

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jeder 100 ml Beutel enthält 200 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jeder 200 ml Beutel enthält 400 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jeder 250 ml Beutel enthält 500 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jeder 500 ml Beutel enthält 1000 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder 100 ml Beutel enthält 14,7 mmol (339 mg) Natrium.
Jeder 200 ml Beutel enthält 29,5 mmol (678 mg) Natrium.
Jeder 250 ml Beutel enthält 36,8 mmol (847,5 mg) Natrium.
Jeder 500 ml Beutel enthält 73,6 mmol (1695 mg) Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 5.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose, sterile, isotone, isobare, wässrige Infusionslösung mit einem pH von 4,0 bis 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml Infusionslösung wird angewendet zur akuten Schmerztherapie:

bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre)
– Kontinuierliche epidurale Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung zur postoperativen oder geburtshilflichen Analgesie
– Leitungs- und Infiltrationsanästhesie
– kontinuierliche periphere Nervenblockade durch kontinuierliche Infusion oder intermittierender Bolusinjektion, z.B. zur postoperativen Schmerztherapie

bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahre (peri- und postoperativ):
– Einzel- und kontinuierliche periphere Nervenblockade

bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahre (peri- und postoperativ):
– kaudale Epiduralkompression
– kontinuierliche epidurale Infusion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacainhydrochlorid Sintetica sollte nur von oder unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Regionalanästhesie angewendet werden.

Dosierung**Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)**

Die folgenden Dosierungen in der Tabelle unten dienen als Richtlinie für die üblicherweise angewendeten Blockaden. Es sollte die niedrigste Dosis zur Anwendung kommen, die eine wirksame Blockade hervorruft. Bei der Festlegung der Dosis sind die Erfahrung des Arztes sowie Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten von Bedeutung.

Im Allgemeinen werden bei einer Anästhesie in der Chirurgie (z.B. epidurale Verabreichung) höhere Konzentrationen und Dosen benötigt. Die Darreichungsform Ropivacainhydrochlorid Sintetica 10 mg/ml empfiehlt sich zur epiduralen Anästhesie, bei der eine vollständige motorische Blockade für die Operation unerlässlich ist. Zur Analgesie (z.B. epidurale Verabreichung zur akuten Schmerztherapie) werden niedrigere Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Normalerweise ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion bei einmaliger Dosierung oder bei Kurzzeitbehandlung keine Dosierungsanpassung notwendig (siehe Abschnitte 3.4 und 4.2).

Leberfunktionsstörung

Da Ropivacain in der Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung Vorsicht angezeigt. Bei wiederholter Verabreichung ist aufgrund der herabgesetzten Eliminationsrate eine Dosissenkung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 3.4. und 4.2).

Kinder und Jugendliche

Siehe Tabelle auf Seite 2 oben

Die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid bei Frühgeborenen ist nicht belegt.

Siehe Tabelle auf Seite 2 unten

Art der Anwendung**Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)**

Perineurale und epidurale Anwendung mittels Infusion.

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Bei Injektion einer großen Dosis wird empfohlen, vorher eine Testdosis von 3–5 ml Lidocain (Lignocain) mit Adrenalin (Epinephrin) zu verabreichen. Eine versehentliche intravasale Injektion kann an einer vorübergehenden Zunahme der Herzfrequenz erkannt werden, eine unbeabsichtigte intrathekale

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Anästhesie-eintritt Minuten	Anästhesiedauer Stunden
AKUTE SCHMERZTHERAPIE					
Lumbale Epiduralanalgesie					
Bolus	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Intermittierende Injektionen (top-up) (z.B. geburtshilfliche Analgesie)	2,0	10–15 (Mindest-intervall 30 Minuten)	20–30	–	–
Kontinuierliche Infusion z.B. geburtshilfliche Analgesie	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	–	–
Postoperative Schmerztherapie	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	–	–
Thorakale Epiduralanalgesie					
Kontinuierliche Infusion (postoperative Schmerztherapie)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	–	–
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie					
z.B. kleine Nervenblockaden und Infiltration	2,0	1–100	2,0–200	1–5	2–6
Periphere Nervenblockade (Femoralis- oder interskalenäre Blockade)					
Dauerinfusion oder intermittierende Injektionen (z.B. postoperative Schmerztherapie)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	–	–

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind in der Regel notwendig, um eine erfolgreiche Blockade zu erreichen und sollten als Dosierungsrichtlinie für die Anwendung bei Erwachsenen betrachtet werden. Eintritt und Dauer der Blockade variieren im Einzelfall. Die Angaben in der Spalte „Dosis“ beziehen sich auf den durchschnittlichen Dosisbereich, der erwartungsgemäß notwendig ist. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Bedürfnisse des Patienten betreffen, sind Standardlehrbücher heranzuziehen.

Pädiatrische Patienten (0 bis einschließlich 12 Jahre)

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
AKUTE SCHMERZTHERAPIE			
Kaudale epidurale Einzelblockade	2,0	1	2
Blockade unterhalb T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
Epidurale Dauerinfusion			
Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
0–6 Monate			
Bolusdosis ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6–12 Monate			
Bolusdosis ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1–12 Jahre			
Bolusdosis ^b	2,0	1	2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Die Dosis in der Tabelle sollte als Leitlinie für die Anwendung bei Kindern dienen. Individuelle Schwankungen können auftreten. Bei Kindern mit erhöhtem Körpergewicht ist in vielen Fällen eine stufenweise Reduktion der Dosis erforderlich und diese sollte auf dem idealen Körpergewicht basieren. Bei der einmaligen kaudalen Epiduralblockade und bei epiduralem Bolusdosen darf ein Volumen von 25 ml in keinem Fall überschritten werden. Standardlehrbücher sind zurate zu ziehen, wenn es um spezifische Blockadetechniken und um die individuellen Bedürfnisse des Patienten geht.

- ^a Dosen im unteren Dosisbereich werden für thorakale Epiduralblockaden empfohlen, Dosen im oberen Dosisbereich für lumbale oder kaudale Epiduralblockaden.
^b Empfohlen für lumbale Epiduralblockaden. Üblicherweise wird die Bolusdosis bei thorakaler Epiduralanalgesie reduziert.

Injektion an den Anzeichen einer Spinal-blockade.

Vor und während der Verabreichung der Hauptdosis sollte aspiriert werden. Die Hauptdosis ist langsam oder in fraktionierten Dosen mit einer Geschwindigkeit von 25–50 mg/min zu verabreichen. Dabei müssen die Vitalfunktionen des Patienten engmaschig überwacht und verbaler Kontakt aufrecht erhalten werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Infusion sofort abzubrechen.

Bei der Epiduralanästhesie für chirurgische Eingriffe wurden Einzeldosen von bis zu 250 mg Ropivacain verwendet, die gut vertragen wurden.

Bei der Plexus-brachialis-Blockade wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten eine Einzeldosis von 300 mg verwendet, die gut vertragen wurde.

Bei Langzeit-Blockaden durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusgaben muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nerven-

Kleinkinder und Kinder zwischen 1–12 Jahre

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
AKUTE SCHMERZTHERAPIE			
Einzelinjektionen für periphere Nervenblockaden	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
z.B. Blockade des Nervus ilioinguinalis, Blockade des Plexus brachialis			
Mehrfachblockaden			
Kontinuierliche Infusion für periphere Nervenblockaden			
1–12 Jahre			
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1–0,3 ml/kg/h	0,2–0,6 mg/kg/h

Die in der Tabelle angegebene Dosis sollte als Richtwert für die Anwendung in der Pädiatrie angesehen werden. Individuelle Abweichungen sind möglich. Bei Kindern mit hohem Körpergewicht ist häufig eine schrittweise Reduzierung der Dosis erforderlich, die sich am Idealgewicht orientieren sollte. Faktoren, die bestimmte Blockadetechniken beeinflussen, sowie individuelle Patientenanforderungen sollten in Standardlehrbüchern nachgeschlagen werden. Einzeldosen bei peripheren Nervenblockaden (z.B. ilioinguinal Nervenblockade, Plexus-brachialis-Blockade) sollten 2,5–3,0 mg/kg nicht überschreiten.

schädigung berücksichtigt werden. Bei Erwachsenen war eine über 24 Stunden verabreichte kumulative Dosis von bis zu 675 mg Ropivacainhydrochlorid in der Chirurgie und postoperativen Analgesie gut verträglich. Ebenso wurden von Erwachsenen postoperative Dauerinfusionen zur Epiduralanästhesie bei einer Infusionsrate bis zu 28 mg/Stunde über 72 Stunden gut vertragen. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurden höhere Dosen bis zu 800 mg/Tag mit relativ wenig unerwünschten Wirkungen verabreicht.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen kann folgende Technik empfohlen werden: Sofern nicht bereits präoperativ eine Epiduralblockade durchgeführt wurde, wird diese über einen Epiduralkatheter mit Ropivacainhydrochlorid Sintetica 7,5 mg/ml induziert. Die Analgesie wird mit einer Infusion von Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml aufrecht erhalten. Bei den meisten Fällen von mäßig starkem bis starkem postoperativem Schmerz wird mit Infusionsraten von 6–14 ml (12–28 mg) pro Stunde eine adäquate Analgesie mit nur geringer und nicht progressiver motorischer Blockade erzielt. Die maximale Dauer für eine Epiduralblockade beträgt 3 Tage. Die analgetische Wirkung ist jedoch engmaschig zu überwachen, um den Katheter zu entfernen, sobald die Schmerzsituation dies ermöglicht. Mit dieser Technik konnte eine signifikante Reduktion der sonst benötigten Opioid-Menge erreicht werden.

In klinischen Studien wurden Epiduralinfusionen mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml allein oder in Kombination mit Fentanyl 1–4 µg/ml zur postoperativen Schmerztherapie über bis zu 72 Stunden verabreicht. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl führte zu einer besseren Schmerzlinderung, verursachte aber Opoidnebenwirkungen. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl wurde nur mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml geprüft.

Bei lang dauernder peripherer Nervenblockade durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Injektionen muss das Risiko von toxischen Plasmakonzentrationen bzw. einer lokalen Nervenschädigung berücksichtigt werden. In klinischen Studien wurden präoperativ eine Femoralisblockade mit 300 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml und eine Interskalenusblockade mit 225 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml erreicht. Die Analgesie wurde anschließend mit einer Infusion von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml aufrecht erhalten. Mit Infusionsraten oder intermittierenden Injektionen von 10–20 mg pro Stunde über 48 Stunden wurde bei guter Verträglichkeit eine adäquate Analgesie erreicht.

Kinder und Jugendliche
Epidurale Anwendung mittels Infusion.

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Während der Injektion sind die Vitalfunktionen des Patienten sorgfältig zu überwachen. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Infusion sofort abzubrechen.

Bei den meisten Patienten kann unter Verwendung einer Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg mit einer einzelnen kaudalen Epiduralinjektion von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb T12 erreicht werden. Um eine unterschiedliche Verteilung der sensorischen Blockade zu erreichen, kann das Volumen der kaudalen Epiduralinjektion gemäß Empfehlungen der Standardlehrbücher angepasst werden. Bei Kindern über 4 Jahren wurden Dosen bis zu 3 mg/kg einer Konzentration von Ropivacainhydrochlorid 3 mg/ml untersucht. Diese Konzentration geht allerdings mit einer größeren Häufigkeit von motorischen Blockaden einher.

Bei allen Arten der Anwendungen wird empfohlen, die berechnete Dosis des Lokalanästhetikums fraktioniert zu verabreichen.

Falls die Injektion von Ropivacainhydrochlorid empfehlenswert ist, kann Ropivacainhydrochlorid Sintetica Infusionslösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Lokalanästhetika vom Amidi typ oder einen der in Abschnitt 5.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Allgemeine Gegenanzeigen für eine Epiduralanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Obstetrische Parazervikalanaesthesia
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesie-Verfahren sollten nur in adäquat ausgestatteten Einrichtungen durch entsprechendes Fachpersonal erfolgen. Die notwendige Ausrüstung und Arzneimittel zur Überwachung und notfalls zur Reanimation sollten sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen die Blockade großer Nerven geplant ist, müssen sich in optimalem Zustand befinden, und vor der Blockade muss ein intravenöser Zugang gelegt werden.

Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer intravasalen Injektion ergreifen (siehe Abschnitt 3.2) und angemessen geschult und erfahren im Umgang mit der Diagnose und Behandlung unerwünschter Wirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen sein (siehe Abschnitte 3.8 und 3.9) wie der versehentlichen subarachnoidalen Injektion, die zu einer hohen Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie führen kann.

Konvulsionen traten am häufigsten nach einer Plexus-brachialis-Blockade und nach einer Epiduralblockade auf, wahrscheinlich entweder aufgrund unbeabsichtigter intravasaler Injektion oder rascher Resorption vom Injektionsort.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass Injektionen in entzündete Bereiche vermieden werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Epidural- und intrathekale Anästhesie können zu Hypotonie und Bradykarde führen. Hypotonie sollte unverzüglich mit einem intravenösen Vasopressor und einer ausreichenden Gefäßfüllung behandelt werden. Patienten, die mit Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten engmaschig überwacht und ein EKG-Monitoring sollte in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Selten ist bei epiduraler Anästhesie oder peripherer Nervenblockade mit Ropivacainhydrochlorid über Herzstillstand berichtet worden, insbesondere nach unbeabsichtigter intravasaler Applikation bei älteren Patienten und Patienten mit einer vorbestehenden Herzkrankheit. In manchen Fällen war die Reanimation schwierig. Falls es zu einem Herzstillstand kommt, sind gegebenenfalls längere dauernde Reanimationsmaßnahmen erforderlich, um Erfolgsaussichten zu erhöhen.

Blockaden in Kopf- und Halsregion

Bei bestimmten lokalanästhetischen Verfahren, wie Injektionen in Kopf- und Halsregion können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, häufiger schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten.

Blockade großer peripherer Nerven

Zur Blockade großer peripherer Nerven in stark vaskularisierten Regionen kann ein großes Volumen an Lokalanästhetika erforderlich sein. Stark vaskularisierte Regionen befinden sich häufig in der Nähe großer Gefäße. Deshalb besteht ein erhöhtes Risiko einer intravasalen Injektion und/oder einer schnellen systemischen Resorption, die zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika des Amidi typs sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypovolämie

Patienten mit Hypovolämie jeglicher Ursache können während einer Epiduralanästhesie, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, eine plötzliche und schwere Hypotonie entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund altersbedingter oder anderer beeinträchtigender Faktoren, wie beispielsweise eines partiellen oder kompletten Herzblocks, fortgeschritten Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung, erfordern besondere Aufmerksamkeit; eine Regionalanästhesie ist aber bei diesen Patienten häufig angezeigt.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion

Da Ropivacainhydrochlorid in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen Vorsicht geboten; bei wiederholter Verabreichung ist die Dosis aufgrund der verzögerten Elimi-

nation gegebenenfalls entsprechend zu reduzieren.

Normalerweise ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion bei einmaliger Dosierung oder bei Kurzzeitbehandlung keine Dosierungsanpassung notwendig. Azidose und reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorkommen, können das Risiko einer systemischen Toxizität erhöhen.

Akute Porphyrie

Ropivacainhydrochlorid Sintetica Infusionslösung ist möglicherweise porphyrinogen und darf bei Patienten mit akuter Porphyrie nur angewendet werden, wenn keine unbedenklichere Alternative zur Verfügung steht. Bei Risikopatienten sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, wie in Standardlehrbüchern angegeben und/oder nach Konsultation eines Spezialisten auf diesem Gebiet.

Chondroylse

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika (einschließlich Ropivacain) erhalten haben, über Chondroylse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Die intraartikuläre Dauerinfusion ist keine zugelassene Indikation für Ropivacainhydrochlorid Sintetica. Intraartikuläre Dauerinfusionen mit Ropivacainhydrochlorid Sintetica sollten vermieden werden, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht erwiesen wurden.

Länger dauernde Verabreichung

Eine länger dauernde Verabreichung von Ropivacain ist bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin behandelt werden, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Besondere Vorsicht ist aufgrund eines noch nicht vollständig ausgebildeten Metabolismus bei Neugeborenen geboten. Die während klinischer Studien bei Neugeborenen beobachteten großen Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacainhydrochlorid zeigen, dass das Risiko einer systemischen Toxizität in dieser Altersgruppe möglicherweise erhöht ist, besonders während einer kontinuierlichen epiduralen Infusion. Die empfohlenen Dosen bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten. Aufgrund der langsamem Elimination bei Neugeborenen ist bei Anwendung von Ropivacainhydrochlorid bei dieser Patientengruppe eine regelmäßige Kontrolle der systemischen Toxizität (z. B. auf Zeichen von ZNS-Toxizität, EKG, SpO₂) und lokalen Neurotoxizität (z. B. längere Erholungszeit) erforderlich, die nach Beendigung der Infusion weitergeführt werden sollte.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml für periphere Nervenblockade wurden bei Kindern unter einem Jahr nicht belegt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml für Leitungs- und Infiltrationsanästhesie wurden bei Kindern bis zu 12 Jahren inbegriffen nicht belegt.

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml Infusionslösung



Inhaltsstoffe mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält:

- 338,3 mg Natrium pro 100 ml, was 16,9% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.
- 676,6 mg Natrium pro 200 ml, was 33,8% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht;
- 845,7 mg Natrium pro 250 ml, was 42,3% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht;
- 1691,5 mg Natrium pro 500 ml, was 84,6% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht;

Die maximale Tagesdosis dieses Produkts entspricht 67,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr für Natrium.

Ropivakain Sintetica 2 mg/ml Infusionslösung gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Personen berücksichtigt werden, die eine salzarme Diät einhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder mit Lokalanästhetika vom AmideTyp strukturverwandte Substanzen wie beispielsweise bestimmte Antiarrhythmika (z.B. Lidocain und Mexiletin) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann zu einer gegenseitigen Verstärkung von (unerwünschten) Wirkungen führen. Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Ropivacainhydrochlorid und Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, dennoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP)1A2 ist an der Bildung des Hauptmetaboliten 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt.

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und potenteren CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin können mit Ropivacainhydrochlorid in Wechselwirkung treten, wenn sie während einer längeren Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica gleichzeitig verabreicht werden. Ropivacainhydrochlorid sollte nicht über einen längeren Zeitraum bei Patienten verabreicht werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe des selektiven und potenteren CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isozyms hat aber vermutlich keine klinische Bedeutung.

In vitro ist Ropivacainhydrochlorid ein kompetitiver Hemmer von CYP2D6, scheint aber

bei klinisch erzielten Plasmakonzentrationen keine hemmende Wirkung auf dieses Isozym zu haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Außer für die epidurale Anwendung in der Geburtshilfe gibt es keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid in der Schwangerschaft. Ropivacain passiert die Plazenta (siehe Abschnitt 5.2) und kann die Herzfrequenz des Fötus senken, was zu einer fetalnen Bradykardie führen kann. Daher wird eine sorgfältige Überwachung der fetalnen Herzfrequenz empfohlen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Daten zum Übergang von Ropivacainhydrochlorid in die menschliche Muttermilch.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität 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. Abhängig von der Dosis können Lokalanästhetika jedoch einen geringen Einfluss auf die mentale Funktion und Koordination haben, auch wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorhanden ist, und vorübergehend Motorik und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacainhydrochlorid Sintetica ist ähnlich dem anderer lang wirksamer Lokalanästhetika vom AmideTyp. Die unerwünschten Wirkungen von Ropivacainhydrochlorid Sintetica sind von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade zu unterscheiden. Dazu gehören beispielsweise Hypotonie und Bradykardie während der spinalen/epiduralen Blockade sowie durch den Nadeneinstich hervorgerufene Ereignisse (z.B. spinales Hämatom, postdurale Punktionskopfschmerzen, Meningitis und epiduraler Abszess).

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen – Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie – sind eine sehr häufige Begleiterscheinung während der Anästhesie und allgemein bei chirurgischen Eingriffen. Eine Unterscheidung zwischen jenen, die durch die klinische Situation verursacht wurden, und solchen, die durch das Arzneimittel oder die Blockade bedingt sind, ist nicht möglich.

Der Prozentsatz an Patienten, bei denen erwartungsgemäß unerwünschte Wirkungen auftreten können, ist je nach Art der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica unterschiedlich. Systemische und lokale unerwünschte Wirkungen von Ropivacainhydro-

chlorid Sintetica treten üblicherweise bei überhöhter Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravasaler Injektion auf.

Die Einteilung der Häufigkeit der unten angeführten unerwünschten Wirkungen basiert auf der folgenden Definition:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindelgefühl

Gelegentlich: Symptome einer ZNS-Toxizität (Konvulsionen, Grand-Mal-Anfälle, epileptische Anfälle, Benommenheit, circumrale Parästhesie, Taubheitsgefühl der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzucken, Tremor)*, Hypästhesie

Nicht bekannt: Dyskinesie, Horner-Syndrom

Herzerkrankungen:

Häufig: Bradykardie, Tachykardie
Selten: Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie^a
Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen^b

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Hyperthermie, Schüttelfrost
Gelegentlich: Hypothermie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Rückenschmerzen

* Diese Symptome treten üblicherweise aufgrund versehentlicher intravasaler Injektion, Überdosierung oder rascher Resorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

^a Hypotonie ist bei Kindern weniger häufig ($> 1/100$).

^b Erbrechen ist bei Kindern häufiger ($> 1/10$).

Klassenbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Neurologische Komplikationen

Neuropathie und Rückenmarksdysfunktion (z.B. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Kauda equina Syndrom), die in seltenen Fällen bleibende Schäden zur Folge haben können, wurden, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit einer Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht.

Nach epiduraler Verabreichung kann die Ausbreitung des Lokalanästhetikums im Schädelbereich, insbesondere bei Schwestern, gelegentlich zum Horner-Syndrom führen, das durch Miosis, Ptosis und Anhidrose gekennzeichnet ist. Nach Absetzen der Behandlung kommt es zu einer spontanen Rückbildung.

Totale Spinalblockade

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

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System (CVS). Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums, die aufgrund (versehentlicher) intravasaler Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Resorption in stark vaskularisierten Bereichen auftreten können, hervorgerufen (siehe Abschnitt 4.4). ZNS-Reaktionen sind bei allen Amid-Lokalanästhetika ähnlich, während kardiale Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom Wirkstoff abhängen.

Toxizität des Zentralnervensystems

ZNS-Toxizitätsreaktionen erfolgen stufenweise mit Symptomen und Zeichen zunehmenden Schweregrades. Anfangssymptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien werden beobachtet. Dysarthrie, Muskelsteifigkeit und Muskelzucken sind schwerwiegend und können die Vorläufer generalisierter Krampfanfälle sein. Diese Anzeichen dürfen nicht als eine zugrunde liegende neurologische Erkrankung missdeutet werden. Bewusstlosigkeit und tonisch-klinische Anfälle (Grand-Mal-Anfälle) können folgen und von ein paar Sekunden bis zu einigen Minuten dauern. Während der Krämpfe kommt es aufgrund erhöhter Muskelaktivität und Beeinträchtigung der Atmung schnell zum Auftreten von Hypoxie und Hyperkapnie. In schweren Fällen kann sogar Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose nimmt zu und verlängert die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Eine Erholung erfolgt nach Neuverteilung des Wirkstoffs aus dem zentralen Nervensystem und der darauf folgenden Metabolisierung und Ausscheidung. Eine Erholung kann rasch erfolgen, wenn nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden.

Kardiovaskuläre Toxizität

Kardiovaskuläre Toxizität stellt eine ernste Situation dar. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und sogar Herzstillstand können als Resultat hoher systemischer Konzentra-

tionen des Lokalanästhetikums auftreten. Die intravenöse Infusion von Ropivacainhydrochlorid bewirkte bei Probanden Anzeichen einer Verringerung von Reizleitung und Kontraktilität.

Toxische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System werden im Allgemeinen von ZNS-Toxizitätssymptomen eingeleitet, außer der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist durch Arzneimittel wie Benzodiazepine oder Barbiturate tief sediert.

Behandlung von akuter systemischer Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Typ und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen bei Kindern sind erwartungsgemäß die gleichen wie bei Erwachsenen mit Ausnahme von Hypotonie, die bei Kindern weniger häufig (< 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger ist (> 1 von 10).

Bei Kindern sind frühe Anzeichen lokalanästhetischer Toxizität möglicherweise schwierig zu erkennen, da sie sich diesbezüglich eventuell nicht verbal ausdrücken können (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 anzugeben.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Versehentlich intravasal verabreichte Lokalanästhetika können umgehend (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten) systemisch-toxische Reaktionen hervorrufen. Im Fall einer Überdosierung werden Spitzenkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsort möglicherweise erst nach ein bis zwei Stunden erreicht und die Anzeichen einer Toxizität können deshalb verzögert auftreten (siehe Abschnitt 3.8 „Akute systemische Toxizität“, „Toxizität des Zentralnervensystems“ und „Kardiovaskuläre Toxizität“).

Behandlung einer Überdosierung

Treten Symptome akuter systemischer Toxizität oder eine totale Spinalblockade auf, muss die Infusion des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden. Die ZNS-Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen umgehend durch geeignete Unterstützung der Atmung und Verabreichung von krampflösenden Arzneimitteln behandelt werden.

Sollte ein Herz-Kreislaufstillstand erfolgen, müssen umgehend kardiopulmonale Wiederbelebungsmaßnahmen ergripen werden. Optimale Sauerstoffzufuhr und Beatmung sowie kreislaufstützende Maßnahmen und die Behandlung einer Azidose sind von lebenswichtiger Bedeutung.

Bei kardiovaskulärer Depression (Hypotonie, Bradykardie) sind eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution sowie die Verabreichung von Vasopressoren und/oder inotropen Substanzen in Erwägung zu ziehen. Kinder sollten eine alters- und gewichtsentsprechende Dosis erhalten.

Bei Herzstillstand sind gegebenenfalls länger dauernde Reanimationsmaßnahmen für eine erfolgreiche Reanimation erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB09

Ropivacainhydrochlorid ist ein lang wirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. Bei hohen Dosen bewirkt Ropivacainhydrochlorid eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie, während niedrigere Dosen zu einer sensorischen Blockade mit begrenzter und nicht progressiver motorischer Blockade führen.

Wirkmechanismus

Der Mechanismus beruht auf einer reversiblen Verminderung der Membranpermeabilität der Nervenfaser für Natriumionen. Als Folge davon vermindert sich die Depolarisationsgeschwindigkeit und die Reizschwelle wird erhöht. Dies führt dann zu einer lokalen Blockade der Nervenimpulse.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacain ist die lange Wirkdauer. Wirkungseintritt und Dauer der Lokalanästhesie hängen vom Applikationsort und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z.B. Adrenalin/Epinephrin) nicht beeinflusst. Nähere Angaben über Eintritt und Dauer der Wirkung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica sind dem Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gesunde Probanden vertrugen eine intravenöse Infusion mit niedrigen Dosen von Ropivacainhydrochlorid gut. Bei der maximal tolerierten Dosis traten erwartete ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacainhydrochlorid belegen bei adäquater Anwendung in den empfohlenen Dosen einen relativ breiten Sicherheitsspielraum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ropivacainhydrochlorid besitzt ein chirales Zentrum und ist als reines S(-)-Enantiomer verfügbar. Es ist hoch fettlöslich. Alle Metaboliten haben lokalanästhetische Wirkung, jedoch von wesentlich geringerem Ausmaß und von kürzerer Dauer als Ropivacainhydrochlorid selbst.

Die Plasmakonzentration von Ropivacainhydrochlorid hängt von der Dosis, der Art der Anwendung und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacainhydrochlorid hat eine lineare Pharmakokinetik und die C_{max} ist proportional zur Dosis.

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml

Infusionslösung

Ropivacainhydrochlorid zeigt eine vollständige und zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum mit Halbwertszeiten der zwei Phasen in der Größenordnung von 14 Minuten bzw. 4 Stunden bei Erwachsenen. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Elimination von Ropivacainhydrochlorid, was erklärt, warum die apparte Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Gabe. Auch bei Kindern weist Ropivacainhydrochlorid eine zweiphasige Resorption aus dem kaudalen Epiduralraum auf.

Verteilung

Ropivacainhydrochlorid hat nach intravenöser Verabreichung eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h. Ropivacainhydrochlorid hat einen mittelhohen hepatischen Extraktionsquotient von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α_1 -saures Glycoprotein (AAG) gebunden; der ungebundene Anteil beträgt etwa 6 %.

Während der kontinuierlichen Epidural- und Interskalenusinfusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentration beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg des α_1 -sauren Glycoproteins im Zusammenhang steht.

Schwankungen der Spiegel der ungebundenen, d.h. pharmakologisch aktiven Fraktion, waren bedeutend geringer als jene der Gesamtplasmaspiegel.

Da Ropivacain ein intermediäres bis niedriges hepatisches Extraktionsverhältnis hat, ist zu erwarten, dass seine Eliminationsrate von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängt. Ein post-operativer Anstieg des 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.

Ropivacainhydrochlorid passiert die Plazentaschranke leicht und das Gleichgewicht hinsichtlich der ungebundenen Konzentration wird rasch erreicht. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung im Fötus ist geringer als bei der Mutter, was beim Fötus zu geringeren Gesamtplasmakonzentrationen als bei der Mutter führt.

Biotransformation und Elimination

Ropivacain wird extensiv, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung, metabolisiert. Insgesamt werden nach intravenöser Verabreichung 86 % der Dosis über den Urin ausgeschieden, davon aber nur ca. 1 % unverändertes Ropivacain. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, wovon ca. 37 % hauptsächlich in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden werden. Die Ausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain,

Geschätzte PK-Parameter aus der gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Kindern

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

^a Medianes Körpergewicht für das jeweilige Alter aus der WHO-Datenbank

^b Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid

^c Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid

^d Gesamtclearance von Ropivacainhydrochlorid

^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacainhydrochlorid

^f Terminale Halbwertszeit von PPX

dem N-dealkylierten Metaboliten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten beträgt ca. 1–3 %. Konjugiertes und unkonjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain treten nur in gerade nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.

Bei Kindern im Alter über einem Jahr wurde ein ähnliches Metabolitenmuster wie bei Erwachsenen gefunden.

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ropivacainhydrochlorid wurde anhand einer gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 192 Kindern im Alter zwischen 0 und 12 Jahren charakterisiert. Bis die Leberfunktion ausgereift ist, hängen die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid und PPX sowie das Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid sowohl vom Körpergewicht als auch vom Alter ab; danach hängen diese weitgehend vom Körpergewicht ab. Die Reifung der Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid scheint mit 3 Jahren, die von PPX mit 1 Jahr und die des Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid mit 2 Jahren abgeschlossen zu sein. Das Verteilungsvolumen von ungebundenem PPX hängt nur vom Körpergewicht ab. Da PPX eine längere Halbwertszeit und eine niedrigere Clearance hat, kann es während einer Epiduralinfusion zu einer Kumulation kommen.

Die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid (Cl_u) bei Kindern über 6 Monate erreicht Werte, die im Bereich von Erwachsenen liegen. Die in der obenstehenden Tabelle angeführten Werte für

die Gesamtclearance (Cl) von Ropivacainhydrochlorid sind nicht vom postoperativen AAG-Anstieg beeinflusst.

Siehe Tabelle oben

Die simulierte mittlere maximale ungebundene Plasmakonzentration (Cu_{max}) nach einmaliger kaudaler Blockade war bei Neugeborenen tendenziell höher, und die Zeit bis Cu_{max} (t_{max}) nahm mit zunehmendem Alter ab. Bei empfohlener Dosisrate waren die simulierten mittleren Plasmakonzentrationen der ungebundenen Fraktion auch am Ende einer kontinuierlichen, epiduralen Infusion über 72 Stunden bei Neugeborenen im Vergleich zu Säuglingen und Kindern höher (siehe Abschnitt 3.4).

Siehe Tabelle unten

Mit 6 Monaten, der Altersgrenze für die Änderung der empfohlenen Dosis für die epidurale Dauerinfusion, hat die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid 34 %, die von ungebundenem PPX 71 % der Werte bei Erwachsenen erreicht. Im Vergleich zu älteren Säuglingen und Kindern ist die systemische Exposition bei Neugeborenen höher und bei Säuglingen zwischen 1 und 6 Monaten etwas höher, was mit der noch nicht ausgereiften Leberfunktion zusammenhängt. Dies wird jedoch teilweise durch die um 50 % niedrigere empfohlene Dosisrate für eine kontinuierliche Infusion bei Säuglingen unter 6 Monaten kompensiert.

Simulationen über die Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid und PPX, die auf den PK-Parametern und deren Abweichungen in der Populationsanalyse basieren, weisen darauf hin, dass die empfohlene Dosis für

Simulierter mittlerer und beobachteter Bereich der ungebundenen Cu_{max} nach kaudaler Einzelblockade

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

^a Maximale ungebundene Plasmakonzentration

^b Zeit bis zur maximalen ungebundenen Plasmakonzentration

^c Beobachtete und dosisnormalisierte maximale ungebundene Plasmakonzentration

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Sintetica®
ESTABLISHED 1921

**Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml
Infusionslösung**

eine einmalige kaudale Blockade in der Gruppe der Jüngsten um den Faktor 2,7 und in der Gruppe der 1- bis 10-Jährigen um den Faktor 7,4 erhöht werden muss, sodass der obere Grenzwert des 90%-Konfidenzintervalls den Schwellenwert für systemische Toxizität erreicht. Entsprechende Faktoren für die epidurale Dauerinfusion sind 1,8 bzw. 3,8.

Simulationen zur Summe der ungebundenen Plasmakonzentrationen von Ropivacain und PPX, basierend auf den PK-Parametern und deren Varianz in der Populationsanalyse, zeigen, dass bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren, die eine einmalige periphere (ilioinguinale) Nervenblockade mit 3 mg/kg erhalten, die mediane ungebundene Spitzenkonzentration nach 0,8 Stunden 0,0347 mg/l beträgt, ein Zehntel der Toxizitätsschwelle (0,34 mg/l). Das obere 90 %-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt 0,074 mg/l, ein Fünftel der Toxizitätsschwelle. Ähnlich verhält es sich bei einer kontinuierlichen peripheren Blockade (0,6 mg Ropivacain/kg über 72 Stunden), der eine einmalige periphere Nervenblockade mit 3 mg/kg vorausging: Die mittlere ungebundene Spitzenkonzentration beträgt 0,053 mg/l. Das obere 90 %-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt 0,088 mg/l, ein Viertel der Toxizitätsschwelle.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abgesehen von den Risiken, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Dosen von Ropivacainhydrochlorid zu erwarten sind (z.B. ZNS-Symptome, einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität), wurden basierend auf konventionellen sicherheitspharmakologischen Studien, Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung, zur Reproduktionstoxizität, zu Mutagenität und lokaler Toxizität keine Risiken für den Menschen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität mit anderen als den in Abschnitt 5.6 aufgeführten Lösungen wurde nicht untersucht. In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Ropivacainhydrochlorid bei einem pH von > 6,0 schwer löslich ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor Anbruch

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C– 8 °C betragen.

ten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

Bezüglich der Haltbarkeit von Mischungen siehe Abschnitt 5.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Für die Aufbewahrung nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 5.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente Polypropylenbeutel:
10 × 100 ml, 20 × 100 ml, 5 × 200 ml,
10 × 200 ml, 20 × 200 ml, 5 × 250 ml,
5 × 500 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Handhabung

Ropivacainhydrochlorid Sintetica-Produkte sind frei von Konservierungsmittel und für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Das Arzneimittel ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, so gut wie partikelfrei und das Behältnis nicht beschädigt ist.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden.

Ropivacain Infusionslösung in Polypropylen-Infusionsbeuteln ist chemisch und physikalisch mit folgenden Arzneimitteln kompatibel:

Konzentration von Ropivacainhydrochlorid Sintetica: 1–2 mg/ml	
Zusatz	Konzentration*
Fentanylcitrat	1,0–10,0 µg/ml
Sufentanilcitrat	0,4–4,0 µg/ml
Morphinsulfat	20,0–100,0 µg/ml
Clonidinhydrochlorid	5,0–50 µg/ml

* Die in der Tabelle angegebenen Konzentrationsbereiche sind breiter als in der klinischen Praxis angewandt. Epidurale Infusionen von Ropivacainhydrochlorid Sintetica/Sufentanilcitrat, Ropivacainhydrochlorid Sintetica/Morphinsulfat und Ropivacainhydrochlorid Sintetica/Clonidinhydrochlorid wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Mischungen sind chemisch und physikalisch 30 Tage bei 20–30 °C stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sind die Mischungen sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C– 8 °C betragen.

Die Infusionsbeutel sind mit einem Anschlussport für das Infusionsbesteck sowie mit einem Injektionsport für die Zugabe anderer pharmazeutischer Produkte zur Lösung versehen. Nach der Zugabe vor der Verabreichung gut durchmischen.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0
Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-Mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82054.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02.11.2011

Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung: 12.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

