

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacain-HCl B. Braun 2 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 2 mg
Ropivacainhydrochlorid (als Ropivacainhy-
drochlorid-Monohydrat).

1 Ampulle mit 10 ml bzw. 20 ml enthält
20 mg bzw. 40 mg Ropivacainhydrochlorid
als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung:

Ropivacain-HCl B. Braun 2 mg/ml enthält
3,3 mg/ml Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert
von 4–6 und einer Osmolalität von
270–320 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung akuter Schmerzen bei Erwach-
senen und Jugendlichen (> 12 Jahren):

- Kontinuierliche epidurale Infusion oder
intermittierende Bolusverabreichung wäh-
rend postoperativer Schmerzen oder
Wehenschmerzen
 - Feldblockaden
 - Kontinuierliche periphere Nervenblockade
durch kontinuierliche Infusion oder inter-
mittierende Bolusinjektionen; z.B. zur
Behandlung postoperativer Schmerzen
- Behandlung akuter Schmerzen bei Kindern:
- Einmalige und kontinuierliche periphere
Nervenblockade bei Kleinkindern (ab
1 Jahr) und Kindern (≤ 12 Jahre)
 - Kaudale Epiduralblockade bei Neugebo-
renen (0–27 Tage), Säuglingen und Klein-

kindern (28 Tage bis 23 Monate) und
Kindern (≤ 12 Jahre) (peri- und postope-
rativ)

- Kontinuierliche epidurale Infusion bei Neu-
geborenen (0–27 Tage), Säuglingen und
Kleinkindern (28 Tage bis 23 Monate) und
Kindern (≤ 12 Jahre) (peri- und postope-
rativ)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacainhydrochlorid soll nur von oder
unter der Aufsicht von Ärzten angewendet
werden, die in der Regionalanästhesie er-
fahren sind.

Dosierung**Erwachsene und Jugendliche über
12 Jahren**

Die unten stehende Tabelle dient als Richt-
linie für die häufig angewendeten Blockaden.
Es sollte die niedrigste Dosis angewendet
werden, die eine wirksame Blockade her-
vorruft. Für die Festlegung der Dosis sind
die Erfahrung des Arztes sowie die Kennt-
nisse über den Allgemeinzustand des Pa-
tienten ausschlaggebend.

Bei längeren Blockaden, die als kontinuier-
liche Infusion oder wiederholte Bolusinjek-
tion erfolgen, muss an das Risiko gedacht
werden, dass eine toxische Plasmakonzent-
ration erreicht oder eine lokale Nerven-
schädigung induziert werden könnte. Kumul-
ative Dosen bis zu 675 mg Ropivacainhy-
drochlorid, die intraoperativ und zur post-
operativen Analgesie über 24 Stunden ver-
abreicht wurden, wurden bei Erwachsenen
gut vertragen, ebenfalls kontinuierliche epi-
durale Infusionen mit Infusionsraten bis zu
28 mg/Stunde Ropivacainhydrochlorid für
72 Stunden. Bei einigen Patienten, die höhe-
re Dosen bis zu 800 mg/Tag erhielten, traten
nur relativ wenige Nebenwirkungen auf.

Kombination mit Opioiden:

In klinischen Studien wurde eine epidurale
Infusion von 2 mg/ml Ropivacainhydrochlo-
rid gemischt mit 1–4 µg/ml Fentanyl bis zu

72 Stunden lang zur postoperativen Anal-
gesie verabreicht. Die Kombination Ropiva-
cain plus Fentanyl führte zu einer stärkeren
Schmerzlinderung, rief jedoch opioidtypische
Nebenwirkungen hervor. Die Kombination
Ropivacain plus Fentanyl wurde nur mit
Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml untersucht.

Art der Anwendung**Zur perineuralen und epiduralen Anwendung**

Zur Vermeidung einer intravaskulären Injek-
tion wird eine sorgfältige Aspiration vor und
während der Injektion empfohlen. Soll eine
große Dosis injiziert werden, wird eine Test-
dosis von 3–5 ml Lidocain mit Adrenalin
(Epinephrin) (Lidocain 2 % mit Adrenalin
(Epinephrin) 1 : 200.000) empfohlen. Eine
versehentliche intravaskuläre Injektion ist
an einer vorübergehenden Erhöhung der
Herzfrequenz und eine versehentliche intra-
thekale Injektion an Anzeichen einer Spinal-
blockade zu erkennen.

Ropivacainhydrochlorid soll langsam oder
in steigenden Dosen mit einer Geschwin-
digkeit von 25–50 mg/min injiziert werden,
wobei die Vitalfunktionen des Patienten eng-
maschig zu überwachen sind und dauern-
der verbaler Kontakt zu halten ist. Bei Auf-
treten toxischer Symptome ist die Injektion
sofort abzubrechen.

Die Höchstdauer einer Epiduralblockade be-
trägt 3 Tage.

Kinder (0 – ≤ 12 Jahre)

Die in der Tabelle angegebene Dosis sollte
als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern
angesehen werden. Individuelle Schwan-
kungen können vorkommen. Dosierungs-
empfehlungen können für Kinder mit einem
Körpergewicht bis zu 25 kg gegeben wer-
den. Bei Applikation einer einzelnen kau-
dalen Epiduralblockade und dem Volumen
für einen epiduralen Bolus sollte ein Ge-
samtvolumen von 25 ml nicht überschritten
werden. Für Kinder mit einem höheren Kör-
pergewicht sind keine Daten verfügbar, um
detaillierte Empfehlungen zu geben. Bei

	Konzentration von Ropivacain- hydrochlorid	Volumen	Dosis von Ropivacain- hydrochlorid	Beginn	Dauer
	mg/ml	ml	mg	Minuten	Stunden
AKUTE SCHMERZBEHANDLUNG					
Lumbale Epiduralanalgesie					
Bolus	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Intermittierende Injektionen (top-up) (z. B. Behandlung von Wehenschmerzen)	2,0	10–15 (Mindest-intervall 30 Minuten)	20–30		
Kontinuierliche Infusion (z. B. Behandlung von Wehen- schmerzen)	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	n/a	n/a
Postoperative Schmerzbehandlung	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a	n/a)
Thorakale Epiduralanalgesie					
Kontinuierliche Infusion (postoperative Schmerzbehandlung)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a	n/a
Feldblockade					
(z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1–100	2–200	1–5	2–6
Periphere Nervenblockade (Femoralis- oder interskalenäre Blockade)					
Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Injektionen (z. B. postoperative Schmerzbehandlung)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/a	n/a
n/a = nicht zutreffend					

Kindern mit hohem Körpergewicht ist häufig eine schrittweise Dosisreduktion erforderlich, die auf dem Idealgewicht basieren sollte. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen betreffen, sollten Fachbücher konsultiert werden.

Siehe nebenstehende Tabelle

Säuglinge und Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren:

Die vorgeschlagenen Ropivacain-Dosen für eine periphere Blockade bei Säuglingen und Kindern sind als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern ohne schwere Erkrankung gedacht. Für Kinder mit einer schweren Erkrankung werden konservative Dosen und eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Einzelinjektionen für eine periphere Nervenblockade (z. B. Ilioinguinalisblockade, Plexus-brachialis-Blockade) sollten nicht mehr als 2,5–3,0 mg/kg betragen.

Bei einer kontinuierlichen Infusion für eine periphere Nervenblockade werden eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,2–0,6 mg/kg/h (0,1–0,3 ml/kg/h) und eine Dauer von bis zu 72 Stunden empfohlen.

Die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid bei Frühgeborenen wurde nicht dokumentiert.

Art der Anwendung

Zur perineuralen und epiduralen Anwendung
Zur Vermeidung einer intravaskulären Injektion wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Die Vitalfunktionen des Patienten sollten während der Injektion engmaschig überwacht werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abbrechen.

Unabhängig vom Verabreichungsweg wird eine Fraktionierung der berechneten Dosis des Lokalanästhetikums empfohlen.

Eine einmalige kaudale epidurale Injektion von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml führt bei den meisten Patienten zu einer ausreichenden postoperativen Analgesie unterhalb von T12, wenn eine Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg verwendet wird. Das Volumen der kaudalen epiduralen Injektion kann angepasst werden, um eine andersartige Verteilung der sensorischen Blockade zu erhalten, wie dies in der Standardliteratur empfohlen wird. Bei Kindern über 4 Jahren wurden Dosen bis zu 3 mg/kg von Ropivacainhydrochlorid in einer Konzentration von 3 mg/ml untersucht. Diese Konzentration führt jedoch zu einer höheren Inzidenz motorischer Blockaden.

Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen verwerfen.

Das Arzneimittel sollte vor Gebrauch visuell geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist und das Behältnis unbeschädigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ropivacain, andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

	Konzentration von Ropivacain- hydrochlorid	Volumen	Dosis von Ropivacain- hydrochlorid
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
AKUTE SCHMERZBEHANDLUNG (peri- und postoperativ)			
Kaudale epidurale Verabreichung Einmalige Injektion Blockaden unterhalb von T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg	2,0	1	2
Kontinuierliche epidurale Infusion Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
0–6 Monate Bolusdosis ^a Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	0,5–1 0,1 ml/kg/h	1–2 0,2 mg/kg/h
6 bis 12 Monate Bolusdosis ^a Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	0,5–1 0,2 ml/kg/h	1–2 0,4 mg/kg/h
> 1 Jahr Bolusdosis ^b Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/h	2 0,4 mg/kg/h
a Die niedrigeren Dosen werden für thorakale Epiduralblockaden empfohlen, während die höheren Dosen für lumbale oder kaudale Epiduralblockaden empfohlen werden. b Empfohlen für lumbale Epiduralblockaden. Es hat sich bewährt, die Bolusdosis für die thorakale Epiduralanalgesie zu reduzieren.			

- Die allgemeinen Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Epidural- oder Regionalanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen.
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten stets in adäquat ausgestatteten Einrichtungen und durch entsprechendes Fachpersonal erfolgen. Die für die Überwachung und eine notfallmäßige Wiederbelebung notwendige Ausrüstung und Arzneimittel müssen sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen größere Blockaden vorgenommen werden, sollten in optimalem Zustand sein und vor Beginn der Blockade einen intravenösen Zugang erhalten.

Der verantwortliche Arzt sollte die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Er sollte ausreichend ausgebildet und vertraut sein mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischen toxischen Wirkungen und anderen Komplikationen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9) wie einer versehentlichen subarachnoidalen Injektion, die zu einer hohen Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie führen kann. Krampfanfälle traten meist nach einer Plexus-brachialis-Blockade und nach einer Epiduralblockade auf. Dies ist wahrscheinlich entweder Folge einer versehentlichen intravaskulären Injektion oder einer schnellen Resorption von der Injektionsstelle.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, Injektionen in entzündete Bereiche zu vermeiden.

Kardiovaskuläres Risiko

Mit Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) behandelte Patienten sollten engmaschig überwacht und eine EKG-Überwachung in Erwägung gezogen werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können. In seltenen Fällen wurde während der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid zur Epiduralanästhesie oder peripheren Nervenblockade über einen Herzstillstand berichtet, insbesondere nach versehentlicher intravaskulärer Verabreichung an ältere Patienten und Patienten mit begleitender Herzkrankung. In einigen Fällen war die Wiederbelebung schwierig. Sollte ein Herzstillstand eintreten, können längere Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich sein, um die Erfolgchancen zu erhöhen.

Blockaden in der Kopf- und Nackenregion
Bei bestimmten lokalanästhetischen Verfahren, wie z. B. Injektionen in der Kopf- und Nackenregion, können unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.

Große periphere Nervenblockaden

Bei großen peripheren Nervenblockaden wird unter Umständen ein großes Volumen des Lokalanästhetikums in stark vaskularisierte Bereiche verabreicht, oft in der Nähe großer Gefäße, wo ein erhöhtes Risiko einer intravaskulären Injektion und/oder schnellen systemischen Resorption besteht, was zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

An eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp sollte gedacht werden.

Hypovolämie

Bei Patienten mit einer Hypovolämie gleich welcher Ursache kann es während der

Epiduralanästhesie unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu einer plötzlichen und schweren Hypotonie kommen.

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder anderen Risikofaktoren wie partiellem oder vollständigem Herzblock, fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, auch wenn bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie häufig angezeigt ist.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden; wiederholte Dosen müssen unter Umständen aufgrund einer verzögerten Elimination reduziert werden. Normalerweise muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Gabe einer Einmaldosis oder einer Kurzzeitbehandlung nicht geändert werden. Eine Azidose und eine reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die bei Patienten mit chronischer Nierensuffizienz häufig sind, können das Risiko systemischer toxischer Wirkungen erhöhen.

Akute Porphyrie

Ropivacainhydrochlorid-Injektionslösung ist möglicherweise porphyrinogen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur verordnet werden, wenn keine sicherere Alternative verfügbar ist. Bei empfindlichen Patienten sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, entsprechend der Standardliteratur und/oder nach Konsultation von Experten auf diesem Krankheitsgebiet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,3 mg Natrium pro ml. Dies sollte bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Längere Anwendung

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

Kinder

Bei Neugeborenen ist wegen der Unreife der Stoffwechselwege besondere Aufmerksamkeit geboten. Die in klinischen Studien bei Neugeborenen beobachteten größeren Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacain lassen vermuten, dass in dieser Altersgruppe ein erhöhtes Risiko systemischer toxischer Wirkungen bestehen könnte, insbesondere während einer kontinuierlichen epiduralen Infusion. Die empfohlenen Dosen bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten. Wenn Ropivacain bei dieser Patientengruppe verwendet wird, ist eine regelmäßige Überwachung auf toxische systemische Wirkungen (z.B. anhand von Zeichen für eine ZNS-Toxizität, EKG, SpO₂) und eine lokale Neurotoxizität (z.B. verlängerte Erholungszeit) erforderlich, die wegen der langsamen Eli-

mination bei Neugeborenen auch nach Ende der Infusion fortauern sollte.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml für periphere Blockaden bei Säuglingen im Alter von < 1 Jahr sind nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml für Feldblöcke bei Kindern im Alter von ≤ 12 Jahren sind nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Substanzen mit struktureller Ähnlichkeit mit Lokalanästhetika vom Amidtyp – z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin – erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-)Wirkungen verstärken. Spezielle Wechselwirkungsstudien mit Ropivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, jedoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 ist an der Bildung von 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt, dem Hauptmetaboliten. *In vivo* war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und starken CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Daher können starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin bei gleichzeitiger Gabe während einer längeren Verabreichung von Ropivacainhydrochlorid Wechselwirkungen mit Ropivacainhydrochlorid haben. Bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden, sollte eine längere Anwendung von Ropivacain vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vivo war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol, einem selektiven und starken CYP3A4-Inhibitor, um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzym hat jedoch wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

In vitro ist Ropivacain ein kompetitiver Inhibitor von CYP2D6, es hemmt dieses Isoenzym in klinisch erreichten Plasmakonzentrationen jedoch offenbar nicht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Abgesehen von der epiduralen Anwendung in der Geburtshilfe liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ropivacain bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Ropivacain in die Muttermilch übergeht.

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. Je nach Dosis können Lokalanästhetika einen geringen Einfluss auf mentale Fähigkeiten und die Koordination haben, selbst wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorliegt, und sie können die motorische Beweglichkeit und das Reaktionsvermögen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacainhydrochlorid ist ähnlich wie das anderer lang wirkender Lokalanästhetika vom Amidtyp.

Die Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst, z. B. einer Hypotonie und Bradykardie während einer Spinal-/Epiduralblockade, unterschieden werden.

Der Prozentsatz der Patienten, bei denen Nebenwirkungen zu erwarten sind, ist je nach Art der Verabreichung von Ropivacainhydrochlorid unterschiedlich. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacainhydrochlorid treten gewöhnlich wegen zu hoher Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravaskulärer Injektion auf.

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen – Übelkeit und Hypotonie – sind während einer Anästhesie und Operationen generell sehr häufig, so dass es nicht möglich ist, die durch die klinische Situation verursachten Reaktionen von den durch das Arzneimittel oder die Blockade hervorgerufenen zu unterscheiden.

Tabelle der Nebenwirkungen

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)

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei Kindern sind die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen von klinischer Bedeutung Erbrechen, Übelkeit, Pruritus und Harnretention.

Klassenbezogene Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Eine Neuropathie und Rückenmarkfunktionsstörungen (z. B. anteriores Spinalarteriensyndrom, Arachnoiditis, Cauda equina Syndrom), die in seltenen Fällen bleibende Folgeschäden haben können, wurden unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit einer Regionalanästhesie in Verbindung gebracht.

<u>Systemorganklasse</u>	
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich Angstgefühl
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Parästhesie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Gelegentlich Symptome einer ZNS-Toxizität (Krämpfe, Grand-mal-Anfälle, epileptische Anfälle, Benommenheit, periorale Parästhesie, Taubheitsgefühl an der Zunge, Dysarthrie, Tremor, Hypästhesie)*
Augenerkrankungen	Gelegentlich Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich Hyperakusis, Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig Bradykardie, Tachykardie Selten Herzstillstand, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Hypotonie Häufig Hypotonie (bei Kindern), Hypertonie Gelegentlich Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen (bei Kindern) Häufig Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig Rückenschmerzen, Rigor
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Temperaturerhöhung Gelegentlich Hypothermie

* Diese Symptome treten gewöhnlich aufgrund einer versehentlichen intravaskulären Injektion, einer Überdosierung oder schnellen Resorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

Totale Spinalblockade

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

Kinder und Jugendliche:

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern sind aller Erwartung nach die gleichen wie bei Erwachsenen, außer für Hypotonie, die weniger oft bei Kindern auftritt (< 1 von 10), und Erbrechen, das öfter bei Kindern auftritt (> 1 von 10).

Bei Kindern können frühe Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem Lokalanästhetikum schwer zu erkennen sein, da sie möglicherweise nicht in der Lage sind, diese verbal auszudrücken.

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

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System. Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen des Lokalanästhetikums verursacht, die aufgrund einer (versehentlichen) intravaskulären Injektion, einer Überdosierung oder einer außergewöhnlich schnellen Resorption aus stark vaskularisierten Gebieten auftreten können (siehe Abschnitt 4.4). Die ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika vom Amidtyp ähnlich, während die kardialen Reaktionen

sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom jeweiligen Arzneimittel abhängen.

Versehentliche intravaskuläre Injektionen von Lokalanästhetika können zu sofortigen (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten auftretenden) systemischen toxischen Reaktionen führen. Im Fall einer Überdosierung werden die Maximalkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsstelle möglicherweise erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht, so dass die Zeichen einer Toxizität unter Umständen verzögert sind.

Bei Kindern können Frühzeichen einer Toxizität von Lokalanästhetika schwer zu erkennen sein, wenn die Blockade während einer Allgemeinanästhesie erfolgt.

Zentrales Nervensystem

Die toxischen Wirkungen am zentralen Nervensystem treten abgestuft mit Symptomen und Zeichen von zunehmendem Schweregrad auf. Zuerst sind Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel, Kribbeln und Parästhesien erkennbar. Eine Dysarthrie, Muskelsteifheit und Tremor sind schwerwiegender und können dem Auftreten generalisierter Krämpfe vorangehen. Diese Zeichen dürfen nicht mit einer zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung verwechselt werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische (Grand-mal-) Anfälle auftreten, die wenige Sekunden bis mehrere Minuten dauern können. Bei Krämpfen treten wegen der erhöhten Muskelaktivität und der Beeinträchtigung der Atmung schnell eine Hypoxie und Hyperkapnie auf. In schweren Fällen kann es sogar zu einer Apnoe kommen. Die respiratorische und metabolische Azidose verstärkt sich und verlängert die Dauer der toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Zur Erholung kommt es nach Rückverteilung des Lokalanästhetikums aus dem zentralen Nervensystem und seiner anschließenden Metabolisierung und Ausscheidung. Sofern nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden, kann die Erholung schnell erfolgen.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die kardiovaskuläre Toxizität stellt eine ernstere Situation dar. Infolge hoher systemischer Konzentrationen von Lokalanästhetika können eine Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar ein Herzstillstand auftreten. Bei gesunden Probanden führte die intravenöse Infusion von Ropivacain zu einer Abnahme der kardialen Erregungsleitung und Kontraktilität.

Kardiovaskulären toxischen Wirkungen gehen im Allgemeinen Zeichen einer Toxizität des zentralen Nervensystems voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten stark sediert.

Behandlung der akuten Toxizität

Die Ausrüstung und Arzneimittel für die Überwachung und notfallmäßige Wiederbelebung müssen bereit stehen. Falls Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, ist die Injektion des Lokalanästhetikums sofort abzubrechen.

Falls Krämpfe auftreten, ist die Sauerstoffversorgung sicherzustellen und der Kreislauf muss unterstützt werden. Falls erforderlich, sollte ein Antikonvulsivum verabreicht werden.

Bei Zeichen einer kardiovaskulären Depression (Hypotonie, Bradykardie) sollte eine Behandlung mit intravaskulärer Flüssigkeitssubstitution, vasopressorischen, chronotropen und/oder inotropen Arzneimitteln in Erwägung gezogen werden.

Bei einem Kreislaufstillstand ist sofort eine kardiopulmonale Wiederbelebung einzuleiten. Unter Umständen sind längere Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich, um einen Erfolg zu erzielen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika; Lokalanästhetika; Amide

ATC-Code: N01BB09

Ropivacain ist ein lang wirkendes Lokalanästhetikum vom Amidtyp, das sowohl anästhetische als auch analgetische Wirkungen besitzt. In hohen Dosen führt Ropivacain zu einer für operative Eingriffe geeigneten Anästhesie, während es in niedrigeren Dosen eine sensorische Blockade mit begrenzter und nicht progredienter motorischer Blockade hervorruft.

Der Mechanismus ist eine reversible Abnahme der Membranpermeabilität der Nervenfasern für Natriumionen. Infolgedessen ist die Depolarisationsgeschwindigkeit verringert und die Erregungsschwelle erhöht, was zu einer lokalen Blockade von Nervenimpulsen führt.

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacain ist seine lange Wirkungsdauer. Eintritt und Dauer der lokalanästhetischen Wirksamkeit hängen von der Verabreichungsstelle und der Dosis ab, werden jedoch nicht durch die Anwesenheit eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin (Epinephrin)) beeinflusst. Einzelheiten zu Beginn und Dauer der Wirkung von Ropivacain siehe Tabelle unter „Dosierung und Art der Anwendung“.

Gesunde Probanden, die intravenöse Infusionen erhielten, vertrugen Ropivacain in niedriger Dosierung gut und zeigten bei der maximal verträglichen Dosis die erwarteten ZNS-Symptome. Die klinischen Erfahrungen mit diesem Arzneimittel belegen seine gute therapeutische Breite, wenn es adäquat in den empfohlenen Dosierungen angewendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ropivacain hat ein chirales Zentrum und steht als reines S-(–)-Enantiomer zur Verfügung. Es ist gut fettlöslich. Alle Metaboliten haben eine lokalanästhetische Wirkung, jedoch von erheblich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, vom Verabreichungsweg und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacain weist eine lineare

Pharmakokinetik auf und die C_{max} ist dosisproportional.

Ropivacain zeigt eine vollständige und biphasische Resorption aus dem Epiduralraum; die Halbwertszeiten der beiden Phasen betragen bei Erwachsenen etwa 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor bei der Elimination von Ropivacain; dies erklärt, warum die apparente Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Gabe.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady-state von 47 Litern und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 Stunden nach i.v. Verabreichung. Ropivacain hat ein intermediäres hepatisches Extraktionsverhältnis von etwa 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α_1 -saures Glykoprotein (AAG) gebunden mit einer ungebundenen Fraktion von etwa 6 %.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalärer Infusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg von α_1 -saurem Glykoprotein zusammenhängt.

Die Schwankungen der Konzentration der ungebundenen, d. h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren weit geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.

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

Ropivacain passiert die Plazentaschranke leicht und es stellt sich schnell ein Gleichgewicht im Hinblick auf die Konzentration der ungebundenen Fraktion ein. Der Grad der Plasmaproteinbindung ist beim Fetus geringer als bei der Mutter, was zu niedrigeren Gesamtplasmakonzentrationen beim Fetus als bei der Mutter führt.

Ropivacain wird extensiv metabolisiert, überwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Nach intravenöser Verabreichung werden insgesamt 86 % der Dosis im Urin ausgeschieden, von denen nur etwa 1 % die unveränderte Substanz ausmacht. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, das zu etwa 37 % im Urin ausgeschieden wird, vor allem in konjugierter Form. Die Urinausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten Metaboliten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten macht

1–3 % aus. Konjugiertes und nicht konjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain sind im Plasma nur in eben noch nachweisbaren Konzentrationen vorhanden.

Bei Kindern über 1 Jahr fand sich eine ähnliche Verteilung von Metaboliten.

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

Kinder

Die Pharmakokinetik von Ropivacain wurde in einer gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren charakterisiert. Die Clearance von ungebundenem Ropivacain und PPX sowie das Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain hängen sowohl vom Körpergewicht als auch vom Alter bis zur Ausreifung der Leberfunktion ab, danach hängen sie weitgehend vom Körpergewicht ab. Die Ausreifung der Clearance von ungebundenem Ropivacain scheint im Alter von 3 Jahren abgeschlossen zu sein, die von PPX im Alter von 1 Jahr und die des Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacain im Alter von 2 Jahren. Das Verteilungsvolumen von ungebundenem PPX hängt nur vom Körpergewicht ab. Da PPX eine längere Halbwertszeit und geringere Clearance hat, kann es bei einer epiduralen Infusion kumulieren.

Die Clearance von ungebundenem Ropivacain (CL_u) erreicht im Alter über 6 Monaten Werte im Bereich der Erwachsenenwerte. Die in der folgenden Tabelle gezeigten Werte für die Gesamtclearance (CL) von Ropivacain sind diejenigen, die nicht durch den postoperativen Anstieg von AAG beeinflusst werden.

Siehe Tabelle oben auf Seite 6

Die simulierte mittlere maximale Plasmakonzentration ($C_{u,max}$) der ungebundenen Fraktion nach einmaliger kaudaler Blockade war bei Neugeborenen etwas höher und die Zeit bis zum Erreichen von $C_{u,max}$ (t_{max}) nahm mit zunehmendem Alter ab. Die simulierten mittleren Plasmakonzentrationen der ungebundenen Fraktion am Ende einer 72-stündigen kontinuierlichen epiduralen Infusion mit den empfohlenen Dosierungen zeigten bei Neugeborenen ebenfalls höhere Spiegel als bei Kleinkindern und Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle unten auf Seite 6

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreichte die Clearance von ungebundenem Ropivacain 34 % und von ungebundenem PPX 71 % der Werte bei Erwachsenen. Die systemische Exposition ist bei Neugeborenen höher und auch bei Säuglingen von 1 bis 6 Monaten etwas höher als bei älteren Kindern, was mit der Unreife der Leberfunktion zusammenhängt. Jedoch wird dies teilweise durch die empfohlene um 50 % niedrigere Dosierung bei einer kontinuierlichen Infusion bei Säuglingen unter 6 Monaten ausgeglichen.

Simulationen der Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX, basierend auf den PK Parametern und ihrer Varianz in der Populationsanalyse

Schätzwerte der aus der gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse bei Kindern abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter

Altersgruppe	KG ^a kg	Clu ^b (l/h/kg)	Vu ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	t _{1/2} ^e (h)	t _{1/2} ppx ^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 für das betreffende Alter aus der WHO-Datenbank

^b Clearance von ungebundenem Ropivacain

^c Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain

^d Gesamtklearance von Ropivacain

^e terminale Halbwertszeit von Ropivacain

^f terminale Halbwertszeit von PPX

zeigten, dass die empfohlene Dosis für eine einmalige kaudale Blockade in der jüngsten Gruppe um den Faktor 2,7 und in der Altersgruppe von 1–10 Jahren um den Faktor 7,4 erhöht werden muss, damit der obere Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls den Schwellenwert für 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 nach einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und lokalen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Ropivacain-Dosen zu erwarten sind (z. B. ZNS-Symptome einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 0,36 % (zur pH-Wert Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 0,4 % (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art und Weise des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml und 20 ml Polyethylen (LDPE)-Ampullen in Packungen mit 20 Ampullen

Die LDPE-Ampullen sind speziell für Luer-Lock- und Luer-Fit-Spritzen konzipiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift:

34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

79120.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.11.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Simulierter mittlerer und beobachteter Bereich der Cu_{max} der ungebundenen Fraktion nach einmaliger kaudaler Blockade

Altersgruppe	Dosis (mg/kg)	Cu _{max} ^a (mg/l)	t _{max} ^b (h)	Cu _{max} ^c (mg/l)
0–1 Monat	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 Maximale Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion

^b Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion

^c Beobachtete und dosisnormalisierte maximale Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt