschouwd. Er zijn individuele variaties in de latentieperiode en in de duur van de anesthesie. De cijfers in de kolom "Dosis" geven de verwachte benodigde gemiddelde doses weer. Raadpleeg de standaardliteratuur voor de beide factoren die de specifieke bloktechnieken beïnvloeden en voor de individuele behoeften van patiënten.

* Voor een belangrijk zenuwblok, kan alleen voor een brachiaal plexusblok een doseringsadvies worden gegeven. Voor andere belangrijke zenuwblokken moeten eventueel lagere doses worden gebruikt. Op dit ogenblik is er evenwel geen ervaring met aanbevelingen voor specifieke doses voor andere blokken.

- 1) Incrementele doseringen moeten worden toegepast, de aanvangsdosis bedraagt ongeveer 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) toe te dienen in 3-5 min. Twee bijkomende doses, in totaal 50 mg, mogen zo nodig worden toegediend.
- 2) De dosis voor een belangrijk zenuwblok moet aangepast worden naargelang de toedieningsplaats en de toestand van de patiënt. Interscaleen en supraclaviculair blok van de plexus brachialis kunnen geassocieerd zijn aan een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokaal anestheticum (zie rubriek 4.4).

Doorgaans zijn voor een chirurgische anesthesie (bv. epidurale toediening) hogere doses en concentraties vereist. NAROPIN 10 mg/ml is aangewezen voor epidurale anesthesie waar een compleet motorisch blok essentieel is voor de ingreep. Voor een analgesie (bv. epidurale toediening voor behandeling van acute pijn) zijn lagere concentraties en doses aangewezen.

Wijze van toediening

Om intravasculaire injectie te voorkomen is zorgvuldige aspiratie vóór en tijdens de injectie aanbevolen. In geval van injectie van hoge doses wordt aanbevolen een testdosis van 3-5 ml lidocaïne met adrenaline (epinephrine) toe te dienen. Een accidentele intravasculaire injectie kan herkend worden aan een tijdelijke toename van het hartritme en een accidentele intrathecale injectie aan tekens van een spinaal blok.

De aspiratie moet uitgevoerd worden vóór en tijdens de toediening van de hoofddosis die langzaam of met incrementele doses 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. In geval van symptomen van intoxicatie moet de injectie onmiddellijk worden gestopt.

Om een chirurgisch epiduraal blok te verkrijgen, werden eenmalige doses gaande tot 250 mg ropivacaïne gebruikt en goed verdragen.

In geval van een blok van de plexus brachialis werd bij een beperkt aantal patiënten een eenmalige dosis van 300 mg gebruikt, die goed werd verdragen.

Als een langdurig blok wordt gewenst, hetzij met een continu infuus, hetzij met herhaalde bolusinjecties, moet rekening worden gehouden met het gevaar voor het bereiken van toxische plasmaspiegels of het uitlokken van lokale letsels van het zenuwweefsel. Cumulatieve doses tot 675 mg ropivacaïne per 24 uur voor een chirurgische ingreep en postoperatieve analgesie werden door volwassenen goed verdragen. Dit geldt ook voor postoperatieve continue epidurale infusen toegediend a rato van 28 mg/uur gedurende 72 uur. Bij een beperkt aantal patiënten werden hogere doses toegediend, gaande tot 800 mg per dag, met betrekkelijk geringe bijwerkingen.

Voor de behandeling van postoperatieve pijn wordt de volgende methode aanbevolen: tenzij vóór de operatie een epiduraal blok werd geïnduceerd, wordt het epiduraal blok geïnduceerd met 7,5 mg/ml NAROPIN via een epidurale katheter. De analgesie wordt onderhouden met een infuus van 2 mg/ml NAROPIN. Infuusdebieten van 6-14 ml (12-28 mg) per uur leiden meestal tot een adequate analgesie met slechts een licht en niet-progressief motorisch blok voor zover de postoperatieve pijn matig tot ernstig is. Het epidurale blok duurt maximum 3 dagen. Het analgetisch effect zal echter nauw opgevolgd moeten worden, om de katheter te kunnen wegnemen, zodra de pijntoestand dit toelaat. Met deze methode is een significante vermindering in het gebruik van opiaten waargenomen.

