1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 2 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jede 10 ml Ampulle enthält 20 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jede 20 ml Ampulle enthält 40 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 10 ml Ampulle enthält 1,47 mmol (33,9 mg) Natrium.
Jede 20 ml Ampulle enthält 2,95 mmol (67,8 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre):

- kontinuierliche Epiduralinfusion oder intermittierende Bolusverabreichung bei postoperativen und Wehenschmerzen
- Feldblockade
- kontinuierliche periphere Nervenblockade mittels kontinuierliche Infusion oder intermittierender Bolusinjektion, z. B. zur postoperativen Schmerztherapie

bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (peri- und postoperativ):

- Einzel- und kontinuierliche periphere Nervenblockade

bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (peri- und postoperativ):

- kaudale Epiduralblockade
- kontinuierliche epidurale Infusion

kontinuierliche epidurale Infusion

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 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.

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Anästhesie-eintritt Minuten	Anästhesie-dauer Stunden
AKUTE SCHMERZTHERAPIE (peri- und postoperativ)					
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 Angeben 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.					

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.

Art der Anwendung
Perineurale und epidurale Injektion.

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 Injektion an den Anzeichen einer Spinalblockade.

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 aufrechterhalten werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abzubrechen.

Zur Epiduralblockade bei Operationen wurden Einzeldosen bis zu 250 mg Ropivacainhydrochlorid verwendet und gut vertragen.

Zur Brachialplexusblockade wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten eine Einzeldosis von 300 mg eingesetzt und gut vertragen.

Bei lang dauernden Blockaden durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusgaben muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nervenschädigung 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 Nebenwirkungen 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 aufrechterhalten. 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 Opioidnebenwirkungen. 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 aufrechterhalten. Mit Infusionsraten oder intermittierenden Injektionen von 10–20 mg pro Stunde über 48 Stunden wurde bei guter Verträglichkeit eine adäquate Analgesie erreicht.

Nierenfunktionsstörung
Normalerweise ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion bei einmaliger Dosierung oder bei Kurzzeitbehandlung keine Dosierungsanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 4.4. und 5.2).

Pädiatrische Patienten (0 bis einschließlich 12 Jahre) – Epiduralblockade

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einfache Kaudale Epiduralblockade Blockade unterhalb T12, bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg	2,0	1	2
Kontinuierliche Epiduralinfusion Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
0 bis 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 bis 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 bis 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 epiduralen Bolusdosen darf ein Volumen von 25 ml in keinem Fall überschritten werden. Standardfachliteratur ist 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.

Die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid bei Frühgeborenen ist nicht dokumentiert.

Kleinkinder und Kinder zwischen 1-12 Jahren

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
AKUTE SCHMERZTHERAPIE **(peri- und postoperativ**			
Einzeldosen bei peripherer Nervenblockade z.B. ilioinguinal Nervenblockade, Plexus-brachialis-Blockade	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Multiple Blockaden	2,0	0,5-1,5	1,0 – 3,0
Kontinuierliche Infusion bei peripherer Nervenblockade bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h
Die Dosierung in der Tabelle sollte als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Schwankungen können vorkommen. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.			

Einzeldosen bei peripheren Nervenblockaden (z.B. ilioinguinal Nervenblockade, Plexus-brachialis-Blockade) sollten 2,5-3,0 mg/kg nicht überschreiten.

Art der Anwendung
Epidurale Injektion.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Allgemeine Gegenanzeigen für eine Epiduralanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Obstetrische Parazervikalanästhesie
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesie-Verfahren sollten nur in adäquat ausgestatten 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 4.2) und angemessen geschult und erfahren im Umgang mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen sein (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) 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 Bradykardie 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 länger 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 schwerwiegenden Nebenwirkungen 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 Amidtyps 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, fortgeschrittener 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 Elimination 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 Injektionslösung 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.

Chondrolyse
Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika (einschließlich Ropivacain) erhalten haben, über Chondrolyse 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 langsamen 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, SpO_2) und lokalen Neurotoxizität (z. B. längere Erholungszeit) erforderlich, die nach Beendigung der Infusion weitergeführt werden sollte.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid 2mg/ml für periphere Nervenblockade wurden bei Kindern unter einem Jahr nicht belegt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid 2mg/ml für Leitungs- und Infiltrationsanästhesie wurde bei Kindern bis zu 12 Jahren inbegriffen nicht belegt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 33,83 mg Natrium pro 10 ml, entsprechend 1,69 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Dieses Arzneimittel enthält 67,66 mg Natrium pro 20 ml, entsprechend 3,38 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder mit Lokalanästhetika vom Amidtyp 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 potenten 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 potenten 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 haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

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 fetalen Bradykardie führen kann. Daher wird eine sorgfältige Überwachung der fetalen 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.

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 Amidtyp. Die Nebenwirkungen 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 Nadeleinstich hervorgerufene Ereignisse (z. B. spinales Hämatom, postdurale Punktionskopfschmerzen, Meningitis und epiduraler Abszess).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen – 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 Nebenwirkungen auftreten können, ist je nach Art der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica unterschiedlich. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacainhydrochlorid Sintetica treten üblicherweise bei überhöhter Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravasaler Injektion auf.

Die Einteilung der Häufigkeit der unten angeführten Nebenwirkungen basiert auf der folgenden Definition:

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), 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, circumorale 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, anaphylatischer 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 Nebenwirkungen

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 Schwangeren, 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 schwerwiegender 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 ernstere Situation dar. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und sogar Herzstillstand können als Resultat hoher systemischer Konzentrationen 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.

Kinder und Jugendliche
Häufigkeit, Typ und Schweregrad der Nebenwirkungen in Kindern sind erwartungsgemäß die gleichen wie in 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).

Behandlung von akuter systemischer Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

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 Arzneimitteln und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 4.8 *„Akute systemische Toxizität“*, *„Toxizität des Zentralnervensystems“* und *„Kardiovaskuläre Toxizität“*).

Behandlung einer Überdosierung

Treten Symptome akuter systemischer Toxizität auf, muss die Injektion 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 ergriffen 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.

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.

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.

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 und Verteilung
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.

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

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 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 apparente Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Gabe. Auch bei Kindern weist Ropivacainhydrochlorid eine zweiphasige Resorption aus dem kaudalen Epiduralraum auf.

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 α1-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 α1-sauren Glycoproteins im Zusammenhang steht.

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

Da Ropivacain einen 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 post-

operativen 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, 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 (Clu) bei Kindern über 6 Monate erreicht Werte, die im Bereich von Erwachsenen liegen. Die in der nachstehenden Tabelle angeführten Werte für die Gesamtclearance (Cl) von Ropivacainhydrochlorid sind nicht vom postoperativen AAG-Anstieg beeinflusst.

Geschätzte PK-Parameter aus der gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Kindern

Altersgruppe	KG[a]	Clu[b]	Vu[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

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 4.4).

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

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 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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. 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 bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Für die Aufbewahrung nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente Polypropylenampullen:
10 x 10 ml, 10 x 20 ml – sterile Ampulle in Plastikblister

Die Polypropylenampullen sind speziell für Luer-Lock- und Luer-fit-Spritzen ausgelegt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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.

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

82053.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.11.2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.08.2015

10. Stand der Information

Dezember 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig