

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacainhydrochlorid Kabi 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder 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 1,48 mmol (oder 34 mg) Natrium.
Jede 20 ml Ampulle enthält 2,96 mmol (oder 68 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4,0 bis 6,0 und einer Osmolalität zwischen 255 und 305 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacainhydrochlorid Kabi 2 mg/ml Injektionslösung ist indiziert zur Behandlung akuter Schmerzzustände:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Alter von über 12 Jahren
 - kontinuierliche epidurale Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung zur postoperativen oder geburtshilflichen Analgesie
 - Leitungs- und Infiltrationsanästhesie
 - kontinuierliche periphere Nervenblockade durch kontinuierliche Infusion oder intermittierende Bolusinjektionen,

z. B. zur Behandlung postoperativer Schmerzen

- Bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (während und nach Operationen)
 - einmalige und kontinuierliche periphere Nervenblockade
- Bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (während und nach Operationen)
 - kaudale Epiduralblockade
 - kontinuierliche epidurale Infusion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre:

Die folgende Tabelle 1 dient als Leitfaden für gebräuchliche Blockaden. Es sollte die kleinste Dosis angewendet werden, die eine wirksame Blockade hervorruft. Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Arztes sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

Siehe Tabelle 1

Art der Anwendung

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Wenn eine hohe Dosis injiziert werden soll, wird die vorherige Verabreichung einer Testdosis von 3 bis 5 ml Lidocain (Lignocain) mit Adrenalin (Epinephrin) empfohlen. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion lässt sich an einer vorübergehenden Erhöhung der Herzfrequenz und eine unbeabsichtigte

intrathekale Injektion durch Anzeichen einer Spinalblockade erkennen.

Eine Aspiration sollte vor und während der Applikation der Hauptdosis durchgeführt werden. Die Hauptdosis sollte langsam oder in steigenden Dosen mit einer Geschwindigkeit von 25 bis 50 mg/min injiziert werden, wobei die Vitalfunktionen des Patienten unter dauerndem Sprechkontakt streng zu überwachen sind. Beim Auftreten toxischer Symptome muss die Injektion sofort gestoppt werden.

Bei länger dauernden Blockaden, durch kontinuierliche epidurale Infusion oder durch wiederholte Bolusinjektion, müssen die Risiken toxischer Plasmakonzentrationen oder lokaler Nervenläsionen bedacht werden. Die bei Operationen und postoperativer Analgesie über einen Zeitraum von 24 Stunden kumulativ verabreichten Dosen von bis zu 675 mg Ropivacain wurden von Erwachsenen gut vertragen, ebenso wie die postoperativ über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich über eine epidurale Infusion verabreichten Dosen von bis zu 28 mg/Stunde. Eine begrenzte Anzahl von Patienten erhielt höhere Dosen von bis zu 800 mg pro Tag, die mit relativ wenigen unerwünschten Wirkungen verbunden waren.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen wird folgende Technik empfohlen: Falls dies nicht schon präoperativ durchgeführt wurde, wird mit einem Epidural-katheter mit Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml eine Epiduralanästhesie eingeleitet. Die Analgesie wird mit einer Infusion von Ropivacainhydrochlorid Kabi 2 mg/ml aufrechterhalten. Infusionsgeschwindigkeiten von 6 bis 14 ml/Stunde (12 bis 28 mg) sichern bei mäßigen bis schweren postoperativen Schmerzen in den meisten Fällen eine ausreichende Analgesie mit nur geringer und nicht progressiver motorischer Blockade. Die maximale Anwendungsdauer

Tabelle 1 Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre

BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
Lumbale Epiduralanalgesie					
Bolus	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Intermittierende Injektionen (top-up) (z. B. Behandlung von Wehenschmerz)	2,0	10–15 (Minimum Intervall 30 Minuten)	20–30		
Kontinuierliche epidurale Infusion z. B.					
– geburtshilfliche Analgesie	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	n/z	n/z
– postoperative Analgesie	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/z	n/z
Thorakale Epiduralanalgesie					
Kontinuierliche Infusion (postoperative Schmerzen)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/z	n/z
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1–100	2,0–200	1–5	2–6
Periphere Nervenblockade (N.femoralis Blockade oder interskalenäre Blockade) Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Injektionen (z. B. Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/z	n/z

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind so festgelegt, dass eine wirksame Blockade erreicht wird. Sie sollten als Richtlinien zur Anwendung bei Erwachsenen betrachtet werden. Individuelle Abweichungen hinsichtlich Einsetzen und Dauer der Blockade treten auf. Die Angaben in der Spalte „Dosis“ geben die erwarteten durchschnittlichen Dosisbereiche an. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen und für individuelle Patientenbedürfnisse sollte Fachliteratur konsultiert werden.

n/z = nicht zutreffend

er der Epiduralblockade ist 3 Tage. Der analgetische Effekt sollte engmaschig überwacht werden, damit, sobald die Schmerzsituation es ermöglicht, der Katheter entfernt werden kann. Mit dieser Technik wird eine signifikante Reduktion des Bedarfes an Opioiden erreicht.

In klinischen Prüfungen wurde Ropivacain 2 mg/ml als epidurale Infusion alleine oder gemischt mit 1 bis 4 µg/ml Fentanyl bis zu 72 Stunden zur Behandlung von postoperativen Schmerzen gegeben. Die Kombination von Ropivacain und Fentanyl verbesserte die Schmerzlinderung, verursachte aber Opioid-typische Nebenwirkungen. Die Kombination von Ropivacain und Fentanyl wurde nur für Ropivacain 2 mg/ml untersucht.

Bei kontinuierlicher peripherer Regionalanästhesie, entweder durch kontinuierliche Infusion oder durch wiederholte Injektionen, muss das Risiko von toxischen Plasmakonzentrationen bzw. von lokalen Nervenläsionen bedacht werden. In klinischen Prüfungen wurde vor dem Eingriff eine femorale Nervenblockade mit 300 mg Ropivacain 7,5 mg/ml und ein Interskalenusbloc mit 225 mg Ropivacain 7,5 mg/ml gesetzt. Die Schmerzfremheit wurde anschließend mit Ropivacain 2 mg/ml aufrechterhalten. Infusionsraten oder intermittierende Injektionen von 10 bis 20 mg pro Stunde über 48 Stunden führten zu ausreichender Analgesie und wurden gut vertragen.

Konzentrationen über 7,5 mg Ropivacain/ml sind für die Indikation Kaiserschnitt nicht dokumentiert.

Erkrankung der Nieren

Bei Anwendung von Einzeldosen oder bei Kurzzeitanwendung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Anpassung der Dosis im Allgemeinen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Erkrankung der Leber

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei wiederholter Verabreichung kann eine Verminderung der Dosierung zur Anpassung an die verzögerte Ausscheidung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder bis einschließlich 12 Jahre

Epiduralanästhesie siehe Tabelle 2

Die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen wurde nicht dokumentiert.

Periphere Nervenblockaden siehe Tabelle 3

Einzelne Injektionen zur peripheren Nervenblockade (z. B. Ilioinguinalnerv-Blockade, Plexus-brachialis-Blockade, Fascia-iliaca-Kompartiment-Blockade) sollten 2,5–3,0 mg/kg nicht überschreiten.

Für eine kontinuierliche Nervenblockade wird eine Dosis von 0,2–0,6 mg/kg/h (0,1–0,3 ml/kg/h) bis zu 72 Stunden empfohlen.

Die empfohlene Dosierung für die periphere Nervenblockade bei Kleinkindern und Kindern gibt Richtgrößen für Kinder ohne schwerwiegende Erkrankung an. Bei Kindern mit schwerwiegenden Erkrankungen wer-

Tabelle 2 Epiduralanästhesie: Kinder im Alter von 0 (Neugeborene) bis einschließlich 12 Jahre

BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN (während und nach Operationen)	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einzeitige Epiduralanästhesie Blockade unterhalb von T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg	2,0	1	2
Kontinuierliche epidurale Infusion bei Kindern mit einem Körpergewicht von bis zu 25 kg			
0–6 Monate			
Bolus ^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			
Bolus ^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			
Bolus ^b	2,0	1	2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 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. Das Volumen für die einzeitige Epiduralanästhesie und für die epiduralen Bolusinjektionen sollte 25 ml pro Patient nicht überschreiten. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.

^a Dosen im unteren Bereich des Dosisbereichs werden für thorakale epidurale Blockaden empfohlen, während Dosen im oberen Bereich für lumbale epidurale Blockaden und Kaudal-Blockaden empfohlen werden.

^b Empfohlen für lumbale epidurale Blockaden. Es ist sinnvoll, die Bolusgabe für eine thorakale epidurale Analgesie zu reduzieren.

Tabelle 3 Periphere Nervenblockaden: Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 12 Jahre

BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN (während und nach Operationen)	Konzentration mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einzeitige Injektionen zur peripheren Nervenblockade (z. B. Ilioinguinalnerv-Blockade, Plexus-brachialis-Blockade, Fascia-iliaca-Kompartiment-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 zur peripheren Nervenblockade für Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 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.

den eher konservative Dosierungen und eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Vermeidung einer intravasalen Verabreichung wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Verabreichung empfohlen. Die Vitalfunktionen des Patienten sollten während der Injektion sorgfältig überwacht werden. Falls toxische Symptome auftreten, muss die Injektion sofort gestoppt werden.

Eine einzelne kaudale Epiduralinjektion von Ropivacain 2 mg/ml bewirkt bei der Mehrzahl der Patienten eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb T12, wenn eine Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg verwendet wird. Um eine abweichende Ausbreitung der Nervenblockade zu erreichen, kann das Volumen der kaudalen Epiduralinjektion gemäß Empfehlung der Fachliteratur angepasst werden. Bei Kindern über 4 Jahren wurden Dosierungen bis zu 3 mg/kg bei einer Ropivacain-Konzen-

tration von 3 mg/ml untersucht. Allerdings treten bei dieser Konzentration vermehrt motorische Blockaden auf.

Die Fraktionierung der berechneten Dosis des Lokalanästhetikums wird bei jeder Anwendungsart empfohlen.

Für den Fall, dass eine Infusion von Ropivacain empfohlen ist, kann Ropivacainhydrochlorid Kabi Infusionslösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Ropivacain oder anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Allgemeine Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Epiduralanästhesie sollten unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum berücksichtigt werden
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten ausschließlich in entsprechend eingerichteten Räumlichkeiten und durch entsprechend geschultes Personal erfolgen. Ausrüstung und Arzneimittel für das Monitoring und für eine notfallmäßige Wiederbelebung sind bereitzustellen.

Patienten, bei denen eine große Blockade vorgenommen wird, sollten in einem bestmöglichen klinischen Zustand sein und vor Beginn der Blockade einen intravenösen Zugang erhalten.

Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorichtsmaßnahmen ergreifen, um eine intravasale Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Er sollte entsprechend ausgebildet sein und über ausreichende Kenntnisse bezüglich der Anzeichen und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderer Komplikationen wie z. B. einer unbeabsichtigten subarachnoidalen Injektion, die eine hohe Spinalanästhesie mit Apnoe und Hypotonie verursachen kann, verfügen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Nach der Plexus-brachialis-Blockade und der Epiduralanästhesie traten Krämpfe vergleichsweise am häufigsten auf. Dies resultiert wahrscheinlich aus einer akzidentellen intravasalen Injektion oder einer zu schnellen Absorption vom Injektionsort.

Vorsicht ist erforderlich, um Injektionen in entzündete Gebiete zu vermeiden.

Herz-Kreislauf

Epidural- und Spinalanästhesien können Hypotonie und Bradykardie auslösen. Eine Hypotonie sollte unverzüglich durch intravenöse Gabe eines Vasopressors und einer angemessenen vaskulären Volumensubstitution behandelt werden.

Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sind streng zu überwachen. Ein EKG-Monitoring sollte in Betracht gezogen werden,

da sich kardiale Effekte addieren können (siehe Abschnitt 4.5).

In seltenen Fällen wurde über das Auftreten eines Herzstillstandes während der Anwendung von Ropivacain zur Epiduralanästhesie oder zur peripheren Nervenblockade, vor allem nach einer versehentlichen intravasalen Injektion bei älteren Patienten und bei Patienten mit begleitender Herzerkrankung, berichtet. In einigen Fällen war die Wiederbelebung schwierig. Bei einem Herzstillstand können längere Wiederbelebungsversuche erforderlich sein, um die Möglichkeit eines erfolgreichen Ausgangs zu verbessern.

Blockaden in der Kopf- und Halsregion

Bestimmte lokalanästhetische Verfahren, wie z. B. Injektionen in der Kopf- und Halsregion, können unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit einer erhöhten Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen verbunden sein.

Plexusblockaden

Plexusblockaden können implizieren, dass ein großes Volumen eines Lokalanästhetikums in stark vaskularisierten Regionen, oft in der Nähe großer Gefäße, angewendet wird. Dort besteht ein erhöhtes Risiko einer intravasalen Injektion und/oder einer schnellen systemischen Absorption, was zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypovolämie

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

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Patienten in altersbedingt schlechtem Allgemeinzustand oder Patienten mit anderen beeinträchtigenden Faktoren wie teilweisem oder vollständigem AV-Block, fortgeschrittener Leber- oder Nierenfunktionsstörung, benötigen besondere Aufmerksamkeit, auch wenn bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie besonders häufig angezeigt ist.

Patienten mit Funktionsstörung von Leber und Niere

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei wiederholter Verabreichung kann eine Verminderung der Dosierung zur Anpassung an die verzögerte Ausscheidung erforderlich werden.

Bei Anwendung von Einzeldosen oder bei Kurzzeitanwendung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Anpassung der Dosis im Allgemeinen nicht erforderlich. Azidose und verminderte Plasmaproteinkonzentrationen, wie sie häufig bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beobachtet werden, erhöhen möglicherweise die systemische Toxizität.

Akute Porphyrie

Ropivacainhydrochlorid Kabi Injektionslösung kann möglicherweise eine Porphyrie auslösen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur angewendet werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht. Angemessene Vorichtsmaßnahmen bei gefährdeten Patienten sollten entsprechend Standardlehrbüchern und/oder in Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

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. Intraartikuläre Dauerinfusionen mit Ropivacainhydrochlorid Kabi sollten vermieden werden, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht erwiesen wurden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,4 mg Natrium pro ml. Dies entspricht 0,17% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Langzeitanwendung

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

Kinder

Bei Neugeborenen kann besondere Vorsicht geboten sein, da die Stoffwechselfunktionen noch nicht vollständig ausgereift sind. In klinischen Untersuchungen variierten die Plasmakonzentrationen von Ropivacain bei Neugeborenen stark. Möglicherweise ist daher das Risiko für eine systemische Toxizität in dieser Altersgruppe erhöht, besonders bei kontinuierlicher epiduraler Infusion. Die empfohlenen Dosierungsangaben bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten.

Ropivacain sollte bei diesen Patienten nur unter ständiger Beobachtung von systemischer Toxizität (z. B. Anzeichen von ZNS-Toxizität, EKG, Blutsauerstoffsättigungswert) und lokalen neurotoxischen Ereignissen (z. B. verlängerte Erholungsphase) angewendet werden. Aufgrund einer langsamen Ausscheidung von Ropivacain bei Neugeborenen sollten diese Kontrollen auch nach der Infusion fortgeführt werden.

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur Leitungs- und Infiltrationsanästhesie ist für Kinder bis einschließlich 12 Jahren nicht belegt.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur peripheren Nervenblockade ist für Kleinkinder unter 1 Jahr nicht belegt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid Kabi sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Arzneimittel erhalten, die strukturell mit Anästheti-

ka vom Amidtyp verwandt sind, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Dies trifft z.B. für bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Kabi und Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-) Wirkungen verstärken. Es sind keine spezifischen Interaktionsstudien mit Ropivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) durchgeführt worden, dennoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Cytochrom-P-450 (CYP) 1A2 ist beteiligt an der Bildung von 3-Hydroxyropivacain, dem Hauptmetaboliten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin, einem selektiven und wirksamen CYP1A2-Hemmer, war die Plasmaclearance von Ropivacain in vivo um bis zu 77 % vermindert. Somit können starke CYP1A2-Hemmer wie Fluvoxamin und Enoxacin, wenn sie während einer längeren Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Kabi gleichzeitig gegeben werden, Wechselwirkungen mit Ropivacain haben. Eine längere Anwendung von Ropivacain sollte bei Patienten, die begleitend mit starken CYP1A2-Hemmern behandelt werden, vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol, einem selektiven und wirksamen CYP3A4-Hemmer, wurde die Plasmaclearance von Ropivacain in vivo um 15 % vermindert. Die Hemmung dieses Isoenzym ist jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

In vitro ist Ropivacain ein kompetitiver Hemmer von CYP2D6, jedoch hemmt es dieses Isoenzym offensichtlich nicht bei klinisch erreichten Plasmakonzentrationen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mit Ausnahme der epiduralen Anwendung in der Geburtshilfe gibt es keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ropivacain in der Schwangerschaft beim Menschen. In tierexperimentellen Studien zeigten sich keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen zum Übertritt von Ropivacain in die Muttermilch beim Menschen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Abhängig von der Dosis kann jedoch ein geringer Einfluss auf mentale Funktion und Koordination erwartet werden. Auch wenn sonst keine deutlichen Zeichen einer ZNS-Toxizität vorhanden sind, können die motorische Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit vorübergehend vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacainhydrochlorid Kabi entspricht dem anderer lang wirksamer Lokalanästhetika vom Amidtyp. Die Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst unterschieden werden, z.B. einer Hypotonie und einer Bradykardie während der Epiduralanästhesie und den Ereignissen, die durch das Einstechen der Nadel verursacht werden (z.B. Spinalhämatom, postduraler Punktionskopfschmerz, Meningitis und epiduraler Abszess).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, Übelkeit und Hypotonie, sind während Anästhesie und Operationen im Allgemeinen sehr häufig. Es ist nicht möglich, die Reaktionen, die durch die klinische Situation verursacht werden, von solchen zu unterscheiden, die durch das Arzneimittel oder die Blockade verursacht werden.

Der zu erwartende Anteil an Patienten, die Nebenwirkungen erleiden, schwankt mit der Art der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Kabi. Systemische und lokale

Nebenwirkungen von Ropivacain treten gewöhnlich wegen übermäßiger Dosierung, schneller Absorption oder versehentlicher intravasaler Injektion auf.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die verwendeten Häufigkeitsangaben in der Tabelle 4 in Abschnitt 4.8 sind wie folgt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Neuropathie und Verletzung des Rückenmarks (z.B. Arteria spinalis anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Cauda equina Syndrom) wurden mit der Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht und können in seltenen Fällen zu bleibenden Schäden führen. Diese Komplikationen sind unab-

Tabelle 4 Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	ZNS-Toxizitätssymptome (Krämpfe, tonisch-klonische Krämpfe, Anfälle, Benommenheit, zirkumorale Parästhesie, Taubheit 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Temperaturerhöhung, Muskelsteifheit (Rigor), Schüttelfrost
	Gelegentlich	Absinken der Körpertemperatur

^a Eine Hypotonie kommt bei Kindern seltener vor (> 1/100 bis < 1/10).

^b Erbrechen tritt bei Kindern häufiger auf (> 1/10).

* Diese Symptome treten normalerweise aufgrund versehentlicher intravasaler Injektion, Überdosierung oder schneller Absorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

hängig vom verwendeten Lokalanästhetikum.

Nach einer Epiduralanästhesie kann insbesondere bei Schwangeren eine starke Sympathikusblockade oder kraniale Ausbreitung des Lokalanästhetikums auftreten, was gelegentlich zu einem Horner-Syndrom führen kann, gekennzeichnet durch Miosis, Ptosis und Anhidrose. Spontane Besserung tritt bei Absetzen der Behandlung ein.

Totale spinale Blockade

Eine totale spinale Blockade kann auftreten, wenn eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal angewendet wird.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen in erster Linie das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System. Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums verursacht, die bei einer (versehentlichen) intravasalen Injektion, Überdosierung oder außergewöhnlich schnellen Absorption aus stark vaskularisierten Regionen auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4). ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika vom Amidtyp ähnlich, während kardiale Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ stärker von dem Arzneimittel abhängen.

ZNS-Toxizität

Bei toxischen Wirkungen auf das ZNS können Stufen mit Symptomen und Anzeichen ansteigenden Schweregrades unterschieden werden. Anfänglich werden Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, leichte Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien beobachtet. Dysarthrie, Muskelsteifigkeit und Muskelzuckungen sind schwerwiegender und gehen einem Anfall von generalisierten Krämpfen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht als ein neurotisches Verhalten missverstanden werden. Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe können folgen, die einige Sekunden bis mehrere Minuten dauern können. Hypoxie und Hyperkapnie treten zusammen mit Respirationsstörungen während der Konvulsionen durch die erhöhte Muskelaktivität rasch auf. In schweren Fällen kann sogar eine Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose verstärkt und verlängert die toxischen Wirkungen der Lokalanästhetika.

Die Regeneration folgt auf die Rückverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS und der anschließenden Metabolisierung und Ausscheidung. Die Regeneration kann schnell erfolgen, es sei denn, es wurden große Mengen injiziert.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die Symptome der kardiovaskulären Toxizität sind schwerwiegender. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und sogar Herzstillstand können infolge hoher systemischer Konzentrationen des Lokalanästhetikums auftreten. Die i. v.-Infusion von Ropivacain bewirkte bei freiwilligen Probanden eine Verringerung der Reizleitung und Kontraktilität.

Toxischen Wirkungen auf das kardiovaskuläre System gehen im Allgemeinen ZNS-Toxizitätssymptome voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist durch Substanzen wie Benzodiazepine oder Barbiturate stark sediert.

Kinder

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind mit denen bei Erwachsenen vergleichbar mit Ausnahme von Hypotension, die bei Kindern weniger häufig (> 1 von 100 bis < 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger (> 1 von 10) auftritt.

Bei Kindern können frühe Anzeichen einer lokalen Toxizität des Anästhetikums schwer erkennbar sein, da sie ggf. nicht in der Lage sind, diese verbal adäquat auszudrücken (siehe auch Abschnitt 4.4).

Behandlung von akuter systemischer Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion kann unmittelbare (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische toxische Reaktionen verursachen. Bei einer Überdosierung werden abhängig von der Injektionsstelle Spitzenplasmakonzentrationen erst ein bis zwei Stunden nach der Injektion erreicht. Zeichen von Toxizität können daher verzögert auftreten (siehe Abschnitt 4.8 „Akute systemische Toxizität“, „ZNS-Toxizität“ und „Kardiovaskuläre Toxizität“).

Behandlung

Wenn Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, muss die Verabreichung des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen werden. Symptome, die das ZNS betreffen (Krämpfe, Depression des ZNS), müssen umgehend durch entsprechende Unterstützung der Atemwege/des Atmens und durch Verabreichung eines Antikonvulsivums behandelt werden.

Sollte ein Kreislaufstillstand eintreten, müssen umgehend kardiopulmonale Wiederbelebungsmaßnahmen ergriffen werden. Eine optimale Sauerstoffzufuhr, künstliche Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose sind lebenswichtig.

Bei einer Herz-Kreislauf-Depression (niedriger Blutdruck, Bradykardie) sollte eine angemessene Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, vasopressorischen, chronotropen und/oder inotropen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Kindern sollten

Dosen entsprechend ihrem Alter und Gewicht verabreicht werden.

Bei Auftreten eines Herzstillstandes können längere Wiederbelebungsversuche für einen erfolgreichen Ausgang erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, ATC-Code: N01BB09

Ropivacain ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. In hohen Dosen ruft es eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie hervor, während es in niedrigeren Dosen sensorische Blockaden (Analgesie) mit begrenzter und nichtprogressiver motorischer Blockade bewirkt.

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

Besonders charakteristisch für Ropivacain ist die lange Wirkdauer. Latenzzeit und Wirkdauer der Lokalanästhesie hängen vom Applikationsort und der Dosis ab. Durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin [Epinephrin]) kann die Wirkdauer nicht verlängert werden. Weitere Informationen zu Latenzzeit und Wirkdauer von Ropivacainhydrochlorid Kabi, siehe Abschnitt 4.2 (Tabelle 1).

Gesunde Probanden vertrugen eine i. v.-Infusion mit Ropivacain bei geringen Dosen sehr gut und bei den maximal tolerierten Dosen mit den erwarteten ZNS-Symptomen. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacain deuten auf eine große therapeutische Breite hin, wenn es entsprechend den empfohlenen Dosierungen verwendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Ropivacain hat ein chirales Zentrum und ist als reines S(-)-Enantiomer verfügbar. Es ist stark fettlöslich. Alle Metaboliten haben lokale anästhetische Wirkung, jedoch mit beträchtlich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.

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

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, der Art der Applikation und der Vaskularisierung des Gewebes der Injektionsstelle ab. Ropivacain hat eine lineare Pharmakokinetik und die maximale Plasmakonzentration ist proportional zur Dosis.

Ropivacain wird vollständig und zweiphasig aus dem Epiduralraum resorbiert. Die Halbwertszeiten für die schnelle und die langsame Phase des biphasischen Prozesses liegen bei Erwachsenen im Bereich von 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Eliminierung.

zung von Ropivacain, was erklärt, warum die gemessene terminale Halbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach i. v.-Verabreichung. Bei Kindern verläuft die Resorption von Ropivacain aus dem kaudalen Epiduralraum ebenfalls zweiphasig.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von 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 nach i. v.-Verabreichung. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein (AAG) gebunden, der ungebundene Anteil beträgt ca. 6%.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalenärer Infusion wurde im Zusammenhang mit einem postoperativen Anstieg des alpha-1-sauren Glykoproteins ein Anstieg der Gesamtkonzentration im Plasma beobachtet. Schwankungen der ungebundenen, d. h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren sehr viel geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.

Ropivacain besitzt eine mittlere bis geringe hepatische Eliminationsrate. Daher sollte seine Eliminationsgeschwindigkeit von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängen. Ein postoperativer Anstieg des AAG verringert die ungebundene Fraktion aufgrund der zunehmenden Proteinbindung. Wie man in Studien bei Kindern und Erwachsenen gesehen hat, wird hierdurch wiederum die Gesamtclearance herabgesetzt, was zu einem Anstieg der Gesamtplasmakonzentration führt. Die Clearance der ungebundenen Anteile von Ropivacain bleibt unverändert, wie sich während postoperativer Infusionen anhand der stabilen Konzentrationen der ungebundenen Fraktion zeigen ließ. Pharmakodynamische Effekte und Toxizität hängen demnach mit dem ungebundenen Anteil im Plasma zusammen.

Ropivacain überwindet die Plazentaschranke leicht, und es stellt sich schnell ein Gleichgewicht der ungebundenen Konzentration im Plasma ein. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung im Fötus ist geringer als bei der Mutter, was beim Fötus zu geringeren Gesamtplasmakonzentrationen führt als bei der Mutter.

Biotransformation und Eliminierung

Ropivacain wird extensiv metabolisiert, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Insgesamt werden nach i. v.-Verabreichung 86% der Dosis über den Urin ausgeschieden, jedoch nur ca. 1% als unveränderte Substanz. Der Hauptmetabolit ist das 3-Hydroxy-Ropivacain (ca. 37%), das hauptsächlich in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten beträgt ca. 1–3% der Dosis. Konjugiertes und unkonjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain treten nur in gerade nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.

Ein ähnliches Metabolitenmuster wie bei Erwachsenen wurde bei Kindern über einem Jahr festgestellt.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat wenig bis gar keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ropivacain. Die renale PPX-Clearance korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Das Fehlen der Korrelation zwischen der Gesamt-Exposition, die als AUC dargestellt wird, und der Kreatinin-Clearance deutet darauf hin, dass für die vollständige Elimination von PPX zusätzlich zur renalen Ausscheidung ein nicht renaler Eliminationsweg von Bedeutung ist. Einige Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können eine erhöhte PPX-Exposition aufweisen, die auf eine reduzierte nicht renale Elimination zurückzuführen ist. Aufgrund der reduzierten ZNS-Toxizität von PPX im Vergleich zu Ropivacain werden die klinischen Auswirkungen bei einer Kurzbehandlung als geringfügig angesehen. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine regelmäßige Dialysebehandlung bekommen, wurden nicht untersucht.

Kinder

Die Pharmakokinetik von Ropivacain wurde in einer gepoolten PK Patientenanalyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren untersucht. Die Clearance des ungebundenen Ropivacain und des PPX sowie das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion hängen bis zur vollständigen Ausreifung der Leberfunktion von Körpergewicht und Alter ab. Danach hängt die Clearance vorwiegend vom Körpergewicht ab. Dies ist anscheinend für das ungebundene Ropivacain mit 3 Jahren der Fall, für PPX bereits mit 1 Jahr und für das Verteilungsvolumen der ungebundenen Frak-

tion des Ropivacain mit 2 Jahren. Das Verteilungsvolumen des ungebundenen PPX ist nur vom Körpergewicht abhängig. PPX kann während der Epiduralinfusion kumulieren, da es eine längere Halbwertszeit und eine geringere Clearance besitzt.

Die Clearance (Cl_u) des ungebundenen Ropivacain erreichte bei Kindern über 6 Monaten Werte, die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in Tabelle 5 aufgeführten Werte der totalen Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des AAG beeinflusst.

Siehe Tabelle 5

Die nach einer Kaudal-Blockade kalkulierten mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (Cu_{max}) waren bei Neugeborenen höher, und die Zeit bis Cu_{max} (t_{max}) erreicht war, nahm mit zunehmendem Alter ab (Tabelle 6). Die kalkulierten mittleren ungebundenen Plasmakonzentrationen nach 72-stündiger epiduraler Infusion in den empfohlenen Dosierungen lagen bei Neugeborenen ebenfalls höher als bei Kleinkindern und Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 6

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreicht die Clearance des ungebundenen Ropivacain 34% und die Clearance des ungebundenen PPX 71% des Wertes beim Erwachsenen. Im Vergleich zu älteren Kindern ist die systemische Verfügbarkeit bei

Tabelle 5 Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter aus der gepoolten pädiatrischen PK Analyse

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

^a Medianes Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe gemäß WHO Datenbank

^b Clearance des ungebundenen Ropivacain

^c Verteilungsvolumen des ungebundenen Ropivacain

^d Totale Ropivacainclearance

^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacain

^f Terminale Halbwertszeit von PPX

Tabelle 6 Kalkulierte mittlere und beobachtete Bereiche von ungebundenem Cu_{max} nach einmaliger Kaudal-Blockade

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

^a Ungebundene maximale Plasmakonzentration

^b Zeit bis die ungebundene maximale Plasmakonzentration erreicht ist

^c Beobachtete und dosisangepasste ungebundene maximale Plasmakonzentrationen

Neugeborenen und Kindern zwischen 1 und 6 Monaten höher, was mit der Unreife ihrer Leberfunktion zusammenhängt. Dies wird jedoch zum Teil dadurch kompensiert, dass bei Kleinkindern unter 6 Monaten für die kontinuierliche Infusion eine um 50 % reduzierte Dosierung empfohlen wird.

Eine auf den in der Patientenanalyse ermittelten PK Parametern und ihrer Varianz basierte Kalkulation für die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX zeigt, dass für eine einzelne Kaudal-Blockade die empfohlene Dosis in der jüngsten Altersgruppe um den Faktor 2,7 gesteigert werden muss und bei den 1 bis 10-Jährigen um den Faktor 7,4. Dies ist notwendig, damit der obere Grenzwert des 90%-Konfidenzintervalls den Grenzwert für eine systemische Toxizität erreicht. Die entsprechenden Faktoren für die kontinuierliche epidurale Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

Eine auf den in der Patientenanalyse ermittelten PK-Parametern und ihrer Varianz basierte Kalkulation für die Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX zeigt, dass bei den 1- bis 12-Jährigen, die 3 mg/kg für eine einzeitige periphere Blockade des Ilio-inguinalnerves erhalten, die mittlere ungebundene Spitzenkonzentration nach 0,8 Std. 0,0347 mg/l beträgt. Dies entspricht einem Zehntel der Toxizitätsgrenze (0,34 mg/l). Das obere 90 %-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt 0,074 mg/l. Dies entspricht einem Fünftel der Toxizitätsgrenze. Ähnliche Werte ergeben sich für die kontinuierliche periphere Nervenblockade (0,6 mg/kg Ropivacain für 72 Stunden), der eine einzeitige periphere Nervenblockade mit 3 mg/kg vorausging. Hier beträgt die mittlere ungebundene Spitzenkonzentration 0,053 mg/l. Das obere 90%-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Spitzenkonzentration beträgt 0,088 mg/l. Dies entspricht einem Viertel der Toxizitätsgrenze.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, mutagenem Potential und lokaler Verträglichkeit ließen sich keine Risiken für den Menschen erkennen, abgesehen von den Risiken, die auf Grund des Wirkmechanismus bei hohen Dosen von Ropivacain erwartet werden können (z. B. ZNS-Symptome einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
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 Nieder-

schläge auftreten, da Ropivacain bei einem pH > 6,0 schwer löslich ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem Öffnen
3 Jahre

Haltbarkeit nach dem Öffnen
Zur sofortigen Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerungsbedingungen vor dem Öffnen:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 und 20 ml transparente Polypropylen-Ampulle.

Die Polypropylen-Ampullen sind geeignet für den Gebrauch mit Luerlock- und Luer-Spritzen.

Packungsgrößen:
1, 5, 10 Ampullen in Blisterpackungen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung
Ropivacainhydrochlorid Kabi ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verworfen.

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln und das Behältnis unversehrt ist.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

78016.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Oktober 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