In klinische studies werd een epidurale infusie van NAROPIN 2 mg/ml alleen of gemengd met fentanyl 1-4 microgram/ml gegeven voor de behandeling van postoperatieve pijnbehandeling gedurende maximum 72 uur. De combinatie van NAROPIN en fentanyl gaf een verbeterde pijnverlichting maar

veroorzaakte opiaatachtige bijwerkingen. De combinatie van NAROPIN en fentanyl werd enkel onderzocht voor NAROPIN 2 mg/ml.

Wanneer verlengde perifere zenuwbloks worden toegepast, ofwel door continu infuus ofwel met herhaalde injecties, moet men rekening houden met het risico op een toxische plasmaconcentratie of het ontstaan van een lokaal neurale letsel. In klinische studies werd respectievelijk, vóór de operatie, een femoraal zenuwblok bereikt met 300 mg NAROPIN 7,5 mg/ml en een interscaleen blok met 225 mg NAROPIN 7,5 mg/ml. Analgesie werd onderhouden met NAROPIN 2 mg/ml. Infusiesnelheden of intermitterende injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur gaven voldoende analgesie en werden goed verdragen.

Voor keizersneden zijn concentraties hoger dan 7,5 mg/ml NAROPIN niet gedocumenteerd.

Pediatrische populatie

Tabel 2 Epiduraal blok: pediatrische patiënten van 0 (voldragen pasgeborenen) tot en met 12 jaar

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN (peri- en postoperatief)			
Enkelvoudig caudaal epiduraal blok			
Bloks onder T12, bij kinderen met een 2,0 lichaamsgewicht tot 25 kg.		1	2
Continu epiduraal infuus			
Bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
0 tot 6 maanden			
• Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
• Infuus tot 72 uur	2,0	0,1 ml/kg/u	0,2 mg/kg/u
6 tot 12 maanden			
• Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
• Infuus tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/u	0,4 mg/kg/u
1 tot 12 jaar			
• Bolus ^b	2,0	1	2
• Infuus tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/u	0,4 mg/kg/u

De in de tabel aangegeven dosis moet als richtwaarde voor pediatrische patiënten worden beschouwd. Er zijn individuele variaties mogelijk. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is er vaak een graduele reductie van de dosering noodzakelijk en dient men zich te baseren op het ideale lichaamsgewicht. Het volume voor enkelvoudig caudaal epiduraal blok en het volume voor epidurale bolus doses mag bij geen enkele patiënt hoger zijn dan 25 ml. Raadpleeg de standaardliteratuur voor problemen in verband met factoren die specifieke bloktechnieken beïnvloeden en voor de individuele behoeften van patiënten.

^a Doses aan de lagere kant van het dosisinterval worden aanbevolen voor thoracale epidurale bloks, terwijl doses aan de hogere kant worden aanbevolen voor lumbale of caudale epidurale bloks.

^b Aanbevolen voor lumbale epidurale bloks. Het is een goede gewoonte om de bolusdosis voor thoracale epidurale analgesie te verminderen.

Het gebruik van ropivacaïne 7,5 en 10 mg/ml kan geassocieerd worden met systemische en centrale toxische voorvallen bij kinderen. Lagere doses (2 mg/ml en 5 mg/ml) zijn geschikter voor toediening aan deze patiënten.

Het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

Tabel 3 Perifere zenuwbloks. Zuigelingen en kinderen van 1-12 jaar

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg
BEHANDELING VAN ACUTE PIJN (peri- en postoperatief)			
Enkelvoudige injecties voor perifeer zenuwblok	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
bv. Ilioinguinaal zenuwblok, brachiaal plexusblok, fascia iliaca compartiment blok			
Meervoudige bloks	2,0	0,5-1,5	1,0 -3,0
Continu infuus voor perifeer zenuwblok bij kinderen van 1 tot 12 jaar	2,0	0,1-0,3 ml/kg/u	0,2 -0,6 mg/kg/u
Infuus tot 72 uur			

De in de tabel aangegeven dosis moet als richtwaarde voor pediatrische patiënten worden beschouwd. Er zijn individuele variaties mogelijk. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is er vaak een graduele reductie van de dosering noodzakelijk en dient men zich te baseren op het ideale lichaamsgewicht. Raadpleeg de standaardliteratuur voor problemen in verband met factoren die de specifieke bloktechnieken beïnvloeden en de individuele behoeften van patiënten.

Enkelvoudige injecties voor perifeer zenuwblok (bv. Ilioinguinaal zenuwblok, brachiaal plexusblok, fascia iliaca compartiment blok) mogen niet groter zijn dan 2,5-3,0 mg/kg.

De doses voor perifere bloks bij zuigelingen en kinderen vormen een richtlijn voor gebruik bij kinderen zonder ernstige aandoeningen. Meer conservatieve doses en een nauwgezette controle worden aanbevolen voor kinderen met ernstige aandoeningen.

Wijze van toediening

Om intravasculaire injectie te voorkomen is zorgvuldige aspiratie vóór en tijdens de injectie aanbevolen. De vitale functies van de patiënt dienen van dichtbij gevolgd te worden tijdens de injectie. Indien symptomen van toxiciteit optreden, dient de injectie onmiddellijk te worden gestopt.

Een enkele caudale epidurale injectie van 2 mg/ml ropivacaïne zorgt voor een adequate postoperatieve analgesie onder T12 bij de meerderheid van de patiënten wanneer een dosis van 2 mg/kg wordt gebruikt in een volume van 1 ml/kg. Het volume van de caudale epidurale injectie mag worden aangepast om een verschillende distributie van sensorisch blok te bekomen, zoals aanbevolen in de standaardliteratuur. Bij kinderen boven de 4 jaar zijn doses tot 3 mg/kg bij een concentratie van 3 mg/ml ropivacaïne bestudeerd. Deze concentratie is echter geassocieerd met een hogere incidentie van motorisch blok.

Er wordt aanbevolen de berekende dosis lokaal anestheticum te verdelen, ongeacht de toedieningsweg.

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 epidurale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.
- Regionale anesthesie door intraveneuze toediening.
- Paracervicale anesthesie bij de bevalling.
- 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 (zie rubrieken 4.8 en 4.9) zoals onopzettelijke subarachnoïdale injectie die een hoog spinaal blok kan veroorzaken met apneu en hypotensie. Convulsies zijn voorgekomen en dit meestal na een blok van de plexus brachialis en een epiduraal blok. Zij zijn waarschijnlijk het gevolg van een accidentele intravasculaire injectie of een snelle absorptie vanuit de injectieplaats.

Voorzichtigheid is geboden om injecties in ontstoken gebieden te voorkomen.

Cardiovasculair

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

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.

Er zijn zeldzame gevallen van hartstilstand gemeld tijdens het gebruik van NAROPIN voor epidurale anesthesie of perifeer zenuwblok, voornamelijk na onopzettelijke accidentele intravasculaire injectie bij oudere patiënten en bij patiënten met bijkomende hartziekte. In sommige gevallen was reanimatie moeilijk. In geval van een hartstilstand kunnen herhaalde reanimatiepogingen nodig zijn om de kans op een succesvolle afloop te verhogen.

Bloks ter hoogte van het hoofd en de hals

Bepaalde procedures voor lokale anesthesie zoals injecties ter hoogte van het hoofd en de hals kunnen gepaard gaan met een grotere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Belangrijke perifere zenuwbloks

Belangrijke perifere zenuwbloks kunnen de toediening van een groot volume van het lokaal anestheticum met zich meebrengen in sterk doorbloede zones, vaak dicht bij grote bloedvaten waar er een verhoogd risico is op intravasculaire injectie en/of snelle systemische absorptie, wat kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met een mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokale anesthetica van het amide-type.

Hypovolemie

Patiënten met een hypovolemie (ongeacht de oorzaak) kunnen tijdens een epidurale 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 zorgen, terwijl 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 ernstige leverinsufficiëntie. 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 doses 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-eiwitspiegel, die bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie frequent worden waargenomen, kunnen het gevaar voor systemische toxiciteit verhogen.

Acute porfyrie

NAROPIN, oplossing voor injectie en infusie kan mogelijk porfyrie veroorzaken 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 standaardliteratuur en/of na overleg met de deskundigen op het gebied van deze ziekte.

Chondrolyse

Er zijn post-marketingmeldingen gedaan van chondrolyse bij patiënten die een postoperatieve intra-articulaire continue infusie kregen met lokale anesthetica, inclusief ropivacaïne. Bij de meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse was het schoudergewricht betrokken. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor NAROPIN. Intra-articulaire continue infusie met NAROPIN moet worden vermeden, aangezien de werkzaamheid en veiligheid niet vastgesteld zijn.

Hulpstoffen met erkende werking/effect

NAROPIN 2 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie:

Dit geneesmiddel bevat 33,87 mg natrium per 10 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 1,69% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 67,74 mg natrium per 20 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 3,39% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 338,7 mg natrium per 100 ml infuuszak met oplossing, overeenkomend met 16,93% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 677,40 mg natrium per 200 ml infuuszak met oplossing, overeenkomend met 33,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 66,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Naropin 2 mg/ml oplossing voor infusie heeft een hoog natriumgehalte. Hiermee dient vooral rekening te worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet volgen.

NAROPIN 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie:

Dit geneesmiddel bevat 29,54 mg natrium per 10 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 1,48% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 59,08 mg natrium per 20 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 2,95% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

NAROPIN 10 mg/ml, oplossing voor injectie:

Dit geneesmiddel bevat 27,96 mg natrium per 10 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 1,40% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 55,92 mg natrium per 20 ml ampul met oplossing, overeenkomend met 2,80% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Langdurige toediening

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

Pediatrische patiënten

Pasgeborenen kunnen bijzondere aandacht vereisen gezien de immaturiteit van de metaboliseringsroutes. De grotere variaties in plasmaconcentraties van ropivacaïne die waargenomen werden in klinische studies bij pasgeborenen suggereren dat er een toegenomen risico kan zijn op systemische toxiciteit in deze leeftijdsgroep, vooral tijdens een continu epiduraal infuus. De aanbevolen doses bij pasgeborenen zijn gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Wanneer ropivacaïne gebruikt wordt in deze leeftijdsgroep is een regelmatige opvolging in verband met systemische toxiciteit (bv. door middel van tekenen van CZS-toxiciteit, ECG, SpO₂) en lokale neurotoxiciteit (bv. verlengd herstel) vereist, die moet aangehouden worden na het beëindigen van de infusie, omwille van de trage eliminatie bij pasgeborenen.

- De veiligheid en doeltreffendheid van ropivacaïne 7,5 mg/ml en 10 mg/ml bij kinderen tot en met 12 jaar werden niet bepaald.
- De veiligheid en doeltreffendheid van ropivacaïne 2 mg/ml voor perifere zenuwblokkade (field blocks) bij kinderen tot en met 12 jaar werden niet bepaald.
- De veiligheid en doeltreffendheid van ropivacaïne 2 mg/ml voor perifere zenuwbloks bij zuigelingen onder de 1 jaar werden niet bepaald.

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 met een structurele verwantschap aan lokale anesthetica van het amide-type, bv. bepaalde antiaritmica zoals lidocaïne en mexiletine, aangezien de systemische toxische effecten cumulatief 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-hydroxyropivacaïne, de belangrijkste metaboliet. *In vivo* was de plasmaklaring van ropivacaïne verminderd tot 77% bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een selectieve en krachtige CYP 1A2-inhibitor. Bijgevolg kan het toedienen van krachtige inhibitoren van CYP 1A2, zoals fluvoxamine en enoxacine, gecombineerd met een langdurige toediening van NAROPIN, tot interactie met NAROPIN leiden. Langdurige toedieningen van ropivacaïne bij patiënten, die gelijktijdig behandeld worden met krachtige inhibitoren van CYP1A2, zouden vermeden moeten worden (zie ook 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 lijkt dit iso-enzym niet te inhiberen bij klinisch bereikbare plasmaconcentraties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ropivacaïne tijdens de zwangerschap bij de mens, behalve 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 rechtstreeks of onrechtstreeks 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 zijn geen gegevens beschikbaar. 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 geïnduceerd door het zenuwblok zelf, bv. vermindering van de bloeddruk en bradycardie bij een spinaal/epiduraal blok.

Tabel 4 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/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, anafylactische shock, angioneurotisch oedeem en urticaria)
Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms	Symptomen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (convulsies, convulsies van het type Grand mal, aanvallen lichthoofdigheid, periorale paresthesie gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, tinnitus, visusstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor)*, hypoesthesie
	Niet bekend	Dyskinesie, syndroom van Horner
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie, tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie ^a
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Braken ^b
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Rugpijn

Nier- urine- wegaandoeningen	en	Vaak	Urineretentie
Algemene aandoeningen	en	Vaak	Temperatuurstoename, koude rillingen
toedieningsplaatsstoornissen		Soms	Hypothermie

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

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

* Deze symptomen komen meestal voor omwille van onopzettelijke intravasculaire injectie, overdosis 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, zijn in verband gebracht met regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

Na epidurale toediening kan craniale verspreiding van lokaal anestheticum, vooral bij zwangere vrouwen, soms 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 epidurale dosis onopzettelijk intrathecaal 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 (zie ook rubriek 4.4). CZS-reacties zijn vergelijkbaar voor alle lokale 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 gekenmerkt door symptomen en tekens van toenemende ernst. Aanvankelijk worden symptomen zoals visuele of gehoorstoornissen, peri-orale gevoelloosheid, vertigo, lichthoofdigheid, prikkelend gevoel en paresthesie waargenomen. Dysartrie, spierstijfheid en spierkrampen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan. Deze symptomen 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 kunnen tijdens de convulsies snel optreden wegens de toegenomen spieractiviteit gepaard gaande met interferentie met de ademhaling. In ernstige gevallen kan apnoe optreden. De respiratoire en metabole acidose vergroot en breidt de toxische effecten van lokale anesthetica uit.

Het herstel is het gevolg van een redistributie van het lokale anestheticum 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 tekens van depressie van de geleiding en de contractiliteit.

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

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.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen, behalve de hypotensie die 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 en tekenen van toxiciteit kunnen daarom vertraagd zijn. (Zie rubriek 4.8).

Behandeling

Als er tekenen 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 een 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. Aan kinderen dient een dosis gegeven te worden die overeenstemt met de leeftijd en het gewicht.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Lokaal anestheticum van het amide-type
ATC-code: N01B B09

Ropivacaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type met lange werkingsduur. Ropivacaïne bezit zowel anesthesische als analgetische eigenschappen. Hoge doses veroorzaken een anesthesie van het chirurgische type terwijl lage doses een sensorisch blok veroorzaken, gepaard gaande met een beperkt en niet-progressief motorisch blok.

Het werkingsmechanisme is een omkeerbare reductie van de membraanpermeabiliteit 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 (b.v. adrenaline (epinephrine)).

Zie tabel 1 in de rubriek 'Dosering en wijze van toediening' voor meer details omtrent de latentieperiode en duur van de werking van NAROPIN.

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 beschikbare klinische ervaring met dit geneesmiddel 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 plasmaconcentraties van ropivacaïne zijn 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 van ongeveer 14 minuten en 4 uur bij volwassenen. De trage absorptie is de snelheidsbeperkende factor voor de eliminatie van ropivacaïne. Om die reden is de schijnbare eliminatie-halfwaardetijd langer na epidurale injectie dan na intraveneuze toediening. Ook bij kinderen ondergaat ropivacaïne een bifasische absorptie uit de caudale epidurale ruimte.

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 alfa1-zuur-glycoproteïne in het plasma met een vrije fractie van 6%.

Een toename van de totale plasmaconcentratie tijdens continue epidurale en interscalene infusie werd waargenomen, gerelateerd aan postoperatieve stijging van alfa1-zuur-glycoproteïne. Fluctuaties van

ongebonden concentraties, d.w.z. farmacologisch actief, zijn veel minder groot dan in de totale plasmaconcentratie.

Gezien ropivacaïne een intermediaire tot lage hepatische extractieratio vertoont, zou de eliminatiesnelheid afhankelijk moeten zijn van de ongebonden plasmaconcentratie. Een postoperatieve toename in alfa1 zuur-glycoproteïne (AAG) zal de ongebonden fractie doen afnemen door toegenomen proteïnebinding. Dit zal de totale klaring doen afnemen en resulteren in een toename van de totale plasmaconcentratie, zoals werd waargenomen in de studies bij kinderen en volwassenen. De klaring van ongebonden ropivacaïne blijft ongewijzigd, zoals aangetoond door de stabiele concentraties ongebonden fractie tijdens postoperatieve infusie. Het is de ongebonden plasmaconcentratie die gerelateerd is aan systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

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 86% van de dosis met de urine uitgescheiden, waarvan slechts ongeveer 1% in niet-gemetaboliseerde vorm. Het 3-hydroxyropivacaïne, de belangrijkste metaboliet, wordt voor ongeveer 37% hoofdzakelijk in geconjugeerde vorm in de urine uitgescheiden. Ook werd een urinaire eliminatie van 1-3% van 4-hydroxyropivacaïne, het N-dealkylmetaboliet (PPX) en het 4-hydroxy-dealkylderivaat waargenomen. In het plasma werden alleen waarneembare concentraties van het al dan niet geconjugeerde 3-hydroxy ropivacaïne aangetoond.

Een gelijkaardig metabolietenpatroon werd gezien bij kinderen ouder dan 1 jaar.

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 de 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 werd gekarakteriseerd in een PK analyse van een gepoolde populatie met gegevens bij 192 kinderen tussen 0 en 12 jaar. De klaring van ongebonden ropivacaïne en PPX en het distributievolume van ongebonden ropivacaïne hangen af van zowel het lichaamsgewicht en de leeftijd totdat de leverfunctie matuur is, waarna deze voornamelijk afhangen van het lichaamsgewicht. De klaring van ongebonden ropivacaïne blijkt volwaardig te zijn vanaf de leeftijd van 3 jaar, die van PPX vanaf de leeftijd van 1 jaar en het distributievolume van ongebonden ropivacaïne vanaf de leeftijd van 2 jaar. Het ongebonden PPX distributievolume hangt enkel af van het lichaamsgewicht. Gezien PPX een langer halfleven en een lagere klaring heeft, kan het zich opstapelen gedurende een epidurale infusie.

De klaring van ongebonden ropivacaïne (Cl_u) voor leeftijden boven 6 maand bereikte waarden binnen het interval van deze bij volwassenen. De waarden voor de totale ropivacaïneklaring (CL) aangegeven in tabel 5 zijn de waarden die niet zijn beïnvloed door de postoperatieve toename van AAG.

Tabel 5 Schattingen voor farmacokinetische parameters afgeleid uit de gepoolde pediatrische populatie PK 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 de WHO-gegevensbank

b Klaring ongebonden ropivacaïne

c Distributievolume ongebonden ropivacaïne

d Totale ropivacaïneklaring

e Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne

f Terminale halfwaardetijd van PPX

De gesimuleerde gemiddelde ongebonden maximale plasmaconcentratie (Cu_{max}) na een enkelvoudig caudaal blok had de neiging hoger te zijn bij pasgeborenen en de tijd tot Cu_{max} (t_{max}) nam af met toenemende leeftijd (Tabel 6). De gesimuleerde gemiddelde ongebonden plasmaconcentratie aan het eind van een 72 uur durende continue epidurale infusie aan de aanbevolen doseringssnelheid vertoonde eveneens hogere waarden bij pasgeborenen in vergelijking met zuigelingen en kinderen. Zie ook rubriek 4.4.

Tabel 6 Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen interval voor 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 maand	2,00	0,0375	1,50	0,02 – 0,09 (n=18)
6-12 maand	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

c Waargenomen en dosisgenormaliseerde ongebonden maximale plasmaconcentratie

Op 6 maanden, het breekpunt voor wijziging in de aanbevolen doseringssnelheid voor continue epiduraal infuus, heeft de klaring van ongebonden ropivacaïne 34% en ongebonden PPX 71% van de mature waarden bereikt. De systemische blootstelling is hoger bij pasgeborenen en ook lichtjes hoger bij zuigelingen tussen 1 en 6 maanden vergeleken met oudere kinderen, wat gerelateerd is aan de immaturiteit van de leverfunctie. Dit wordt echter deels gecompenseerd door de aanbevolen 50% lagere doseringssnelheid voor continue 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 populatieanalyse, tonen aan dat voor een enkelvoudig caudaal blok, de aanbevolen dosis met een factor 2,7 in de jongste groep en een factor 7,4 in de groep 1 tot 10 jarigen, moet worden vermenigvuldigd, opdat de bovenlimiet van het voorspelde 90% betrouwbaarheidsinterval de grenswaarde voor systemische toxiciteit zou bereiken. Overeenkomstige factoren voor continue epiduraal infuus bedragen respectievelijk 1,8 en 3,8.

Simulaties op de som van ongebonden plasmaconcentraties van ropivacaïne en PPX, gebaseerd op de farmacokinetische parameters en hun variantie in de populatieanalyse tonen 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). De bovenlimiet van de 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale ongebonden plasmaconcentratie is 0,074 mg/l, één vijfde van de toxiciteitsdrempel. Voor een continu perifeer blok (0,6 mg ropivacaïne/kg gedurende 72 u) voorafgegaan door een afzonderlijk 3 mg/kg perifeer zenuwblok is de mediane ongebonden piekconcentratie 0,053 mg/l. De bovenlimiet van de 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale ongebonden plasmaconcentratie is 0,088 mg/l, één vierde van de toxiciteitsdrempel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige dosis en bij herhaalde doses, toxiciteit voor de reproductie, 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 (b.v. symptomen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, waaronder stuipen en cardiotoxiciteit).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Waterstofchloride
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Verenigbaarheden met andere oplossingen dan degene die vermeld worden in rubriek 6.6 werden niet onderzocht. In alkalische oplossingen kan precipitatie optreden gezien ropivacaïne geringe oplosbaarheid vertoont bij een pH > 6,0.

6.3 Houdbaarheid

Ampul (Polyamp): 3 jaar.
Infuuszak (Polybag): 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening:

Vanuit microbiologisch standpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en omstandigheden voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De oplossing mag normaal niet langer dan 24 u bij 2-8°C bewaard worden.

Voor mengsels, zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Voor bewaring na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NAROPIN 2 mg/ml:

- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenzakken van 100 ml (Polybag) in steriele blisterverpakkingen van 5 zakken.
- Polypropyleenzakken van 200 ml (Polybag) in steriele blisterverpakkingen van 5 zakken.

NAROPIN 7,5 mg/ml:

- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.

NAROPIN 10 mg/ml:

- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 10 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in verpakkingen van 5 of 10 ampullen.
- Polypropyleenampullen van 20 ml (Polyamp) in steriele blisterverpakkingen van 5 of 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De polypropyleenampullen (Polyamp) zijn speciaal ontworpen om te passen met “Luer lock” en “Luer fit” spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

NAROPIN bevat geen bewaarmiddel en is bedoeld voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossingen moeten weggegooid worden.

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

NAROPIN, oplossing voor infusie in plastic infuuszakken (Polybag), is chemisch en fysisch verenigbaar met volgende geneesmiddelen:

Concentratie NAROPIN: 1-2 mg/ml	
Additief	Concentratie*
Fentanyl citraat	1,0 – 10,0 microgram/ml
Sufentanil citraat	0,4 – 4,0 microgram/ml
Morfine sulfaat	20,0 – 100,0 microgram/ml
Clonidine hydrochloride	5,0 – 50,0 microgram/ml

* De concentratiegebieden die in de tabel vermeld worden zijn breder dan degenen die gebruikt worden in de klinische praktijk. Epidurale infusies van NAROPIN/sufentanil citraat, NAROPIN/morfine sulfaat en NAROPIN/clonidine hydrochloride werden niet bestudeerd in klinische studies.

Het geneesmiddel dient voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. De oplossing dient alleen te worden gebruikt als ze helder is, nagenoeg vrij van deeltjes en als de container onbeschadigd is.

De mengsels zijn chemisch en fysisch stabiel gedurende 30 dagen bij 20-30°C. Vanuit microbiologisch standpunt, moeten de mengsels onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer ze niet onmiddellijk gebruikt worden, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de omstandigheden voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De oplossing mag normaal niet langer dan 24 u bij 2-8°C bewaard worden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa,
Hermeslaan 1H,
1831 Machelen

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NAROPIN 2 mg/ml (blistel), ampullen van 20 ml:	BE177231
NAROPIN 2 mg/ml (blistel), ampullen van 10 ml:	BE177213
NAROPIN 2 mg/ml, ampullen van 20 ml:	BE177222
NAROPIN 2 mg/ml, ampullen van 10 ml:	BE177204
NAROPIN 2 mg/ml, infuuszakken van 100 ml:	BE177247
NAROPIN 2 mg/ml, infuuszakken van 200 ml:	BE177256
NAROPIN 7,5 mg/ml (blistel), ampullen van 10 ml:	BE177274
NAROPIN 7,5 mg/ml (blistel), ampullen van 20 ml:	BE177344
NAROPIN 7,5 mg/ml, ampullen van 10 ml:	BE177265
NAROPIN 7,5 mg/ml, ampullen van 20 ml:	BE177335
NAROPIN 10 mg/ml (blistel), ampullen van 10 ml:	BE177362
NAROPIN 10 mg/ml (blistel), ampullen van 20 ml:	BE177387
NAROPIN 10 mg/ml, ampullen van 10 ml:	BE177353
NAROPIN 10 mg/ml, ampullen van 20 ml:	BE177371

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/08/1996.
B. 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.