1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 5 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ropivacainhydrochlorid.
Jede 10 ml Ampulle enthält 50 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 10 ml Ampulle enthält 1,38 mmol (31,7 mg) Natrium.

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

Ropivacainhydrochlorid Sintetica 5 mg/ml Injektionslösung wird angewendet zur

- intrathekalen Verabreichung zur Anästhesie in der Chirurgie bei Erwachsenen.
- Einzelnen periphere Nervenblockade bei Kindern ab 1 Jahr bis einschließlich 12 Jahren für akute Schmerztherapie (peri- und post-operativ)

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 Kinder (über 12 Jahre)
Die folgenden Dosierungen in der Tabelle dienen als Richtlinie für intrathekale Blockaden bei Erwachsenen. Es sollte die kleinstmögliche Dosis zum Erreichen einer wirksamen Blockade zur Anwendung kommen. Bei der Dosiswahl sind die Erfahrung des Arztes und Kenntnis des körperlichen Zustands des Patienten von Bedeutung.

	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Anästhesie-eintritt Minuten	Anästhesie-dauer Stunden
ANÄSTHESIE IN DER CHIRURGIE **Intrathekale Verabreichung** Chirurgie	5,0	3–5	15–25	1–5	2–6
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind 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.					

Kinder und Jugendliche
Eine intrathekale Verabreichung wurde weder bei Säuglingen, Kleinkindern, noch bei Kindern untersucht.

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).

Art der Anwendung

Intrathekale Injektion.

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, wird eine vorsichtige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Eine versehentliche intravasale Injektion/Infusion kann an einer vorübergehenden Zunahme der Herzfrequenz erkannt werden.

Vor und während der Verabreichung der Hauptdosis sollte eine Aspiration durchgeführt werden. Die Hauptdosis ist langsam 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.

Eine intrathekale Injektion ist erst zu verabreichen, wenn der Subarachnoidalraum identifiziert ist und wenn die aus der Spinalnadel austretende oder aspirierte Cerebrospinalflüssigkeit (CFS) klar ist.

Kinder und Jugendliche

Kleinkinder und Kinder zwischen 1-12 Jahren

	Konzentration	Volumen	Dosis (mg/kg)
AKUTE SCHMERZTHERAPIE (peri– und postoperativ)			
Einzelne Injektion für eine periphere Nervenblockade (z.B. Ilioinguinale Nervenblockade, Plexus Brachialis Block)	5,0 mg/ml	0,5 – 0,6 ml/kg	2,5 – 3,0 mg/kg

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind als Richtwerte für die Anwendung in der Pädiatrie zu betrachten. Individuelle Abweichungen sind möglich. Bei Kindern mit hohem Körpergewicht ist häufig eine schrittweise Reduzierung der Dosierung erforderlich, die sich am Idealgewicht orientieren sollte. Für Faktoren, die bestimmte Blockadetechniken beeinflussen, und für individuelle Patientenanforderungen sollten Standardlehrbücher herangezogen werden.

Die Dosierungen für periphere Blockaden bei Säuglingen und Kindern dienen als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern ohne schwere Erkrankungen. Bei Kindern mit schweren Erkrankungen werden konservativere Dosierungen und eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Ropivacain Sintetica 5 mg/ml ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr zugelassen; die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen ist nicht dokumentiert.

Art der Anwendung
Intrathekale Injektion.

Kinder und Jugendliche

Eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion wird empfohlen, um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden. Die Vitalfunktionen des Patienten sollten während der Injektion engmaschig überwacht werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abzubrechen.

Eine Aufteilung der berechneten Lokalanästhesie-Dosis wird empfohlen. Bei Ultraschalltechniken sind häufig niedrigere Dosierungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Anwendung von Ropivacain 5 mg/ml in Dosen von 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) wurden hohe Gesamtplasmakonzentrationen beobachtet, ohne dass systemische toxische Ereignisse auftraten. Es wird empfohlen, bei Blockaden, bei denen hohe Volumina von mehr als 3 mg/kg (0,6 ml/kg) erforderlich sind (z. B. Fascia-iliaca-Kompartiment-Blockade), eine niedrigere Ropivacain-Konzentration zu verwenden.

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 Regionalanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Obstetrische Parazervikalanästhesie
- Blockaden großer Nerven sind bei hypovolämischen Patienten kontraindiziert

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesie-Verfahren sollten nur an Orten mit entsprechender Ausrüstung und Personal durchgeführt werden. 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 unerwünschter Wirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) sein. Nach intrathekaler Verabreichung ist nicht mit systemischer Toxizität zu rechnen, da die verabreichte Dosis niedrig ist. Die Verabreichung einer übermäßig hohen Dosis in den Subarachnoidalraum kann zu einem totalen Spinalblock führen (siehe Abschnitt 4.9).

Kardiovaskuläre Wirkungen
Epiduralanästhesie 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.

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 Intrathekalen Anästhesie, 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 porphyrogen 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.

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
Die intrathekale Verabreichung an Säuglinge, Kleinkinder und Kinder ist nicht belegt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid 5mg/ml für periphere Nervenblockade wurden bei Kindern unter einem Jahr nicht belegt.

Die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica 5 mg/ml bei Kindern unter einem Jahr ist nicht zugelassen.
Neugeborene können spezielle Aufmerksamkeit benötigen, aufgrund der Unreife der Stoffwechselwege. Die größeren Variationen der Plasma-Konzentration von Ropivacain, welche bei klinischen Studien von Neugeborenen beobachtet wurden, deuten auf ein mögliches erhöhtes Risiko der systemischen Toxizität dieser Altersgruppe hin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 31,6 mg Natrium pro 10 ml, entsprechend 1,6% 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 wirkungsstarken 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 wirkungsstarken 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 Intrathekalen Anästhesie 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.

Wird eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal verabreicht oder bei Verabreichung einer zu hohen intrathekalen Dosis kann es bei allen Lokalanästhetika zu einem totalen Spinalblock kommen. Systemische und lokale unerwünschte Wirkungen von Ropivacainhydrochlorid treten üblicherweise bei überhöhter Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravasaler Injektion auf. Da die bei der intrathekalen Anästhesie angewandten Dosen allerdings niedrig sind, ist nicht mit systemischen toxischen Wirkungen zu rechnen.

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, andere Krampfanfälle, 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, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Häufig: Rückenschmerzen

* Diese Reaktionen treten nach intrathekaler Verabreichung häufiger auf als angegeben.
** 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, Kaudasyndrom), die in seltenen Fällen anhalten können, wurden, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit 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.

Totaler Spinalblock
Ein totaler Spinalblock kann auftreten, wenn eine zu große intrathekale Dosis 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 darauffolgenden 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, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimitteln und Medizinprodukte, Abt. Pharmakoviligilanz, 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"*).

Nach intrathekaler Verabreichung ist nicht mit systemischer Toxizität zu rechnen, da die verabreichte Dosis niedrig ist. Die Verabreichung einer übermäßig hohen Dosis in den Subarachnoidalraum kann zu einem totalen Spinalblock führen.

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 der 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. 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. Ropiva-

cainhydrochlorid 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 Epiduralinfusion 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 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, 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.

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-Wert-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 – 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

82055.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

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

10. Stand der Information

Dezember 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig