

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacain-HCl B. Braun 7,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Ropivacainhydrochlorid (als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat).

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 75 mg Ropivacainhydrochlorid als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat.

1 Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält 150 mg Ropivacainhydrochlorid als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

2,9 mg/ml Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4–6 und einer Osmolalität von 270–320 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Das Arzneimittel ist bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren angezeigt für:

Chirurgische Anästhesie:

- Epiduralblockaden für operative Eingriffe einschließlich Kaiserschnitt
- Plexusblockaden
- Leitungs- und Infiltrationsanästhesie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacainhydrochlorid soll nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die in der Regionalanästhesie erfahren sind.

Im Allgemeinen müssen bei der chirurgischen Anästhesie (z. B. bei epiduraler Verabreichung) höhere Konzentrationen und Dosen verabreicht werden. Für eine Epiduralanästhesie, bei der eine vollständige motorische Blockade für den chirurgischen Eingriff notwendig ist, wird eine Konzentration von 10 mg/ml Ropivacainhydrochlorid empfohlen. Für eine Analgesie (z. B. bei epiduraler Verabreichung zur akuten Schmerzbehandlung) werden niedrigere Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die folgende Tabelle dient als Dosisrichtlinie für die gebräuchlicheren Blockaden bei einem durchschnittlichen Erwachsenen. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen betreffen, sollte die Standardliteratur konsultiert werden. Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die eine wirksame Blockade hervorruft. Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrung des Arztes sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

Siehe Tabelle oben

	Konzentration von Ropivacainhydrochlorid	Volumen	Dosis von Ropivacainhydrochlorid	Beginn	Dauer
	mg/ml	ml	mg	Minuten	Stunden
CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE					
Lumbale Epiduralanalgesie					
Chirurgie	7,5 10,0	15–25 15–20	113–188 150–200	10–20 10–20	3–5 4–6
Kaiserschnitt	7,5	15–20	113–150 ¹⁾	10–20	3–5
Thorakale Epiduralanalgesie					
Zur Einleitung einer Blockade für die postoperative Schmerzbehandlung	7,5	5–15 (je nach Höhe der Injektion)	38–113	10–20	n/a ²⁾
Plexusblockaden*					
Plexus-brachialis-Blockaden	7,5	30–40	225–300 ³⁾	10–25	6–10
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6
(1) Eine Anfangsdosis von etwa 100 mg (13 ml – 14 ml) Ropivacainhydrochlorid sollte über 3–5 Minuten verabreicht werden. Bei Bedarf können zwei weitere Dosen, insgesamt zusätzlich 50 mg, verabreicht werden. (2) n/a = nicht zutreffend (3) Eine Dosisempfehlung kann nur für Plexus-brachialis-Blockaden gegeben werden. Für andere Plexusblockaden sind unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich. * Die Dosis für eine Plexusblockade muss je nach Verabreichungsstelle und Zustand des Patienten angepasst werden. Bei interskalären und supraklavikulären Plexus-brachialis-Blockaden treten unter Umständen unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auf, siehe Abschnitt 4.4.					

Bei einer Epiduralblockade für die Chirurgie wurden Einzeldosen von bis zu 250 mg Ropivacainhydrochlorid verwendet, die gut vertragen wurden.

Die Verwendung von Konzentrationen über 7,5 mg/ml Ropivacainhydrochlorid für einen Kaiserschnitt wurde nicht dokumentiert.

Nach Verabreichung von 40 ml Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml für eine Plexus-brachialis-Blockade erreicht die maximale Plasmakonzentration von Ropivacain bei einigen Patienten einen Spiegel, der eine leichte ZNS-Toxizität hervorruft. Dosen über 400 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml (300 mg Ropivacain) werden deshalb nicht empfohlen.

Bei längeren Blockaden, die als kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusinjektion erfolgen, muss an das Risiko gedacht werden, dass eine toxische Plasmakonzentration erreicht oder eine lokale Nervenschädigung induziert werden könnte. Kumulative Dosen bis zu 675 mg Ropivacainhydrochlorid, die intraoperativ und zur postoperativen Analgesie über 24 Stunden verabreicht wurden, wurden bei Erwachsenen gut vertragen, ebenfalls kontinuierliche epidurale Infusionen mit Infusionsraten bis zu 28 mg/Stunde Ropivacainhydrochlorid für 72 Stunden. Bei einigen Patienten, die höhere Dosen bis zu 800 mg/Tag erhielten, traten nur relativ wenige Nebenwirkungen auf.

Die Höchstdauer einer Epiduralblockade beträgt 3 Tage.

Kombination mit Opioiden

In klinischen Studien wurde eine epidurale Infusion von 2 mg/ml Ropivacainhydrochlorid gemischt mit 1–4 µg/ml Fentanyl bis zu 72 Stunden lang zur postoperativen Analgesie verabreicht. Die Kombination Ropivacain plus Fentanyl führte zu einer stärkeren Schmerzlinderung, rief jedoch opioidtypische Nebenwirkungen hervor. Die Kombination Ropivacain plus Fentanyl wurde nur mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Verwendung von Ropivacain 7,5 mg/ml und 10 mg/ml kann bei Kindern mit systemischen und zentralen toxischen Ereignissen in Verbindung stehen. Niedrigere Stärken (2 mg/ml, 5 mg/ml) sind für die Verabreichung an diese Population besser geeignet.

Art der Anwendung

Zur perineuralen und epiduralen Anwendung.

Zur Vermeidung einer intravaskulären Injektion wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Soll eine große Dosis injiziert werden, wird eine Testdosis Lidocain mit Adrenalin (Epinephrin) empfohlen. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion ist an einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz und eine versehentliche intrathekale Injektion an Anzeichen einer Spinalblockade zu erkennen.

Ropivacainhydrochlorid soll langsam oder in steigenden Dosen mit einer Geschwindigkeit von 25–50 mg/min injiziert werden, wobei die Vitalfunktionen des Patienten engmaschig zu überwachen sind und dauernder verbaler Kontakt zu halten ist. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abzubrechen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ropivacain, andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Die allgemeinen Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Regionalanästhesie, einschließlich neuroaxialer Anästhesie, sind zu berücksichtigen
- Intravenöse Regionalanästhesie (Bier-Block)
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten stets in adäquat ausgestatteten Einrichtungen und durch entsprechendes Fachpersonal erfolgen. Die für die Überwachung und eine notfallmäßige Wiederbelebung notwendige Ausrüstung und Arzneimittel müssen sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen größere Blockaden vorgenommen werden, sollten in optimalem Zustand sein und vor Beginn der Blockade einen intravenösen Zugang erhalten.

Der verantwortliche Arzt sollte die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine intravasculäre Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Er sollte ausreichend ausgebildet und vertraut sein mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischen toxischen Wirkungen und anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) wie einer versehentlichen subarachnoidalen Injektion, die zu einer hohen Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie führen kann. Krampfanfälle traten meist nach einer Plexus-brachialis-Blockade und nach einer Epiduralblockade auf. Dies ist wahrscheinlich entweder Folge einer versehentlichen intravasculären Injektion oder einer schnellen Resorption von der Injektionsstelle.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, Injektionen in entzündete Bereiche zu vermeiden.

Kardiovaskuläres Risiko

Mit Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) behandelte Patienten sollten engmaschig überwacht und eine EKG-Überwachung in Erwägung gezogen werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können. In seltenen Fällen wurde während der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid zur Epiduralanästhesie oder peripheren Nervenblockade über einen Herzstillstand berichtet, insbesondere nach versehentlicher intravasculärer Verabreichung an ältere Patienten und Patienten mit begleitender Herzerkrankung. In einigen Fällen war die Wiederbelebung schwierig. Sollte ein Herzstillstand eintreten, können längere Wiederbelebungsmaßnahmen

erforderlich sein, um die Erfolgschancen zu erhöhen.

Blockaden in der Kopf- und Nackenregion

Bei bestimmten lokalanästhetischen Verfahren, wie z.B. Injektionen in der Kopf- und Nackenregion, können unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.

Große periphere Nervenblockaden

Bei großen peripheren Nervenblockaden wird unter Umständen ein großes Volumen des Lokalanästhetikums in stark vaskularisierte Bereiche verabreicht, oft in der Nähe großer Gefäße, wo ein erhöhtes Risiko einer intravasculären Injektion und/oder schnellen systemischen Resorption besteht, was zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Hypovolämie

Bei Patienten mit einer Hypovolämie gleich welcher Ursache kann es während der Epiduralanästhesie unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu einer plötzlichen und schweren Hypotonie kommen.

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder anderen Risikofaktoren wie partiellem oder vollständigem Herzblock, fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, auch wenn bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie häufig angezeigt ist.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden; wiederholte Dosen müssen unter Umständen aufgrund einer verzögerten Elimination reduziert werden. Normalerweise muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Gabe einer Einmaldosis oder einer Kurzzeitbehandlung nicht geändert werden. Eine Azidose und eine reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig sind, können das Risiko systemischer toxischer Wirkungen erhöhen.

Akute Porphyrrie

Ropivacain ist möglicherweise porphyrinogen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrrie nur verordnet werden, wenn keine sicherere Alternative verfügbar ist. Bei empfindlichen Patienten sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, entsprechend der Standardliteratur und/oder nach Konsultation von Experten auf diesem Krankheitsgebiet.

Chondrolyse

Aus der Anwendungsbeobachtung liegen Berichte über Chondrolyse bei Patienten vor, die eine postoperative intraartikuläre kontinuierliche Infusion von Lokalanästhetika erhalten haben. In der Mehrzahl der gemeldeten Fälle betraf die Chondrolyse das Schultergelenk. Die intraartikuläre kontinuierliche Infusion ist kein zugelassenes

Anwendungsgebiet für Ropivacain-HCl B. Braun. Da die Wirksamkeit und Sicherheit nicht erwiesen sind, ist eine intraartikuläre kontinuierliche Infusion mit Ropivacain-HCl B. Braun zu vermeiden.

Längere Anwendung

Eine längere Anwendung von Ropivacain sollte bei Patienten vermieden werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 2,9 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 7,5 mg/ml und 10 mg/ml bei Kindern bis einschließlich 12 Jahren sind nicht erwiesen.

Bei Neugeborenen ist wegen der Unreife der Stoffwechselwege besondere Aufmerksamkeit geboten. Die in klinischen Studien bei Neugeborenen beobachteten größeren Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacain lassen vermuten, dass in dieser Altersgruppe ein erhöhtes Risiko systemischer toxischer Wirkungen bestehen könnte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Substanzen mit struktureller Ähnlichkeit mit Lokalanästhetika vom Amidtyp – z.B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin – erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-)Wirkungen verstärken. Spezielle Wechselwirkungsstudien mit Ropivacainhydrochlorid und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, jedoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 ist an der Bildung von 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt, dem Hauptmetaboliten. *In vivo* war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und starken CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin behandelt werden, sollte eine längere Anwendung von Ropivacainhydrochlorid vermieden werden, da sie Wechselwirkungen mit Ropivacainhydrochlorid eingehen können (siehe Abschnitt 4.4).

In vivo war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ketoconazol, einem selektiven und starken CYP3A4-Inhibitor, um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzym hat jedoch wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

In vitro ist Ropivacain ein kompetitiver Inhibitor von CYP2D6, es hemmt dieses Isoenzym in klinisch erreichten Plasmakonzentrationen jedoch offenbar nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Abgesehen von der epiduralen Anwendung in der Geburtshilfe liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ropivacain in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Ropivacain in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Je nach Dosis können Lokalanästhetika einen geringen Einfluss auf mentale Fähigkeiten und die Koordination haben, selbst wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorliegt, und sie können die motorische Beweglichkeit und das Reaktionsvermögen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacainhydrochlorid ist ähnlich wie das anderer lang wirkender Lokalanästhetika vom Amidtyp.

Die Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst, z. B. einer Hypotonie und Bradykardie während einer Spinal-/Epiduralblockade, unterschieden werden.

Der Prozentsatz der Patienten, bei denen Nebenwirkungen zu erwarten sind, ist je nach Art der Verabreichung von Ropivacainhydrochlorid unterschiedlich. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacainhydrochlorid treten gewöhnlich wegen zu hoher Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravaskulärer Injektion auf.

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen – Übelkeit und Hypotonie – sind während einer Anästhesie und Operationen generell sehr häufig, so dass es nicht möglich ist, die durch die klinische Situation verursachten Reaktionen von den durch das Arzneimittel oder die Art der Blockade hervorgerufenen zu unterscheiden.

Tabelle der Nebenwirkungen

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Selten</i> Allergische Reaktionen (Urtikaria, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i> Angstgefühl
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Häufig</i> Parästhesie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen <i>Gelegentlich</i> Symptome einer ZNS-Toxizität (Krämpfe, Grand-mal-Anfälle, epileptische Anfälle, Benommenheit, periorale Parästhesie, Taubheitsgefühl an der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Muskelzuckungen, Dysarthrie, Tremor, Hypästhesie)* <i>Nicht bekannt</i> Dyskinesie
<i>Herzerkrankungen</i>	<i>Häufig</i> Bradykardie, Tachykardie <i>Selten</i> Herzstillstand, Arrhythmien
<i>Gefäßerkrankungen</i>	<i>Sehr häufig</i> Hypotonie <i>Häufig</i> Hypotonie (bei Kindern), Hypertonie <i>Gelegentlich</i> Synkope
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Gelegentlich</i> Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Sehr häufig</i> Übelkeit, Erbrechen (bei Kindern) <i>Häufig</i> Erbrechen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<i>Häufig</i> Rückenschmerzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	<i>Häufig</i> Harnretention
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<i>Häufig</i> Temperaturerhöhung, Schüttelfrost <i>Gelegentlich</i> Hypothermie

* Diese Symptome treten gewöhnlich aufgrund einer versehentlichen intravaskulären Injektion, einer Überdosierung oder schnellen Resorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Siehe Tabelle oben

Klassenbezogene Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Eine Neuropathie und Rückenmarksfunktionsstörungen (z. B. anteriores Spinalarteriensyndrom, Arachnoiditis, Cauda-equina-Syndrom), die in seltenen Fällen bleibende Folgeschäden haben können, wurden unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit einer Regionalanästhesie in Verbindung gebracht.

Totale Spinalblockade

Eine totale Spinalblockade kann auftreten, wenn eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern sind aller Erwartung

nach die gleichen wie bei Erwachsenen, außer für Hypotonie, die weniger oft bei Kindern auftritt (< 1 von 10), und Erbrechen, das öfter bei Kindern auftritt (> 1 von 10).

Bei Kindern können frühe Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem Lokalanästhetikum schwer zu erkennen sein, da sie möglicherweise nicht in der Lage sind, diese verbal auszudrücken (siehe auch Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome*Akute systemische Toxizität*

Systemische toxische Reaktionen betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System. Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen des Lokalanästhetikums verursacht, die aufgrund einer (versehentlichen) intravaskulären Injektion, einer Überdosierung oder einer außergewöhnlich schnellen Resorption aus stark vaskularisierten Gebieten auftreten können (siehe Abschnitt 4.4). Die ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika vom Amidtyp ähnlich, während die kardialen Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom jeweiligen Arzneimittel abhängen.

Versehentliche intravaskuläre Injektionen von Lokalanästhetika können zu sofortigen (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten auftretenden) systemischen toxischen Reaktionen führen. Im Fall einer Überdosierung werden die Maximalkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsstelle möglicherweise erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht, so dass die Zeichen einer Toxizität unter Umständen verzögert sind.

Frühzeichen einer Toxizität von Lokalanästhetika können schwer zu erkennen sein, wenn die Blockade während einer Allgemeinanästhesie erfolgt.

Zentrales Nervensystem

Die toxischen Wirkungen am zentralen Nervensystem treten abgestuft mit Symptomen und Zeichen von zunehmendem Schweregrad auf. Zuerst sind Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel, Kribbeln und Parästhesien erkennbar. Eine Dysarthrie, Muskelsteifheit und Tremor sind schwerwiegender und können dem Auftreten generalisierter Krämpfe vorangehen. Diese Zeichen dürfen nicht mit einer zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung verwechselt werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische (Grand-mal-) Anfälle auftreten, die wenige Sekunden bis mehrere Minuten dauern können. Bei Krämpfen treten wegen der erhöhten Muskelaktivität und der Beeinträchtigung der Atmung schnell eine Hypoxie und Hyperkapnie auf. In schweren Fällen kann es sogar zu einer Apnoe kommen. Die respiratorische und metabolische Azidose verstärkt sich und verlängert die Dauer der toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Zur Erholung kommt es nach Rückverteilung des Lokalanästhetikums aus dem zentralen Nervensystem und seiner anschließenden Metabolisierung und Ausscheidung. Sofern nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden, kann die Erholung schnell erfolgen.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die kardiovaskuläre Toxizität stellt eine ernstere Situation dar. Infolge hoher systemischer Konzentrationen von Lokalanästhetika können eine Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar ein Herzstill-

stand auftreten. Bei gesunden Probanden führte die intravenöse Infusion von Ropivacain zu einer Abnahme der kardialen Erregungsleitung und Kontraktilität.

Kardiovaskulären toxischen Wirkungen gehen im Allgemeinen Zeichen einer Toxizität des zentralen Nervensystems voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten stark sediert.

Behandlung

Die Ausrüstung und Arzneimittel für die Überwachung und notfallmäßige Wiederbelebung müssen bereit stehen. Falls Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, ist die Injektion des Lokalanästhetikums sofort abbrechen und ZNS-Symptome (Krämpfe, ZNS-Depression) müssen umgehend mit einer geeigneten Atemunterstützung sowie der Verabreichung von Antikonvulsiva behandelt werden.

Bei einem Kreislaufstillstand ist sofort eine kardiopulmonale Wiederbelebung einzuleiten. Eine optimale Sauerstoffversorgung/Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung einer Azidose sind von entscheidender Bedeutung.

Falls eine kardiovaskuläre Depression auftritt (Hypotonie, Bradykardie), sollte eine geeignete Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, Vasopressoren und/oder inotropen Substanzen erwogen werden.

Sollte ein Herzstillstand auftreten, können unter Umständen längere Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich sein, um einen Erfolg zu erzielen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika; Lokalanästhetika; Amide

ATC-Code: N01BB09

Ropivacainhydrochlorid ist ein lang wirkendes Lokalanästhetikum vom Amidtyp, das sowohl anästhetische als auch analgetische Wirkungen besitzt. In hohen Dosen führt Ropivacainhydrochlorid zu einer für chirurgische Eingriffe geeigneten Anästhesie, während es in niedrigeren Dosen eine sensorische Blockade mit begrenzter und nicht progredienter motorischer Blockade hervorruft.

Der Mechanismus ist eine reversible Abnahme der Membranpermeabilität der Nervenfasern für Natriumionen. Infolgedessen ist die Depolarisationsgeschwindigkeit verringert und die Erregungsschwelle erhöht, was zu einer lokalen Blockade von Nervenimpulsen führt.

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacainhydrochlorid ist seine lange Wirkungsdauer. Eintritt und Dauer der lokalanästhetischen Wirksamkeit hängen von der Verabreichungsstelle und der Dosis ab, werden jedoch nicht durch die Anwesenheit eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin (Epinephrin)) beeinflusst. Einzelheiten zu Beginn und Dauer der Wirkung von Ropivacainhydrochlorid siehe Abschnitt 4.2.

Gesunde Probanden, die intravenöse Infusionen erhielten, vertrugen Ropivacainhydrochlorid in niedriger Dosierung gut und zeigten bei der maximal verträglichen Dosis die erwarteten ZNS-Symptome. Die klinischen Erfahrungen mit diesem Arzneimittel belegen seine gute therapeutische Breite, wenn es adäquat in den empfohlenen Dosierungen angewendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ropivacain hat ein chirales Zentrum und steht als reines S-(-)-Enantiomer zur Verfügung. Es ist gut fettlöslich. Alle Metaboliten haben eine lokalanästhetische Wirkung, jedoch von erheblich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.

Resorption

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, vom Verabreichungsweg und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Bei i. v. Verabreichung weist Ropivacain eine lineare Pharmakokinetik auf und die C_{max} ist bis zu einer Dosis von 80 mg dosisproportional.

Ropivacain zeigt eine vollständige und biphasische Resorption aus dem Epiduralraum; die Halbwertszeiten der beiden Phasen betragen bei Erwachsenen etwa 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor bei der Elimination von Ropivacain; dies erklärt, warum die apparente Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Gabe.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalenärer Infusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg von α_1 -saurem Glykoprotein zusammenhängt.

Die Schwankungen der Konzentration der ungebundenen, d. h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren weit geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.

Da Ropivacain ein intermediäres bis niedriges hepatisches Extraktionsverhältnis hat, ist zu erwarten, dass seine Eliminationsrate von der Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion abhängt. Ein postoperativer Anstieg von AAG verringert die ungebundene Fraktion infolge einer verstärkten Proteinbindung, wodurch die Gesamtclearance abnimmt und ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen resultiert, wie in Untersuchungen bei Erwachsenen und Kindern festgestellt wurde. Die Clearance der ungebundenen Fraktion von Ropivacain bleibt unverändert, wie dies die stabilen Konzentrationen der ungebundenen Fraktion während einer postoperativen Infusion zeigen. Die systemischen pharmakodynamischen Wirkungen und die Toxizität hängen mit der Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion zusammen.

Verteilung

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady-state von 47 Litern und eine terminale Halbwertszeit von

Schätzwerte der aus der gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse bei Kindern abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter

Altersgruppe	KG ^a kg	Clu ^b (l/h/kg)	Vu ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	t _{1/2} ^e (h)	t _{1/2-PPX} ^f (h)
Neugeborene	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 Monat	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 Monate	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 Jahr	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 Jahre	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 Jahre	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Medianes Körpergewicht für das betreffende Alter aus der WHO-Datenbank^b Clearance von ungebundenem Ropivacain^c Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain^d Gesamtklearance von Ropivacain^e terminale Halbwertszeit von Ropivacain^f terminale Halbwertszeit von PPX

1,8 Stunden nach i. v. Verabreichung. Ropivacain hat ein intermediäres hepatisches Extraktionsverhältnis von etwa 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α_1 -saures Glykoprotein (AAG) gebunden mit einer ungebundenen Fraktion von etwa 6 %.

Ropivacain passiert die Plazentaschranke leicht und es stellt sich schnell ein Gleichgewicht im Hinblick auf die Konzentration der ungebundenen Fraktion ein. Der Grad der Plasmaproteinbindung ist beim Fetus geringer als bei der Mutter, was zu niedrigeren Gesamtplasmakonzentrationen beim Fetus als bei der Mutter führt.

Biotransformation und Elimination

Ropivacain wird extensiv metabolisiert, überwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Nach intravenöser Verabreichung werden insgesamt 86 % der Dosis im Urin ausgeschieden, von denen nur etwa 1 % die unveränderte Substanz ausmacht. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, das zu etwa 37 % im Urin ausgeschieden wird, vor allem in konjugierter Form. Die Urinausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten Metaboliten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten macht 1–3 % aus. Konjugiertes und nicht konjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain sind im Plasma nur in eben noch nachweisbaren Konzentrationen vorhanden.

Bei Kindern über 1 Jahr fand sich eine ähnliche Verteilung von Metaboliten.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat einen geringen oder keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ropivacain. Die re-

nale Clearance von PPX korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Eine fehlende Korrelation zwischen Gesamtexposition, ausgedrückt als AUC, und Kreatinin-Clearance deutet darauf hin, dass die Gesamtklearance von PPX zusätzlich zur Ausscheidung über die Nieren auch eine nicht-renale Elimination beinhaltet. Einige Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion könnten eine erhöhte Exposition gegenüber PPX zeigen, die von einer geringen nicht-renalen Clearance herrührt. Aufgrund der geringeren ZNS-Toxizität von PPX im Vergleich zu Ropivacain sind die klinischen Folgen bei einer kurzfristigen Behandlung als vernachlässigbar zu erachten. Dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.

Es gibt keinen Hinweis auf eine Razemisierung von Ropivacain *in vivo*.

Ältere Patienten

Bei dieser Patientengruppe ist die Plasmaklearance von Ropivacain vermindert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Um eine Anreicherung von Ropivacain zu vermeiden, ist bei einer kontinuierlichen Injektion die Dosis individuell anzupassen (gegebenenfalls zu verringern).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ropivacain wurde in einer gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren charakterisiert. Die Clearance von ungebundenem Ropivacain und PPX sowie das Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain

hängen sowohl vom Körpergewicht als auch vom Alter bis zur Ausreifung der Leberfunktion ab, danach hängen sie weitgehend vom Körpergewicht ab. Die Ausreifung der Clearance von ungebundenem Ropivacain scheint im Alter von 3 Jahren abgeschlossen zu sein, die von PPX im Alter von 1 Jahr und die des Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacain im Alter von 2 Jahren. Das Verteilungsvolumen von ungebundenem PPX hängt nur vom Körpergewicht ab. Da PPX eine längere Halbwertszeit und geringere Clearance hat, kann es bei einer epiduralen Infusion kumulieren.

Die Clearance von ungebundenem Ropivacain (Cl_u) erreicht im Alter über 6 Monaten Werte im Bereich der Erwachsenenwerte. Die in der folgenden Tabelle gezeigten Werte für die Gesamtklearance (CL) von Ropivacain sind diejenigen, die nicht durch den postoperativen Anstieg von AAG beeinflusst werden.

Siehe Tabelle oben

Die simulierte mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{u,max}) der ungebundenen Fraktion nach einmaliger kaudaler Blockade war bei Neugeborenen etwas höher und die Zeit bis zum Erreichen von C_{u,max} (t_{max}) nahm mit zunehmendem Alter ab. Die simulierten mittleren Plasmakonzentrationen der ungebundenen Fraktion am Ende einer 72-stündigen kontinuierlichen epiduralen Infusion mit den empfohlenen Dosierungen zeigten bei Neugeborenen ebenfalls höhere Spiegel als bei Kleinkindern und Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle unten

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreichte die Clearance von ungebundenem Ropivacain 34 % und von ungebundenem PPX 71 % der Werte bei Erwachsenen. Die systemische Exposition ist bei Neugeborenen höher und auch bei Säuglingen von 1 bis 6 Monaten etwas höher als bei älteren Kindern, was mit der Unreife der Leberfunktion zusammenhängt. Jedoch wird dies teilweise durch die empfohlene um 50 % niedrigere Dosierung bei einer kontinuierlichen Infusion bei Säuglingen unter 6 Monaten ausgeglichen.

Simulationen der Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX, basierend auf den PK Parametern und ihrer Varianz in der Populationsanalyse, zeigten, dass die empfohlene Dosis für eine einmalige kaudale Blockade in der jüngsten Gruppe um den Faktor 2,7 und in der Altersgruppe von 1–10 Jahren um den Faktor 7,4 erhöht werden muss, damit der obere Grenzwert des 90%-Konfidenzintervalls den Schwellenwert für systemische Toxizität erreicht. Die entsprechenden Faktoren für die kontinuierliche epidurale Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität

Simulierter mittlerer und beobachteter Bereich der C_{u,max} der ungebundenen Fraktion nach einmaliger kaudaler Blockade

Altersgruppe	Dosis (mg/kg)	C _{u,max} ^a (mg/l)	t _{max} ^b (h)	C _{u,max} ^c (mg/l)
0–1 Monat	2,00	0,0582	2,00	0,05–0,08 (n= 5)
1–6 Monate	2,00	0,0375	1,50	0,02–0,09 (n= 18)
6–12 Monate	2,00	0,0283	1,00	0,01–0,05 (n= 9)
1–10 Jahre	2,00	0,0221	0,50	0,01–0,05 (n= 60)

^a Maximale Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion^b Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion^c Beobachtete und dosisnormalisierte maximale Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion

lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Ropivacain-Dosen zu erwarten sind (z. B. ZNS-Symptome einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid
Salzsäure 0,36 % (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 0,4 %
(zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Anbruch des Behältnisses

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art und Weise des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

Wenn die Anwendung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml und 20 ml Polyethylen (LDPE)-Ampullen in Packungen mit 20 Ampullen

Die LDPE-Ampullen sind speziell für Luer-Lock- und Luer-Fit-Spritzen konzipiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur einmaligen Anwendung.

Das Arzneimittel sollte vor Gebrauch visuell geprüft werden.

Nur verwenden, wenn die Lösung klar und farblos ist und das Behältnis und sein Verschluss unbeschädigt sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

79122.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. November 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt