

## **SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie  
Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml oplossing voor injectie  
Ropivacaïne HCl Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 2,12 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 2 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 21,2 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 20 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 42,3 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 40 mg ropivacaïnehydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 3,38 mg/ml natrium.

Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 7,94 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 7,5 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 79,4 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 75 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 158,7 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 150 mg ropivacaïnehydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 2,95 mg/ml natrium.

Ropivacaïne HCl Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 10,58 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat ropivacaïnehydrochloride monohydraat (overeenkomend met 10 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 105,8 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 100 mg ropivacaïnehydrochloride).

Elke ampul met 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïne in de vorm van 211,6 mg ropivacaïnehydrochloridemonohydraat (overeenkomend met 200 mg ropivacaïnehydrochloride).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 2,7 mg/ml natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing.

pH 3,5 – 6,0

Osmolariteit 270 – 320 mOsm/kg

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

**Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml en 10 mg/ml is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar voor chirurgische anesthesie:**

- Epidurale blokken voor chirurgie, inclusief keizersnede
- Uitgebreide zenuwblokken
- veldblokken (bijv. kleinere zenuwblokken en infiltratie)

**Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml is geïndiceerd voor de behandeling van acute pijn.**

Bij volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar voor:

- een continu epiduraal infuus of intermitterende bolustoediening tijdens postoperatieve pijn of pijn tijdens de bevalling
- veldblokken (bijv. kleinere zenuwblokken en infiltratie)
- continu blok van perifere zenuwen via een continue infusie of intermitterende bolusinjecties, bijv. voor de behandeling van postoperatieve pijn

Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 12 jaar voor (zowel per- als postoperatief):

- Eenmalige en continue blokkering van de perifere zenuwen

Bij pasgeborenen, baby's tot 1 jaar en kinderen tot en met 12 jaar (zowel per- als postoperatief):

- Caudaal epiduraal blok
- Continu epiduraal infuus

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

##### Dosering

##### Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar

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

##### **Tabel 1 Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar**

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml)	Dosis (mg)	Snelheid (minuten)	Duur (uren)
<b>CHIRURGISCHE ANESTHESIE</b>					
<b>Lumbale epidurale toediening</b>					
Chirurgie	7,5	15 - 25	113 - 188	10 - 20	3 - 5
	10,0	15 - 20	150 - 200	10 - 20	4 - 6
Keizersnede	5	15 - 20	113 - 150 <sup>(1)</sup>	10 - 20	3 - 5
<b>Thoracale epidurale toediening</b>					
Om een blok te verkrijgen voor postoperatieve pijnstilling	7,5	5 - 15 (afhankelijk van de toedieningsplek)	38 - 113	10 - 20	n.v.t. <sup>(2)</sup>
<b>Uitgebreide zenuwblokken (*)</b>					
(Plexus-brachialisblok)	7,5	30 - 40	225 - 300 <sup>(3)</sup>	10 - 25	6 - 10
<b>Veldblok</b>  (bijv. kleinere zenuwblok en infiltratie)	7,5	1 - 30	7,5 - 225	1 - 15	2 - 6
<b>BEHANDELING VAN ACUTE PIJN</b>					
<b>Lumbale epidurale toediening</b>					
Bolus	2,0	10 - 20	20 - 40	10 - 15	0,5 - 1,5
Intermitterende injecties (aanvulling) (bijv. de behandeling van pijn bij de bevalling)	2,0	10 - 15 (minimuminterval 30 minuten)	20 - 30		
Continu epiduraal infuus (bijv. bij bevallingspijn)	2,0	6 - 10 ml/uur	12 - 20 mg/uur	n.v.t. <sup>(2)</sup>	n.v.t. <sup>(2)</sup>
Behandeling van postoperatieve pijn	2,0	6 - 14 ml/uur	12 - 28 mg/uur	n.v.t. <sup>(2)</sup>	n.v.t. <sup>(2)</sup>
<b>Thoracale epidurale toediening</b>					
Continu infusie (behandeling van postoperatieve pijn)	2,0	6 - 14 ml/uur	12 - 28 mg/uur	n.v.t. <sup>(2)</sup>	n.v.t. <sup>(2)</sup>
<b>Veldblok</b>  (bijv. klein zenuwblok en infiltratie)	2,0	1 - 100	2 - 200	1 - 5	2 - 6
<b>Blok van een perifere zenuw</b>  (femoraal of					

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml)	Dosis (mg)	Snelheid (minuten)	Duur (uren)
interscalenus-blokkade)					
Continue infusie of intermitterende injecties  (bijv. behandeling van postoperatieve pijn)	2,0	5 - 10 ml/uur	10 - 20 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
De doses in de tabel zijn de doses die noodzakelijk worden geacht om een geslaagd blok te verkrijgen, en moeten worden beschouwd als richtlijn voor gebruik bij volwassenen. De snelheid en de werkingsduur kunnen per patiënt verschillen. De cijfers in de kolom 'Dosis' geven de verwachte gemiddelde vereiste doses weer. Standaardtekstboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die invloed hebben op specifieke bloktechnieken, en vereisten van de individuele patiënt.					
* Wat uitgebreide zenuwblokken betreft, kan alleen een doseringsaanbeveling worden gegeven voor een plexus-brachialisblok. Andere uitgebreide zenuwblokken kunnen een lagere dosis vereisen. Er is evenwel nog geen ervaring met specifieke doses voor andere blokken.					
(1) Er moet een oplopende dosering worden toegepast. De startdosis van ongeveer 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) moet in 3 – 5 minuten worden toegediend. Zo nodig kunnen twee extra doses, in het totaal een extra 50 mg, worden toegediend.					
(2) n.v.t. = niet van toepassing					
(3) De dosis voor een uitgebreid zenuwblok moet worden aangepast volgens de plaats van toediening en de toestand van de patiënt. Interscalene en supraclaviculaire plexus-brachialisblokken kunnen vaker ernstige bijwerkingen veroorzaken, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum (zie rubriek 4.4).					

Doorgaans vereist chirurgische anesthesie (bijvoorbeeld epidurale toediening) hogere concentraties en doseringen. De Ropivacaïne HCl Noridem 10 mg/ml oplossing wordt aanbevolen voor epidurale anesthesie waarbij een volledig motorisch blok essentieel is voor de operatie. Voor pijnstilling (bijvoorbeeld epidurale toediening voor de behandeling van acute pijn) worden de lagere concentraties en doseringen aanbevolen.

Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens injectie wordt aanbevolen om intravasculaire injectie te voorkomen. Indien er een grote dosis geïnjecteerd moet worden, wordt een testdosering van 3 – 5 ml lidocaïne met adrenaline (epinefrine) aanbevolen. Onopzettelijke intravasculaire injectie kan worden herkend aan een tijdelijke stijging van de hartfrequentie en een accidentele intrathecale injectie aan tekenen van spinaal blok.

Voor en tijdens het toedienen van de hoofddosis moet aspiratie worden uitgevoerd. De hoofddosis moet langzaam of met incrementele doses worden geïnjecteerd, met een snelheid van 25 – 50 mg/min, onder nauwgezette observatie van de lichaamsfuncties van de patiënt en met behoud van verbaal contact. Als er toxische symptomen optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet. Bij een epiduraal blok voor chirurgie werden eenmalige doses tot 250 mg ropivacaïne gebruikt en die werden goed verdragen.

Bij een plexus-brachialisblok werd een eenmalige dosis van 300 mg gebruikt bij een beperkt aantal patiënten en die dosis werd goed verdragen.

Als een langdurig blok wordt gerealiseerd via een continue epidurale infusie of via herhaalde bolustoediening, moet rekening worden gehouden met de risico's op bereiken van een toxische plasmaconcentratie of plaatselijke beschadiging van de zenuw. Cumulatieve doses tot 675 mg ropivacaïne voor chirurgie en postoperatieve pijnstilling toegediend in 24 uur en postoperatieve continue epidurale infusies met een snelheid tot 28 mg/uur gedurende 72 uur werden goed verdragen bij volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten werden hogere doses tot 800 mg/dag toegediend met vrij weinig bijwerkingen.

Voor de behandeling van postoperatieve pijn kan de volgende techniek worden aanbevolen: Indien niet preoperatief ingeleid, wordt een epiduraal blok met Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml geïnduceerd via een epidurale katheter. De pijnstilling wordt op peil gehouden met een infuus van Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie. Infuussnelheden van 6 – 14 ml (12 – 28 mg) per uur geven in de meeste gevallen van matige tot ernstige postoperatieve pijn een toereikende pijnstilling met slechts een licht en niet-progressief motorisch blok. De maximale duur van epiduraal blok is 3 dagen. Het pijnstillende effect moet echter nauwgezet worden gevolgd om de katheter te kunnen verwijderen zodra de pijnandoening het toelaat. Met die techniek is een significante vermindering van de behoefte aan opiaten waargenomen.

In klinische studies werd een epiduraal infuus van ropivacaïne 2 mg/ml alleen of gemengd met fentanyl 1-4 µg/ml gegeven voor de behandeling van postoperatieve pijn met een maximum van 72 uur. De combinatie van ropivacaïne en fentanyl gaf een betere pijnstilling, maar veroorzaakte opioïde bijwerkingen. De combinatie van ropivacaïne en fentanyl werd alleen onderzocht met ropivacaïne 2 mg/ml.

Bij het uitvoeren van een langdurig perifere-zenuwblok via een continu infuus of herhaalde injecties moet rekening worden gehouden met de risico's op het bereiken van een toxische plasmaconcentratie of lokale beschadiging van de zenuw. In klinische studies werden een femoralisblok met 300 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml en een interscalenusblok met 225 mg ropivacaïne 7,5 mg/ml uitgevoerd voor chirurgie. De pijnstilling werd op peil gehouden met ropivacaïne 2 mg/ml. Infuussnelheden of intermitterende injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur gaven een toereikende pijnstilling en werden goed verdragen.

Concentraties van meer dan 7,5 mg/ml ropivacaïne zijn niet gedocumenteerd bij keizersnede.

**Tabel 2 Epiduraal blok: Pediatriche patiënten in de leeftijd van 0 (pasgeborenen, zonder premature baby's) tot en met 12 jaar**

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
<b>ACUTE PIJN</b> (tijdens de operatie en postoperatief)	2,0	1	2
<b>Eenmalig caudaal epiduraal blok</b> Blok beneden T12 bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			

<b>Continu epiduraal infuus</b>			
Bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
0 tot 6 maanden		0,5 - 1 0,1 ml/kg/uur	1 - 2 0,2 ml/kg/uur
Bolusdosis <sup>a</sup>	2,0 2,0		
Infuusduur tot 72 uur		0,5 - 1 0,2 ml/kg/uur	1 - 2 0,4 ml/kg/uur
6 tot 12 maanden	2,0 2,0		
Bolusdosis <sup>a</sup>	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/uur	2 0,4 ml/kg/uur
Infuusduur tot 72 uur			
1 tot 12 jaar			
Bolusdosis <sup>b</sup>			
Infuusduur tot 72 uur			
De doses in de tabel moeten worden beschouwd als een richtlijn voor gebruik in de pediatrie. Er treden individuele variaties op. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosis noodzakelijk. Bij de dosis moet worden uitgegaan van het ideale lichaamsgewicht. De dosis voor een eenmalig caudaal epiduraal blok en voor een epidurale bolustoediening mag bij geen enkele patiënt de 25 ml overschrijden. Standaardtekstboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die invloed hebben op specifieke bloktechnieken en vereisten van de individuele patiënt.			
<sup>a</sup> De lagere doseringen worden aanbevolen voor een thoracaal epiduraal blok en de hogere doseringen worden aanbevolen voor een lumbaal of caudaal epiduraal blok.			
<sup>b</sup> Aanbevolen voor lumbale epidurale blokken Voor thoracale epidurale pijnstilling is het gangbaar om een lagere bolusdosis te hanteren.			

Het gebruik van Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 en 10 mg/ml oplossing voor injectie kan mogelijk systemische en centrale toxiciteit bij kinderen veroorzaken. Voor deze doelgroep is een lagere dosering (Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie) beter geschikt.

Het gebruik van ropivacaïne bij premature baby's is niet gedocumenteerd.

De veiligheid en werkzaamheid van Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml voor injectie voor een veldblok bij kinderen jonger tot 12 jaar is niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml voor injectie voor het blokkeren van perifere zenuwen bij kinderen jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml en 10 mg/ml voor injectie bij kinderen tot 12 jaar is niet vastgesteld.

**Tabel 3 Blokkeren van perifere zenuwen: Baby's van 1 jaar en kinderen tot 12 jaar**

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
<b>Behandeling van acute pijn</b>			

	Concentratie (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
(per- en postoperatief)	2,0	0,5 - 0,75	1,0 - 1,5
<b>Enmalige injecties voor het blokkeren van perifere zenuwen</b> (bijv. ilioinguinalis-zenuwblok, plexus-brachialisblok, fascia iliaca-blok)			
Meerdere blokkades	2,0	0,5 - 1,5	1,0 - 3,0
<b>Continu infuus voor het blokkeren van perifere zenuwen</b>	2,0	0,1 - 0,3 ml/kg/uur	0,2 - 0,6 ml/kg/uur
Infuusduur tot 72 uur			
<p>De doses in de tabel moeten worden beschouwd als een richtlijn voor gebruik in de pediatrie. Er treden individuele variaties op. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke verlaging van de dosis noodzakelijk.</p> <p>Bij de dosis moet worden uitgegaan van het ideale lichaamsgewicht. Standaardtekstboeken moeten worden geraadpleegd voor factoren die invloed hebben op specifieke bloktechnieken en vereisten van de individuele patiënt.</p>			

Enmalige injecties voor het blokkeren van perifere zenuwen (bijv. ilio-inguinalis-zenuwblok, plexus-brachialisblok, fascia iliaca-blok) mogen een dosis van 2,5-3,0 mg/kg niet overschrijden.

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

Zorgvuldige aspiratie voor en tijdens injectie wordt aanbevolen om intravasculaire injectie te voorkomen. Tijdens de injectie moeten de vitale lichaamsfuncties van de patiënt nauwkeurig worden geobserveerd. Als er toxische symptomen optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet. Een eenmalige caudale epidurale injectie met ropivacaïne 2mg/ml zorgt voor adequate postoperatieve pijnstilling onder T12 bij de meerderheid van patiënten, met een dosis van 2 mg/kg in een volume van 1 ml/kg. Het volume van de caudale epidurale injectie kan aangepast worden om een andere distributie van het sensorische blok te verkrijgen, zoals aanbevolen in standaard tekstboeken. Bij kinderen ouder dan 4 jaar zijn studies gedaan met doses tot 3 mg/kg van ropivacaïne 3 mg/ml. Deze concentratie kan echter leiden tot een hogere incidentie van motorisch blok.

Fractionering van de berekende dosis voor lokale anesthesie wordt aanbevolen, ongeacht de wijze van toediening.

### ***Bijzondere gevallen***

Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie

Vanwege vertraagde eliminatie moeten herhaalde doses mogelijk verlaagd worden. Normaliter is het niet nodig om de dosis voor patiënten met nierinsufficiëntie aan te passen als het gaat om een eenmalige dosis of een kortetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor perineuraal of epiduraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere lokale anesthetica van het amidetype.
- Er moet rekening worden gehouden met de algemene contra-indicaties voor epidurale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.
- Intraveneuze regionale anesthesie
- Verloskundige paracervicale anesthesie
- Hypovolemie

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

De verantwoordelijke arts moet de nodige voorzorgen nemen om intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2). De arts moet ervaren en vertrouwd zijn met de diagnose en de behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.9) zoals onopzettelijke subarachnoïdale injectie wat een hoog spinaalblok kan veroorzaken met apneu en hypotensie. Convulsies zijn opgetreden, meestal na een plexus-brachialisblok en epiduraal blok. Dat is waarschijnlijk het resultaat van hetzij een accidentele intravasculaire injectie hetzij een snelle absorptie vanuit de plaats van injectie.

Voorzichtigheid is geboden om injecties in ontstoken zones te voorkomen.

#### **Cardiovasculair**

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

Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van hartstilstand tijdens gebruik van ropivacaïnehydrochloride voor epidurale anesthesie of blokkade van een perifere zenuw, vooral na onopzettelijke intravasculaire toediening bij oudere patiënten en bij patiënten met concomiterend hartlijden. In sommige gevallen is de reanimatie moeilijk geweest. Bij optreden van een hartstilstand kunnen langdurige reanimatie-inspanningen vereist zijn om de mogelijkheid van een goede afloop te verhogen.

#### **Hoofd- en nekblok**

Sommige lokale anesthetische procedures zoals injecties in de hoofd- en de nekstreek kunnen gepaard gaan met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum. Injecties in ontstoken zones moeten worden voorkomen.

#### **Groot perifere-zenuwblok**

Een groot perifere-zenuwblok kan toediening van een groot volume van het lokale anestheticum in sterk gevasculariseerde zones impliceren, die vaak dicht bij grote bloedvaten liggen, waar er een hoger risico is op intravasculaire injectie en/of snelle systemische absorptie. Dat kan leiden tot hoge plasmaconcentraties.

#### **Overgevoeligheid**

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



### **Hypovolemie**

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

### **Patiënten in een slechte algemene gezondheidstoestand**

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

### **Patiënten met lever- en nierinsufficiëntie**

Ropivacaïne wordt in de lever gemetaboliseerd en daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.2). Acidose en een lagere plasma-eiwitconcentratie, die vaak worden gezien bij patiënten met chronisch nierfalen, kunnen het risico op systemische toxiciteit verhogen.

### **Acute porfyrie**

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

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

### **Chondrolyse**

Tijdens de postmarketingbewaking zijn gevallen van chondrolyse gerapporteerd bij patiënten die een postoperatief intra-articulair continu infuus van lokale anesthetica (waaronder ropivacaïne) kregen. De meeste gemelde gevallen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Een intra-articulaire continue infusie van ropivacaïne moet worden vermeden aangezien de werkzaamheid en de veiligheid niet zijn vastgesteld.

### **Hulpstoffen met bekend effect**

#### **Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie:**

Ampul van 10 ml: Dit geneesmiddel bevat 33,8 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 1,69% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 67,6 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 3,38% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

#### **Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml oplossing voor injectie:**

Ampul van 10 ml: Dit geneesmiddel bevat 29,5 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 1,48% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 58 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 2,95% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

#### **Ropivacaïne HCl Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie:**

Ampul van 10 ml: Dit geneesmiddel bevat 27,9 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 1,40% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 55,8 mg natrium per ampul, hetgeen overeenkomt met 2,79% van de maximale dagelijkse natrium-inname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

### **Langdurige toediening**

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

## **Pediatrie patiënten**

Bij pasgeborenen kan bijzondere aandacht vereist zijn omdat de metabole paden nog niet volgroeid zijn. De sterkere variaties van de plasmaconcentraties van ropivacaïne die in klinische studies bij pasgeborenen werden waargenomen, wijzen erop dat er een hoger risico op systemische toxiciteit zou kunnen zijn in die leeftijdsgroep, vooral tijdens een continu epiduraal infuus.

De doses die bij pasgeborenen worden aanbevolen, zijn gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Als ropivacaïne in die patiëntengroep wordt gebruikt, is een regelmatige monitoring op systemische toxiciteit (bijv. tekenen van CZS-toxiciteit, ecg, SpO<sub>2</sub>) en lokale neurotoxiciteit (bijv. langdurig herstel) vereist. De monitoring moet na beëindiging van het infuus worden voortgezet gezien de trage eliminatie bij pasgeborenen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

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

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Algemeen

Het profiel van bijwerkingen van ropivacaïne is vergelijkbaar met dat van andere langwerkende lokale anesthetica van het amidetype.

Bijwerkingen moeten worden onderscheiden van de fysiologische effecten van het zenuwblok zelf, bijv. een daling van de bloeddruk en bradycardie tijdens een spinaal/epiduraal blok.

**Tabel 4    Tabel van bijwerkingen**

De frequenties die in de tabel in rubriek 4.8 worden gebruikt zijn: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Psychische stoornissen	Soms	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms	Symptomen van CZS-toxiciteit (convulsies, gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, beroertes, zich licht in het hoofd voelen, circumorale paresthesie, verdoofde tong, hyperacusie, tinnitus, gezichtsstoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, tremor, hypoaesthesie)*.
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie, tachycardie
	Zelden	Hartstilstand, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie <sup>a</sup>
	Vaak	Hypertensie
	Soms	Syncope
	Soms	Dyspneu
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Soms	Braken <sup>b</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Temperatuurstijging, rigor, rugpijn
	Soms	Hypothermie
	Zelden	Allergische reacties (anafylactische reacties, angio-oedeem en urticaria)

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

<sup>b</sup>Braken is frequenter bij kinderen ( $> 1/10$ ).

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

### **Klassegebonden bijwerkingen:**

#### Neurologische complicaties

Neuropathie en disfunctie van het ruggenmerg (bijv. arteria spinalis anterior-syndroom,

arachnoïditis, dwarslaesie met weinig spasme), die in zeldzame gevallen kunnen resulteren in permanente sequelae, zijn in verband gebracht met regionale anesthesie, ongeacht het gebruikte lokale anestheticum.

#### Totaal spinaalblok

Een totaal spinaalblok kan optreden bij onopzettelijke intrathecale toediening van een epidurale dosis.

#### Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties betreffen vooral het centrale zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die kunnen optreden als gevolg van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, een overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie vanuit sterk gevasculariseerde gebieden (zie ook rubriek 4.4). Alle lokale anesthetica van het amidetype kunnen CZS-reacties veroorzaken, maar cardiale reacties hangen kwantitatief en kwalitatief meer af van het geneesmiddel in kwestie.

#### Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel

Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel is een gegradeerde respons met symptomen en tekenen van toenemende ernst. Er werden initiële symptomen gezien zoals gezichts- en gehoorstoornissen, perioraal verdoofd gevoel, duizeligheid, zich licht in het hoofd voelen, tintelingen en paresthesie. Dysartrie, spierrigiditeit en spiertrekkingen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan. Die tekenen mogen niet worden verward met een neurotisch gedrag. Dat kan worden gevolgd door bewustzijnsverlies en veralgemeende tonisch-clonische convulsies, die enkele seconden tot meerdere minuten kunnen duren. Tijdens convulsies treden snel hypoxie en hypercapnie op als gevolg van de verhoogde spieractiviteit en de interferentie met de ademhaling. In ernstige gevallen kan zelfs apneu optreden. De respiratoire en de metabole acidose nemen toe en verergeren de toxische effecten van lokale anesthetica.

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

#### Cardiovasculaire toxiciteit

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

Bij kinderen zijn vroege tekenen van toxiciteit van het lokale anestheticum soms moeilijk te detecteren aangezien ze niet in staat zijn om ze verbaal uit te drukken (zie ook rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Gezondheidsprofessionals wordt gevraagd om vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

### Behandeling

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

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

Bij optreden van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een geschikte behandeling met intraveneus vocht, vasopressoren en/of inotrope farmaca worden overwogen. Bij kinderen moeten doses worden gegeven die overeenstemmen met hun leeftijd en gewicht.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Snelheid en duur van de lokale anesthetische werking hangen af van de plaats waar het middel wordt toegediend. De werkingsduur wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor (bijv. adrenaline (epinefrine)). Zie tabel 1 voor de details.

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

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

krachtig is en minder lang aanhoudt dan dat van ropivacaïne.

De plasmaconcentratie van ropivacaïne hangt af van de dosis, de wijze van toediening en de doorbloeding van de plaats van injectie. De farmacokinetiek van ropivacaïne is lineair en de C<sub>max</sub> is evenredig aan de dosis.

Ropivacaïne vertoont een volledige absorptie uit de epidurale ruimte. De halfwaardetijden van de langzame en snelle fase van het bifasische proces liggen bij volwassenen tussen 14 minuten en 4 uur. De trage absorptie is de snelheidsbeperkende factor bij de eliminatie van ropivacaïne. Dat verklaart waarom de ogenschijnlijke eliminatiehalfwaardetijd langer is na epidurale dan na intraveneuze toediening. Ropivacaïne vertoont een bifasische absorptie uit de caudale epidurale ruimte, ook bij kinderen.

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

Tijdens een continu epiduraal infuus en een interscalenus infuus werd een stijging van de totale plasmaconcentraties waargenomen als gevolg van de postoperatieve stijging van  $\alpha$ 1-zure glycoproteïne.

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

Ropivacaïne heeft een intermediaire tot lage hepatische extractieverhouding. De eliminatiesnelheid hangt derhalve af van de concentratie ongebonden plasma. Een postoperatieve stijging van  $\alpha$ 1-zure glycoproteïne zal de ongebonden fractie verlagen door een hogere eiwitbinding, waardoor de totale klaring zal dalen met een stijging van de totale plasmaconcentraties als gevolg, zoals werd gezien in studies bij kinderen en volwassenen. De klaring van ongebonden ropivacaïne verandert niet zoals blijkt uit de stabiele concentraties van ongebonden ropivacaïne tijdens een postoperatief infuus. Het is de ongebonden plasmaconcentratie die verantwoordelijk is voor de systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

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

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

Een soortgelijk patroon van metabolieten werd teruggevonden bij kinderen ouder dan één jaar.

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

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

#### Pediatrische patiënten

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

De klaring van ongebonden ropivacaïne ( $CL_u$ ) boven de leeftijd van 6 maanden ligt binnen de waarden die worden gemeten bij volwassenen. De waarden van de totale klaring van ropivacaïne (CL) die worden getoond in tabel 5, zijn de waarden die niet worden beïnvloed door de postoperatieve stijging van  $\alpha$ 1-zure glycoproteïne.

**Tabel 5 Ramingen van de farmacokinetische parameters afgeleid van een populatiefarmacokinetische analyse van de samengevoegde gegevens van kinderen**

Leeftijd Groep	LG <sup>a</sup> kg	Clu <sup>b</sup> (l/uur/kg)	Vu <sup>c</sup> (l/kg)	CL <sup>d</sup> (l/uur/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup> (uur)	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup> (uur)
Pasgeborenen	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 maand	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 maanden	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 jaar	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 jaar	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 jaar	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Mediaan lichaamsgewicht voor de respectievelijke leeftijd uit de database van de WHO

<sup>b</sup> Klaring van ongebonden ropivacaïne

<sup>c</sup> Distributievolume van ongebonden ropivacaïne

<sup>d</sup> Totale klaring van ropivacaïne

<sup>e</sup> Terminale halfwaardetijd van ropivacaïne

<sup>f</sup> Terminale halfwaardetijd van PPX

De gesimuleerde gemiddelde maximale plasmaconcentratie van niet-gebonden ropivacaïne ( $Cu_{max}$ ) na een eenmalig caudaal blok was hoger bij pasgeborenen en de tijd nodig om de  $Cu_{max}$  te bereiken ( $t_{max}$ ) daalde naarmate de leeftijd toenam (tabel 6). De gesimuleerde gemiddelde plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne op het einde van een continue epidurale infusie van 72 uur in de aanbevolen dosering waren ook hoger bij pasgeborenen dan bij zuigelingen en kinderen (zie ook rubriek 4.4).

**Tabel 6 Gesimuleerd gemiddelde en waargenomen spreiding van niet-gebonden  $Cu_{max}$  na een eenmalig caudaal blok**

Leeftijdsgroep	Dosis (mg/kg)	$Cu_{max}$ <sup>a</sup> (mg/l)	t <sub>max</sub> (uur)	$Cu_{max}$ (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)

<sup>a</sup> Maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

<sup>b</sup> Tijd tot bereiken van de maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

<sup>c</sup> Waargenomen en voor de dosis gecorrigeerde maximale plasmaconcentratie van ongebonden ropivacaïne

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

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

Simulaties van de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX gebaseerd op de FK-parameters en hun variantie bij de populatieanalyse wijzen erop dat voor kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 jaar die een 3 mg/kg eenmalig perifeer ilio-inguinalis-zenuwblok krijgen toegediend, de mediane piekconcentratie na 0,8 uur 0,0347 mg/l is. Dit komt overeen met een tiende van de toxiciteitsdrempelwaarde (0,34 mg/l). De bovenste 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale concentratie ongebonden plasma is 0,074 mg/l. Dit komt overeen met een vijfde van de toxiciteitsdrempelwaarde. Evenzo voor een continu perifeer blok (0,6 mg ropivacaïne/kg voor 72 uur) voorafgegaan door een 3 mg/kg eenmalig perifere zenuwblok. De mediane ongebonden piekconcentratie is 0,053 mg/l. De bovenste 90% betrouwbaarheidsinterval voor de maximale concentratie ongebonden plasma is 0,088 mg/l. Dit komt overeen met een kwart van de toxiciteitsdrempelwaarde.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride  
natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)  
zoutzuur (3,6%) (voor aanpassing van de pH)  
water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid



Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. In alkalische oplossingen kan bezinksel optreden aangezien ropivacaïne slecht oplosbaar is bij  $\text{pH} > 6$ .

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

#### Houdbaarheid na eerste opening:

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

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

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

#### Houdbaarheid na vermenging:

Stabiliteit, zowel chemisch als in gebruik, is aangetoond voor 96 uur bij 20 °C – 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moeten mengsels onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer het middel niet meteen wordt gebruikt zijn de bewaartijden en -omstandigheden voor het product dat in gebruik genomen is de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaliter de 24 uur bij 2 °C – 8 °C niet overschrijden, tenzij de vermenging plaatsvond onder beheerste en goedgekeurde omstandigheden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen ampullen in steriele verpakking

Verpakkingsgrootten:

5, 50, 50 (5 x 2 x 5 [multipack]) ampullen in een steriele blisterverpakking met 10 ml of 20 ml oplossing voor injectie

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De oplossing voor injectie in ampullen is chemisch en fysisch compatibel met de volgende geneesmiddelen:

Ropivacaïne-concentratie: 1,5 tot 2 mg/ml	
Additief	Concentratie
Fentanylcitraat	3,0 mg/l
Diamorfine-HCl	25 mg/l
Ropivacaïne-concentratie: 2 mg/l	
Additief	Concentratie
Sufentanilcitraat	0,5 - 1 mg/l

De oplossing voor injectie is alleen bedoeld voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

Ropivacaïne HCl Noridem 2 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 123782  
Ropivacaïne HCl Noridem 7,5 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 123784  
Ropivacaïne HCl Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie: RVG 123785

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**