

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung  
Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung:

Jeder ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 10 ml Ampulle enthält 75 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 20 ml Ampulle enthält 150 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Ampulle enthält 1,3 mmol (oder 29,9 mg) Natrium.

Jede 20 ml Ampulle enthält 2,6 mmol (oder 59,8 mg) Natrium.

Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung:

Jeder ml Injektionslösung enthält 10 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 10 ml Ampulle enthält 100 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 20 ml Ampulle enthält 200 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Ampulle enthält 1,2 mmol (oder 28 mg) Natrium.

Jede 20 ml Ampulle enthält 2,4 mmol (oder 56 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 270 und 330 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung und Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung ist bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren indiziert zur:

- Anästhesie in der Chirurgie
  - Epiduralanästhesie für chirurgische Eingriffe einschließlich Kaiserschnitt
  - Plexusblockaden
  - Leitungs- und Infiltrationsanästhesie

**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 Kinder älter als 12 Jahre:**

Die 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.

Art der Anwendung

Zur perineuralen und epiduralen Injektion.

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion wird eine wiederholte 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 2 % (Lignocain) mit Adrenalin (Epinephrin) 1 : 200.000 empfohlen. Eine versehentliche intravasculäre 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.

Zur Epiduralanästhesie bei chirurgischen Eingriffen wurden Einzeldosen bis zu 250 mg Ropivacainhydrochlorid angewendet und gut vertragen.

Eine begrenzte Anzahl von Patienten erhielt zur Plexus-brachialis-Blockade eine Einzeldosis von 300 mg, die gut vertragen wurde.

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 Ropivacainhydrochlorid 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.

Tabelle 1

	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
<b>CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE</b>					
<b>Lumbale Epiduralanästhesie</b>					
Chirurgie	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10,0	15–20	150–200	10–20	4–6
Kaiserschnitt	7,5	15–20	113–150 <sup>1)</sup>	10–20	3–5
<b>Thorakale Epiduralanästhesie</b>					
Blockade bei postoperativem Schmerz	7,5	5–15 (abhängig vom Injektionsort)	38–113	10–20	n/z <sup>2)</sup>
<b>Plexusblockaden*</b>					
Plexus-brachialis-Blockaden	7,5	30–40	225–300 <sup>3)</sup>	10–25	6–10
<b>Leitungs- und Infiltrationsanästhesie</b>					
(z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6

\* Hinsichtlich der Plexusblockaden kann nur für die Plexus-brachialis-Blockaden eine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Für andere Plexusblockaden können geringere Dosen erforderlich sein. Es liegen bisher keine Erfahrungen für spezifische Dosisempfehlungen für andere Blockaden vor.

<sup>1)</sup> Zunehmende Dosen sind anzuwenden, als Anfangsdosis ca. 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) innerhalb von 3 bis 5 Minuten. Zwei zusätzliche Dosen, insgesamt 50 mg, können bei Bedarf verabreicht werden.

<sup>2)</sup> n/z = nicht zutreffend

<sup>3)</sup> Die Dosis für eine Plexusblockade ist je nach Verabreichungsort und Patientenzustand anzupassen. Interskalenäre und supraclaviculäre Plexus-brachialis-Blockaden können – unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum – zu einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

## Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung

# Fresenius Kabi

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 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 Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl verbesserte die Schmerzlinderung, verursachte aber opioidtypische Nebenwirkungen. Die Kombination von Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl wurde nur für Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml untersucht.

Bei kontinuierlicher peripherer Regionalanästhesie (kontinuierliche Infusion) oder wiederholten Blockaden (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 Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml und ein Inter-skalenusblock mit 225 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml gesetzt. Die Schmerzfürfreiheit wurde anschließend mit Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid/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

Ropivacainhydrochlorid 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 Jahren:

Die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 und 10 mg/ml bei Kindern kann mit toxischen systemischen und zentralen Nebenwirkungen verbunden sein. Geringere Konzentrationen (Ropivacain 2 mg/ml und 5 mg/ml) sind für diese Patientengruppe geeigneter.

Im Allgemeinen erfordert die Anästhesie für Operationen (z. B. Epiduralanästhesie) die Verwendung der höheren Konzentrationen und Dosen. Zur Epiduralanästhesie wird Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml empfohlen, da hier eine ausgeprägte motorische Blockade für die Operation erforderlich ist.

Zur Schmerztherapie (z. B. epidurale Anwendung zur Beherrschung akuter Schmerzzustände) werden die niedrigeren Konzentrationen und Dosen empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Hypotension 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

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 Ropivacainhydrochlorid zur Epiduralanästhesie oder zur peripheren Nervenblockade vor allem nach einer unbeabsichtigten 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

Ropivacainhydrochlorid 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 Vorsichtsmaßnahmen bei gefährdeten Patienten sollten entsprechend Standardlehrbüchern und/oder in Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

#### Langzeitanwendung

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

#### Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 und 10 mg/ml ist für Kinder bis einschließlich 12 Jahren nicht belegt.

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.

#### Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,13 mmol (oder 2,99 mg) Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/ kochsalzarmer) Diät.

#### Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mmol (oder 2,8 mg) Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Arzneimittel erhalten, die strukturell mit Anästhetika 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 Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid in vivo um bis

zu 77 % vermindert. Somit können starke CYP1A2-Hemmer wie Fluvoxamin und Enoxacin, wenn sie mit Ropivacainhydrochlorid Kabi gleichzeitig gegeben werden, Wechselwirkungen mit Ropivacainhydrochlorid haben. Eine längere Anwendung von Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid in vivo um 15 % vermindert. Die Hemmung dieses Isoenzym ist jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

In vitro ist Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid 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

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

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. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacainhydrochlorid treten gewöhnlich wegen übermäßiger Dosierung, schneller Absorption oder versehentlicher intravasaler Injektion auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt

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

#### Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angst

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel

Gelegentlich: ZNS-Toxizitätssymptome (Krämpfe, tonisch-klonische Krämpfe, Anfälle, leichte Benommenheit, zirkumale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzucken, Tremor)\*, Hypoästhesie

#### Herzerkrankungen:

Häufig: Bradykardie, Tachykardie

Selten: Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

#### Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie<sup>a</sup>

Häufig: Hypertonie

Gelegentlich: Synkope

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen<sup>b</sup>

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnretention

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Rückenschmerzen, Temperaturerhöhung, Rigor

Gelegentlich: Absinken der Körpertemperatur

Selten: Allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, an-gioneurotisches Ödem und Urtikaria)

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



## Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung

# Fresenius Kabi

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

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

### Klassenbezogene 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 unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum.

#### 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 schneller 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 Wirkstoff abhängen.

#### Zentrales Nervensystem

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 Symptom einer neurologischen Erkrankung 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 Ropivacainhydrochlorid

bewirkte bei freiwilligen Probanden eine Verlingerung 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 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.

## 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 nach 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

Ropivacainhydrochlorid ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgeti-

schen 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 Ropivacainhydrochlorid 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.

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption und Verteilung

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

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

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

Ropivacainhydrochlorid 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. Ropivacainhydrochlorid hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein

tein (AAG) gebunden, der ungebundene Anteil beträgt ca. 6%.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalärer 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.

Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid 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.

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

#### Biotransformation und Eliminierung

Ropivacainhydrochlorid 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.

Es gibt keinen Hinweis auf eine In-vivo-Razemisierung von Ropivacainhydrochlorid.

#### Kinder

Die Pharmakokinetik von Ropivacainhydrochlorid wurde in einer gepoolten PK Patientenanalyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren untersucht. Die Clearance des ungebundenen Ropivacainhydrochlorids 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 vor-

Tabelle 2: Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter aus der gepoolten pädiatrischen PK Analyse

Altersgruppe	Körpergewicht <sup>a</sup> kg	Cl <sub>u</sub> <sup>b</sup> (l/h/kg)	V <sub>u</sub> <sup>c</sup> (l/kg)	CL <sup>d</sup> (l/h/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup> (h)	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup> (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

<sup>a</sup> Mittleres Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe gemäß WHO Datenbank

<sup>b</sup> Clearance des ungebundenen Ropivacainhydrochlorids

<sup>c</sup> Verteilungsvolumen des ungebundenen Ropivacainhydrochlorids

<sup>d</sup> Totale Ropivacainhydrochloridclearance

<sup>e</sup> Terminale Halbwertszeit von Ropivacainhydrochlorid

<sup>f</sup> Terminale Halbwertszeit von PPX

Tabelle 3: Kalkulierte mittlere und beobachtete Bereiche von ungebundenem Cu<sub>max</sub> nach einmaliger Kaudal-Blockade

Altersgruppe	Dosis (mg/kg)	Cu <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/l)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	Cu <sub>max</sub> <sup>c</sup> (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)

<sup>a</sup> Ungebundene maximale Plasmakonzentration

<sup>b</sup> Zeit bis die ungebundene maximale Plasmakonzentration erreicht ist

<sup>c</sup> Beobachtete und dosisangepasste ungebundene maximale Plasmakonzentrationen

wiegend vom Körpergewicht ab. Dies ist anscheinend für das ungebundene Ropivacainhydrochlorid mit 3 Jahren der Fall, für PPX bereits mit 1 Jahr und für das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion des Ropivacainhydrochlorids 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<sub>u</sub>) des ungebundenen Ropivacainhydrochlorids erreichte bei Kindern über 6 Monaten Werte, die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in Tabelle 2 aufgeführten Werte der totalen Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des AAG beeinflusst.

Die nach einer Kaudal-Blockade kalkulierten mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (Cu<sub>max</sub>) waren bei Neugeborenen höher, und die Zeit bis Cu<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) erreicht war, nahm mit zunehmendem Alter ab. 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 3

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreicht die Clearance des ungebundenen Ropivacainhydrochlorids 34 % und die

Clearance des ungebundenen PPX 71 % des Wertes beim Erwachsenen. Im Vergleich zu älteren Kindern ist die systemische Verfügbarkeit bei 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 Ropivacainhydrochlorid 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.

#### 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

**Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung**  
**Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung**
**Fresenius Kabi**

Ropivacainhydrochlorid 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 Niederschläge auftreten, da Ropivacainhydrochlorid bei einem pH > 6,0 schwer löslich ist.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen  
3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar verwendet werden. Wird es nicht unmittelbar verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders; diese sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Zu den Lagerungsbedingungen des Arzneimittels nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

**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

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Handhabung

Ropivacainhydrochlorid Kabi enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

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  
D-61346 Bad Homburg v.d.H.  
Tel.: + 49 6172 686 8200  
Fax: + 49 6172 686 8239  
E-Mail: [Kundenberatung@fresenius-kabi.de](mailto:Kundenberatung@fresenius-kabi.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Ropivacainhydrochlorid Kabi 7,5 mg/ml Injektionslösung  
78018.00.00

Ropivacainhydrochlorid Kabi 10 mg/ml Injektionslösung  
78019.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18. Oktober 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
20.09.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt