
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**Naropin 2-7,5-10 mg/ml, oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale toediening
ropivacaïnehydrochloride****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Naropin® 2 mg/ml, oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale toediening.
Naropin® 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale toediening.
Naropin® 10 mg/ml, oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale toediening.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Naropin® 2 mg/ml:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 2 mg ropivacaïnehydrochloride.

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met respectievelijk 20 en 40 mg ropivacaïnehydrochloride.

1 infuuszak van 100 of 200 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met respectievelijk 200 en 400 mg ropivacaïnehydrochloride.

Naropin® 7,5 mg/ml:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 7,5 mg ropivacaïnehydrochloride.

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met respectievelijk 75 en 150 mg ropivacaïnehydrochloride.

Naropin® 10 mg/ml:

1 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met 10 mg ropivacaïnehydrochloride.

1 ampul van 10 of 20 ml oplossing voor injectie bevat ropivacaïnehydrochloride-monohydraat overeenkomend met respectievelijk 100 en 200 mg ropivacaïnehydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale toediening (10-20 ml).
Oplossing voor injectie voor perineurale en epidurale infusie (100 en 200 ml).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Naropin wordt toegepast bij:

- Chirurgische anesthesie:
 - epidurale blokkades bij chirurgische ingrepen, waaronder sectio caesarea;
 - grote zenuwblokkades;
 - perifere zenuwblokkades;
- Acute pijnbehandeling, door:
 - continu epidurale infusie, intermitterende of bolus toediening, tijdens de bevalling of bij postoperatieve pijn;
 - perifere zenuwblokkades;
 - continue perifere zenuwblokkade via een continu infuus of intermitterende bolus injectie.

tie, bijvoorbeeld voor postoperatieve pijnbestrijding.

3. Acute pijnbehandeling bij kinderen:
(per- en postoperatief)

- caudale epidurale blokkade bij neonaten, zuigelingen en kinderen tot en met 12 jaar
- continue epidurale infusie bij neonaten, zuigelingen en kinderen tot en met 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen en kinderen van 12 jaar:

De navolgende tabel is een leidraad voor dosering bij de gebruikelijke blokkades. De laagst mogelijke dosering vereist voor een effectieve blokkade moet worden gebruikt. De ervaring van de specialist en zijn kennis van de lichamelijke conditie van de patiënt zijn van belang voor bepaling van de uiteindelijk toe te dienen dosis.

Tabel 1 Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

	Conc.	Volume	Dosering	Aanvang blokkade	Duur blokkade
	mg/ml	ml	mg	minuten	uur
CHIRURGISCHE INGREPEN					
Lumbale epidurale toediening					
Chirurgische ingrepen	7,5 10,0	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Sectio caesarea	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Thoracale epidurale toediening					
Het zetten van een blok t.b.v. postoperatieve pijnbestrijding	7,5	5-15 (afhankelijk van het niveau van de injectie)	38- 113	10-20	n.v.t. ²⁾
Grote zenuw blokkaden^{*)}					
brachiaal plexusblok	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Perifere zenuwblokkade					
(bijv. kleine zenuwblokkades en infiltraties)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
ACUTE PIJNBEHANDELING					
Lumbale epidurale toediening					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Intermitterende injecties ('top up') (bijv. tijdens bevalling)	2,0	10-15 (minimum interval 30 min.)	20-30		
Continu infuus, bijv. - tijdens bevalling,	2,0	6-10	12-20	n.v.t.	n.v.t.

- postoperatieve pijnbehandeling	2,0	ml/uur 6-14 ml/uur	mg/uur 12-28 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
Thoracale epidurale toediening					
Continu infuus (postoperatieve pijnbehandeling)	2,0	6-14 ml/uur	12-28 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
Perifere zenuwblokkade					
(bijv. kleine zenuwblokkaden en infiltraties) Perifere zenuwblokkade (femoraal of interscalenus blok)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Continu infuus of intermitterende injecties (bijv. postoperatieve pijnbestrijding)	2,0	5-10 ml/uur	10-20 mg/uur	n.v.t.	n.v.t.
De bovenvermelde doseringen zijn in het algemeen nodig voor een effectieve blokkade en dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij volwassenen. Individuele variaties in aanvang en duur van het blok treden op. De getallen in de kolom 'Dosering' geven de verwachte benodigde doseringsrange weer. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, voor zowel het gebruik van andere lokaal anesthesische technieken, als de vereisten voor de individuele patiënt.					
*)Voor grote zenuwblokkaden kan alleen voor een brachiaal plexusblok een doseringsadvies worden gegeven. Voor andere grote zenuwblokkaden zijn mogelijk lagere doseringen vereist; <u>momenteel is er echter geen ervaring met specifieke doseringsadviezen voor andere blokken.</u>					
1) De dosering dient stapsgewijs te worden verhoogd, waarbij de aanvangsdosering ongeveer 100 mg bedraagt (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml), te geven in 3-5 minuten. Zo nodig kunnen twee aanvullende giften van in totaal 50 mg worden gegeven.					
2) n.v.t. = niet van toepassing					
3)De dosering voor een grote zenuwblokkade dient te worden aangepast aan de toedieningsplaats en de conditie van de patiënt. Interscalene en supraclaviculaire brachiaal plexusblokkade kan in verband gebracht worden met een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen, ongeacht het gebruikte anestheticum (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').					

In het algemeen is voor anesthesie ten behoeve van chirurgische ingrepen (bijv. bij epidurale toediening) het gebruik van hogere concentraties en hoeveelheden noodzakelijk. De Naropin 10 mg/ml sterkte wordt aanbevolen voor die gevallen van epidurale anesthesie waarbij een volledig motorisch blok noodzakelijk is voor de ingreep. Voor het verkrijgen van analgesie daarentegen (bijv. epidurale toediening voor acute pijnbehandeling) worden de lagere concentraties en hoeveelheden aanbevolen.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen. Een testdosis van 3-5 ml lidocaïne met adrenaline (epinefrine) (Xylocaine® 2% Adrenaline (epinefrine) 1:200.000) wordt aangeraden als een grote dosis Naropin moet worden toegediend. Een ongewilde intravasculaire injectie is dan snel herkenbaar aan de tijdelijke toename van de hartfrequentie, en in geval van een ongewilde intrathecale injectie door signalen van een spinaal blok.

Er dient zowel vóór als tijdens de toediening van de hoofddosis te worden geaspireerd. De

hoofddosis dient langzaam of in kleine doses met een snelheid van 25-50 mg/min te worden toegediend. Tegelijkertijd dienen de vitale functies van de patiënt nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en moet met de patiënt een mondeling contact worden onderhouden. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Enkelvoudige doseringen tot 250 mg ropivacaïne voor chirurgische ingrepen onder epidurale anesthesie werden goed verdragen.

Bij een beperkt aantal patiënten is een enkelvoudige dosis van 300 mg gebruikt voor een brachiaal plexusblok; deze dosering werd goed verdragen.

Als een langdurige blokkade door continue epidurale infusie of herhaalde toediening van bolusinjecties gewenst is, moet er rekening worden gehouden met het risico van het bereiken van toxische plasmaspiegels, of het veroorzaken van lokale zenuwbeschadigingen. Cumulatieve doses tot 675 mg ropivacaïne, voor chirurgische ingrepen en postoperatieve analgesie, verdeeld over 24 uur, evenals een postoperatief continue epiduraal infuus tot 28 mg/uur gedurende 72 uur, werden goed verdragen door volwassenen. Bij een beperkt aantal patiënten zijn hogere doses tot 800 mg/dag toegediend met relatief weinig bijwerkingen.

Voor postoperatieve pijnbehandeling kan de volgende techniek worden aanbevolen: zet een epiduraal blok met Naropin 7.5 mg/ml met behulp van een epidurale catheter (tenzij deze catheter preoperatief al is ingebracht). De analgesie wordt onderhouden met een infusie van Naropin 2 mg/ml. Een infusiesnelheid van 6-14 ml (12-28 mg) per uur geeft een effectieve analgesie met slechts een licht en niet-progressief motorisch blok bij de meeste patiënten met matige tot ernstige postoperatieve pijn. De maximale duur voor een epiduraal blok is 3 dagen; het analgetisch effect dient echter nauwgezet te worden gevolgd, zodat de catheter kan worden verwijderd zodra de pijnsensatie dit toelaat. Met deze techniek is een significante vermindering in de behoefte aan opioïden waargenomen.

Een epidurale infusie van Naropin 2 mg/ml alleen of gemengd met fentanyl 1-4 µg/ml is in klinisch onderzoek gebruikt voor postoperatieve pijnbehandeling tot hooguit 72 uur. De combinatie Naropin en fentanyl gaf een betere verlichting van de pijn, maar veroorzaakte wel opiaat gerelateerde bijwerkingen. De combinatie van Naropin en fentanyl is alleen onderzocht voor Naropin 2 mg/ml.

Als langdurige perifere zenuwblokkade wordt toegepast door hetzij continue infusie hetzij door middel van herhaalde injecties, dient men bedacht te zijn op het risico van toxische plasmaspiegels of het optreden van lokale zenuwbeschadiging. In klinisch onderzoek werd voorafgaand aan een chirurgische ingreep femoraal blokkade ingezet met respectievelijk 300 mg Naropin 7,5 mg/ml en een interscalenus blok met 225 mg Naropin 7,5 mg/ml respectievelijk. Vervolgens werd analgesie onderhouden met Naropin 2 mg/ml. Adequate analgesie werd verkregen met infusiesnelheden of herhaalde injecties van 10-20 mg per uur gedurende 48 uur en werden goed verdragen.

Het gebruik van hogere concentraties dan 7,5 mg/ml Naropin bij sectio caesarea is niet onderzocht.

Tabel 2 Kinderen van 0 tot en met 12 jaar:

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosering mg/kg
ACUTE PIJNBEHANDELING (per- en postoperatief)			
Caudale epidurale toediening (enkelvoudige injectie) Blokken beneden T12 bij kinderen met een maximaal lichaamsgewicht van 25 kg.	2,0	1	2
Continu epiduraal infuus Bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 25 kg			
<i>0 tot en met 6 maanden</i>			
Bolus dosis ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,1 ml/kg/uur	0,2 mg/kg/uur
<i>6 tot 12 maanden</i>			
Bolus dosis ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/uur	0,4 mg/kg/uur
<i>1 tot 12 jaar</i>			
Bolus dosis ^b	2,0	1	2
Infusie tot 72 uur	2,0	0,2 ml/kg/uur	0,4 mg/kg/uur
De bovenvermelde doseringen dienen te worden beschouwd als adviesdoseringen bij kinderen. Individuele variaties treden op. Bij ‘zware’ kinderen is een geleidelijke afname van de dosering vaak nodig en deze dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. Het volume voor enkelvoudige caudale epidurale blokkade en het volume voor epidurale bolus doseringen dienen 25 ml per patiënt niet te overschrijden. De gebruikelijke naslagwerken dienen te worden geraadpleegd, voor zowel het gebruik van andere lokaal anesthesische technieken, als de vereisten voor de individuele patiënt.			
a Het wordt aanbevolen om voor thoracale epidurale blokkades lage doseringen van het doseringsinterval toe te passen en voor lumbale of caudale epidurale blokkade hoge doseringen			
b Aanbevolen voor lumbale epidurale blokkades. Het is goed gebruik de bolus dosis voor thoracale epidurale analgesie te verlagen.			

Wijze van toediening

Voorafgaand aan- en gedurende de injectie wordt zorgvuldig aspireren aanbevolen om een ongewilde intravasculaire injectie te voorkomen. Gedurende de injectie dienen de vitale functies van de patiënt nauwlettend te worden gevolgd. Indien toxische verschijnselen optreden dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Een enkelvoudige caudale epidurale toediening van ropivacaïne 2 mg/ml (gegeven als een dosering van 2 mg/kg met een volume van 1 ml/kg) geeft bij de meeste patiënten voldoende postoperatieve analgesie beneden T12. Zoals aanbevolen in de gebruikelijke naslagwerken, kan het volume van de caudale epidurale toediening worden aangepast om verschillende verdelingen van het sensorisch blok te verkrijgen.

Bij kinderen vanaf 4 jaar zijn doseringen tot 3 mg/kg met ropivacaïne 3 mg/ml onderzocht. Echter bij deze concentratie kwam een hogere incidentie van een motorisch blok voor.

Ongeacht de manier van toedienen wordt het verdelen van de berekende dosis lokaal-anestheticum aanbevolen.

Het gebruik van ropivacaïne bij premature kinderen is niet gedocumenteerd.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor lokaal anesthetica van het amidetype.
- Met algemene contra-indicaties - onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum - voor epidurale anesthesie, dient rekening te worden gehouden.
- Intraveneuze regionale anesthesie.
- Paracervicale anesthesie bij obstetrische ingrepen.
- Hypovolemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesie dient altijd te worden uitgevoerd in voldoende uitgeruste en bemande ruimtes. Medicatie en andere benodigdheden, noodzakelijk voor bewaking en reanimatie, dienen onder handbereik te zijn.

Patiënten bij wie een groot blok gezet moet worden, dienen in optimale conditie te zijn. Voorafgaand aan de toediening van het lokaal anestheticum dient een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

Uitvoerende artsen dienen de nodige voorzorgen te nemen om intravasculaire injectie te vermijden (zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van gebruik') en zij dienen vertrouwd te zijn met te gebruiken techniek. Ook dienen zij op de hoogte te zijn van diagnostiek en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit en andere complicaties (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen' en 4.9 'Overdosering') die zich bij gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen zoals een ongewilde subarachnoïdale injectie die een hoog spinaal blok kan veroorzaken met apnoe en hypotensie. Na een brachiaal plexusblok en een epiduraal blok komen convulsies het meeste voor; naar alle waarschijnlijkheid ligt de oorzaak hiervan bij, òf een ongewilde intravasculaire injectie, òf een snelle absorptie vanaf de plaats van injectie.

Voorzichtigheid is geboden ter voorkoming van injecties in ontstoken gebieden.

Cardiovasculair

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

Er zijn zeldzame gevallen bekend van hartstilstand bij gebruik van Naropin voor epidurale anesthesie of perifere zenuwblokkade, met name na onbedoelde intravasculaire toediening aan oudere patiënten en aan patiënten met een hartaandoening. In enkele gevallen is reanimatie moeilijk geweest. Indien hartstilstand optreedt, kan langdurige reanimatie vereist zijn om de mogelijkheid van succesvol effect te verhogen.

Hoofd en nek blokkades

Onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum kunnen sommige lokaal anesthetische technieken, zoals injecties in het hoofd/hals gebied, aanleiding geven tot een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen.

Grote perifere zenuwblokkades

Er bestaat een verhoogd risico op intravasculaire injectie en/of snelle systemische absorptie als voor een grote perifere zenuwblokkade toediening van een groot volume van het lokaal anestheticum benodigd is in sterk doorbloed gebied, vaak dichtbij grote aderen, hetgeen kan leiden tot hoge plasmaspiegels.

Overgevoeligheid

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokaal anesthetica van het amidetype.

Hypovolemie

Patiënten met hypovolemie ten gevolge van welke reden dan ook kunnen plotseling een ernstige hypotensie ontwikkelen tijdens epidurale anesthesie, onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum.

Patiënten in een algemene slechte conditie

Patiënten die in een slechte algemene conditie zijn als gevolg van hun leeftijd of andere compromitterende factoren, zoals een partieel of totaal AV-blok, leverziekte in een vergevorderd stadium, of een ernstige nierfunctiestoornis, vereisen bijzondere aandacht; regionale anesthesie is echter vaak geïndiceerd bij deze patiënten.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen

Ropivacaïne wordt in de lever gemetaboliseerd en dient derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met ernstige leverziekten; vanwege de vertraagde eliminatie zouden de herhaalde doseringen mogelijk moeten worden verlaagd.

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is het doorgaans niet nodig de dosering aan te passen voor een enkele dosis of een korte behandeling. De acidose en verlaagde plasma-eiwitconcentratie die vaak voorkomen bij patiënten met chronisch nierfalen kunnen het risico van systemische toxiciteit verhogen.

Acute Porfyrie

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

Hulpstoffen met erkende werking/effect

Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,7 mg natrium per ml. Hier dient rekening mee te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

Langdurige toediening

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

Pediatrische patiënten

Neonaten vereisen speciale aandacht aangezien de metabolisering onvoldoende volgroeid is. De grote variaties in de ropivacaïne-plasmaconcentraties die bij neonaten werden waargenomen in klinisch onderzoek suggereren dat er een verhoogde kans is op systemische toxiciteit bij deze leeftijdsgroep. Dit is met name het geval bij continue epidurale infusie. De aanbevolen doseringen bij neonaten zijn gebaseerd op beperkte klinische gegevens. Bij toepassing van ropivacaïne in deze patiëntengroep, is regelmatige controle op systemische toxiciteit (bijv. tekenen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, ECG, SpO₂) en lokale neurotoxiciteit (bijv. langdurig herstel) vereist en dient te worden voortgezet nadat de infusie is gestopt, vanwege de

trage eliminatie bij neonaten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Naropin dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten waarbij andere lokaal anesthetica worden toegepast of aan wie medicatie wordt verstrekt waarvan de chemische structuur verwant is aan lokaal anesthetica van het amidetype - zoals bepaalde antiarrhythmica, zoals lidocaïne en mexiletine - omdat de toxische effecten additief zijn. Gelijktijdig gebruik van Naropin met algemene anesthetica of met opioïden kan tot potentiëring van elkaars (bij)werkingen leiden.

Er zijn geen specifieke interactiestudies met ropivacaïne en klasse-III anti-arrhythmica (zoals amiodaron) uitgevoerd, maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

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

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgezien van het obstetrisch gebruik van ropivacaïne bij zwangerschap, zijn er over het gebruik van ropivacaïne in de zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

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

Hierover zijn geen gegevens bekend. Afhankelijk van de dosis kunnen lokaal anesthetica echter een geringe invloed hebben op de mentale functies en het coördinatievermogen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en alertheid kunnen worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

Het bijwerkingenprofiel van Naropin komt overeen met dat van andere langwerkende lokaal anesthetica van het amidetype.

Bijwerkingen dienen onderscheiden te worden van de fysiologische effecten van een

zenuwblokkade zelf, zoals bijv. een bloeddrukdaling en bradycardie tijdens spinale/epidurale anesthesie.

Tabel 3 Bijwerkingentabel

De bijwerkingen worden weergegeven met de frequentie van voorkomen, de meest voorkomende bijwerkingen worden het eerst genoemd. Tevens zijn de bijwerkingen gegroepeerd per orgaanklasse.

Zeer vaak (> 1/10)	Bloedvataandoeningen: Maagdarmstelselaandoeningen:	hypotensie ^a misselijkheid
Vaak: (> 1/100)	Zenuwstelselaandoeningen: Hartaandoeningen: Bloedvataandoeningen: Maagdarmstelselaandoeningen: Nier- en urinewegaandoeningen: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	paresthesie, duizeligheid, hoofdpijn bradycardie, tachycardie hypertensie braken ^b urineretentie temperatuurstijging, stijfheid, rugpijn
Soms (> 1/1.000)	Psychische stoornissen: Zenuwstelselaandoeningen: Bloedvataandoeningen: Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	angst Verschijnselen van CZS- toxiciteit (convulsies, Grand mal convulsies, toevallen, licht gevoel in het hoofd, paraesthesieën rond de mond, doof gevoel van de tong, hyperacusis, tinnitus, gezichtsveld stoornissen, dysartrie, spiertrekkingen, symop *, hypo-esthesie dyspnoe hypothermie
Zelden (> 1/10.000)	Hartaandoeningen: Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	hartstilstand, hartaritmieën allergische reacties (anafylactische reacties, angioneurotisch oedeem en urticaria)

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

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

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

Klasse-gerelateerde bijwerkingen

Neurologische complicaties

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

blijvende stoornissen.

Volledige spinale anesthesie

Volledige spinale anesthesie kan optreden als een epidurale dosis per ongeluk intrathecaal wordt toegediend.

Acute systemische toxiciteit

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

Centraal zenuwstelsel

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

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

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit duidt op een ernstigere situatie dan hierboven beschreven. Hypotensie, bradycardie, aritmieën en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van het lokaal anestheticum. Intraveneuze infusie van ropivacaïne gaf bij vrijwilligers tekenen van verminderde geleiding en contractiliteit.

In het algemeen worden verschijnselen van cardiovasculaire toxiciteit voorafgegaan door verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, tenzij de patiënt een algehele anesthesie ondergaat of zwaar is gesedeerd met middelen als benzodiazepinen of barbituraten.

Bij kinderen kunnen de eerste signalen van lokaal anesthesische toxiciteit moeilijk te ontdekken zijn, omdat kinderen niet in staat zijn deze verbaal te uiten. Zie ook rubriek 4.4.

Behandeling van acute systemische toxiciteit

Zie rubriek 4.9 'Overdosering'.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ongewilde intravasculaire injecties van lokaal anesthetica kunnen ogenblikkelijk (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische effecten veroorzaken. In geval van overdosering zullen, afhankelijk van de injectieplaats, de piek-plasmaconcentraties pas één tot twee uur na toediening worden bereikt; symptomen van toxiciteit zullen derhalve vertraagd optreden. (Zie rubriek 4.8 Bijwerkingen: 'Acute systemische toxiciteit', 'Centraal zenuwstelsel' en 'Cardiovasculaire toxiciteit').

Behandeling

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

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

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) dient toereikende behandeling met vloeistoffen voor injectie, vasopressoren en of inotrope middelen dient overwogen te worden. De dosering bij kinderen moet in overeenstemming zijn met hun leeftijd en gewicht.

In geval van een hartstilstand kan langdurige reanimatie nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anesthetica, lokaal, amides

ATC code: N01B B09.

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

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

De meest kenmerkende eigenschap van ropivacaïne is de lange werkingsduur. Aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking zijn afhankelijk van de plaats van toediening en dosering, maar worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van een vasoconstrictor als adrenaline (epinefrine).

Voor wat betreft het intreden van de werking van Naropin en de werkingsduur bij de diverse toepassingen: zie tabel 1 in de rubriek 'Dosering en wijze van toediening'.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Ook bij kinderen wordt ropivacaïne bi-fasisch vanuit de caudaal epidurale ruimte geabsorbeerd. Ropivacaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van ca. 440 ml/min, een renale klaring van 1 ml/min, een verdelingsvolume bij steady state van 47 l, een terminale eliminatie-halfwaardetijd van 1,8 uur na i.v. toediening. Ropivacaïne heeft een intermediaire hepatische extractieratio van ca. 0,4. Ropivacaïne wordt in plasma voornamelijk gebonden aan de α_1 -zuur glycoproteïne; de vrije ongebonden fractie is ca. 6%.

Als gevolg van een postoperatieve verhoging van α_1 -zuur glycoproteïne is een toename van de totale plasmaconcentraties waargenomen bij continue epidurale en interscalene infusie.

De variaties in de concentratie van de vrije ongebonden, farmacologisch actieve fractie zijn aanzienlijk geringer dan de variaties in de totale plasmaconcentratie.

Vanwege de matige tot lage hepatische extractie ratio, is de eliminatiesnelheid van ropivacaïne afhankelijk van de ongebonden plasmaconcentratie. Zoals werd waargenomen in studies met kinderen en volwassenen, zal een postoperatieve toename van het AAG de ongebonden fractie verlagen als gevolg van toegenomen eiwitbinding, waardoor de totale klaring afneemt en de totale plasmaconcentraties stijgt. De klaring van de ongebonden ropivacaïne fractie blijft onveranderd zoals wordt geïllustreerd door de stabiele ongebonden concentraties tijdens postoperatieve infusie. Het is de ongebonden plasmaconcentratie die gerelateerd is aan de systemische farmacodynamische effecten en toxiciteit.

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

Metabolisatie van ropivacaïne geschiedt voornamelijk door aromatische hydroxylatie. Na intraveneuze toediening wordt 86% van de dosis in de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer 1% onveranderd. Van de belangrijkste metaboliet, 3-hydroxy-ropivacaïne, wordt ca. 37%, voornamelijk geconjugeerd, in de urine uitgescheiden. De uitscheiding in de urine van 4-hydroxy-ropivacaïne, de N-gedealkyleerde- (PPX) en de 4-hydroxy gedealkyleerde metaboliet is 1-3%. Geconjugeerd en ongeconjugeerd 3-hydroxy-ropivacaïne is in nauwelijks meer meetbare concentraties aantoonbaar in het plasma.

Een overeenkomstig patroon van metabolieten is bij kinderen ouder dan 1 jaar aangetoond.

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

Pediatric

De farmacokinetische kenmerken van ropivacaïne werden verkregen uit een verzameling van PK analyses van 192 kinderen tussen 0 en 12 jaar. De ongebonden ropivacaïne fractie, de PPX-klaring en het verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne zijn van zowel lichaamsgewicht als leeftijd tot een volwassen leverfunctie. Daarna zijn deze voornamelijk afhankelijk van het lichaamsgewicht. Bij de leeftijd van 3 jaar lijkt de klaring van ongebonden ropivacaïne de volwassenheid te hebben bereikt, dat van de PPX bij een leeftijd van 1 jaar en het verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne bij een leeftijd van 2 jaar. Het verdelingsvolume van PPX is alleen afhankelijk van het lichaamsgewicht. Vanwege de langere halfwaardetijd en een lagere klaring, kan PPX tijdens epidurale infusie accumuleren.

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

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

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

^a Gemiddeld lichaamsgewicht voor de respectievelijke leeftijd uit de WHO databank

^b Klaring van ongebonden ropivacaïne

^c Verdelingsvolume van ongebonden ropivacaïne

^d Totale ropivacaïneklaring

^e ropivacaïne-eliminatiehalfwaardetijd

^f PPX-eliminatiehalfwaardetijd

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

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

Leeftijdsgroep	Dosis (mg/kg)	Cu_{max} ^a (mg/l)	T_{max} ^b (u)	Cu_{max} ^c (mg/l)
0 – 1 maand	2,00	0,0582	2,00	0,05 – 0,08 (n=5)
1 – 6 maanden	2,00	0,0375	1,50	0,02 – 0,09 (n=18)
6 – 12 maanden	2,00	0,0283	1,00	0,01 – 0,05 (n=9)
1 – 10 jaar	2,00	0,0221	0,50	0,01 – 0,05 (n=60)

^a maximale plasmaconcentratie ongebonden fractie

^b tijd tot maximale plasmaconcentratie ongebonden fractie

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

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

Gebaseerd op de farmacokinetische parameters en hun variantie in de populatie-analyse indiceren simulaties op de som van de plasmaconcentraties van ongebonden ropivacaïne en PPX dat voor een enkel caudaal blok de aanbevolen dosering in de jongste groep met een factor 2,7 verhoogd moet worden en in de groep van 1 tot 10 jarigen met een factor 7,4 om de bovenwaarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval van de drempelwaarde van de systemische toxiciteit te kunnen voorspellen. Overeenkomstige factoren voor continue epidurale infusie zijn respectievelijk 1,8 en 3,8.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur
Natriumhydroxyde
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De verenigbaarheid met andere oplossingen dan die genoemd in sectie 6.6 zijn niet onderzocht. Alkaliseren van de oplossing voor injectie kan leiden tot een neerslag daar ropivacaïne boven pH 6.0 slecht oplosbaar is.

6.3 Houdbaarheid

In ampul (Polyamp®) van:

- Naropin 2 mg/ml : 3 jaar.
- Naropin 7,5 mg/ml : 3 jaar.
- Naropin 10 mg/ml : 3 jaar.

In infuuszak (Polybag®) van:

- Naropin 2 mg/ml : 2 jaar.

Houdbaarheid na openen:

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartermijnen en bewaarcondities voorafgaande aan de toediening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dient doorgaans niet langer te zijn dan 24 uur bij 2-8 °C.

Voor mengbaarheid, zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet invriezen.

Voor bewaring na openen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Naropin 2 mg/ml:

- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml in steriele stripverpakking;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml in steriele stripverpakking.
- 5 polypropyleen zakken (Polybag®) in steriele stripverpakking à 100 ml;
- 5 polypropyleen zakken (Polybag®) in steriele stripverpakking à 200 ml.

Naropin 7,5 mg/ml:

- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml in steriele stripverpakking;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml in steriele stripverpakking.

Naropin 10 mg/ml:

- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 10 ml in steriele stripverpakking;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml;
- 5 en 10 polypropyleen ampullen (Polyamp®) à 20 ml in steriele stripverpakking.

De polypropyleen ampullen (Polyamp®) zijn speciaal ontworpen voor het zogeheten ‘Luer lock’ en ‘Luer fit’ systeem.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De producten zijn vrij van conserveermiddel en derhalve voor éénmalig gebruik. Een restant oplossing uit een eenmaal geopende primaire verpakking moet worden vernietigd.

De verpakkingen mogen niet opnieuw worden geautoclaveerd. Wanneer een primaire verpakking met een steriele buitenkant nodig is dient een primaire verpakking in steriele stripverpakking te worden gebruikt.

Naropin, oplossing voor injectie voor infusie in infuuszak (Polybag) is chemisch en fysisch verenigbaar met de navolgende geneesmiddelen:

Naropin concentratie: 1-2 mg/ml	
Toevoeging	Concentratie*
Fentanyl citraat	1,0 – 10,0 microgram/ml
Sufentanyl citraat	0,4 - 4,0 microgram/ml
Morphine sulfaat	20,0 – 100,0 microgram/ml
Clonidine hydrochloride	5,0 - 50,0 microgram/ml

* De vermelde concentratiebereiken zijn breder dan die, die worden gebruikt in de klinische praktijk. Epidurale infusies met Naropin/sufentanil citraat, Naropin/morfine sulfaat en

Naropin/clonidine hydrochloride zijn niet in klinische studies beoordeeld.

De mengsels zijn gedurende 30 dagen bij 20-30 °C chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de mengsels onmiddellijk na bereiding te worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en de condities voor gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C zijn.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca BV
Postbus 599
2700 AN ZOETERMEER
tel.: 079-3632222

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

Naropin is in het register ingeschreven onder RVG 18437 (Naropin 2 mg/ml), RVG 18440 (Naropin 7,5 mg/ml) en RVG 18441 (Naropin 10 mg/ml).

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

Datum van eerste inschrijving: 3 oktober 1995
Datum van laatste herziening: 15 september 2005

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 februari 2009