

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacain Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropivacain Sintetica 10 mg/ml:

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 10-ml-Ampulle enthält 100 mg Ropivacainhydrochlorid.

Jede 20-ml-Ampulle enthält 200 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Jede 20-ml-Ampulle enthält 2,4 mmol (56 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacain Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahre) zur:

- Anästhesie in der Chirurgie:
 - epidurale Blockade in der Chirurgie, einschließlich Sectio caesarea
 - Blockade großer Nerven
 - Feldblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacain Sintetica sollte nur von oder unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Regionalanästhesie angewendet werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Die folgenden Dosierungen in der Tabelle dienen als Richtlinie für die üblicherweise angewendeten Blockaden. Es sollte die kleinstmögliche Dosis zum Erreichen einer wirksamen Blockade zur Anwendung kommen. Bei der Dosiswahl sind die Erfahrung des Arztes und Kenntnis des körperlichen Zustands des Patienten von Bedeutung.

Indikation	Konzentration mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
ANÄSTHESIE IN DER CHIRURGIE					
Lumbale Epiduralanästhesie					
Chirurgie	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10,0	15–20	150–200	10–20	4–6
Sectio caesarea	7,5	15–20	113–150 ¹⁾	10–20	3–5
Thorakale Epiduralanästhesie					
Blockade zur postoperativen Analgesie	7,5	5–15 (abhängig vom Injektionsniveau)	38–113	10–20	--
Blockade großer Nerven*					
Brachialplexusblockade	7,5	30–40	225–300 ²⁾	10–25	6–10
Feldblockade					
(z. B. kleine Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind notwendig, um eine erfolgreiche Blockade zu erreichen und sollten als Dosierungsrichtlinie für die Anwendung bei Erwachsenen betrachtet werden. Eintritt und Dauer der Blockade variieren im Einzelfall. Die Angaben in der Spalte „Dosis“ beziehen sich auf den durchschnittlichen Dosisbereich, der erwartungsgemäß notwendig ist. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Bedürfnisse des Patienten betreffen, sind Standardfachliteratur heranzuziehen.

* In Hinblick auf die Blockade großer Nerven kann nur für die Brachialplexusblockade eine Dosisempfehlung gegeben werden. Zur Blockade anderer großer Nerven sind ggf. niedrigere Dosen ausreichend. Derzeit liegen allerdings keine Erfahrungen zu spezifischen Dosisempfehlungen für andere Blockaden vor.

¹⁾ Die Dosierung sollte stufenweise erhöht werden, wobei die Anfangsdosis etwa 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) über 3–5 Minuten beträgt. Bei Bedarf können zwei zusätzliche Dosen (insgesamt eine zusätzliche Gabe von 50 mg) verabreicht werden.

²⁾ Für die Blockade großer Nerven muss die Dosis dem Applikationsort und Patientenzustand entsprechend angepasst werden. Interskalenus- und supraklavikuläre Brachialplexusblockaden können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, von schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Im Allgemeinen verlangt eine Anästhesie in der Chirurgie (z. B. epidurale Verabreichung) die Anwendung höherer Konzentrationen und Dosen. Die Darreichungsform Ropivacain Sintetica 10 mg/ml empfiehlt sich zur epiduralen Anästhesie, wobei eine vollständige motorische Blockade für die Operation unerlässlich ist. Zur Analgesie (z. B. epidurale Verabreichung zur akuten Schmerztherapie) werden niedrigere Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Art der Anwendung

Perineurale und epidurale Injektion.

Um eine intravasale Verabreichung zu vermeiden, wird eine vorsichtige Aspiration vor und während der Verabreichung empfohlen. Bei Injektion einer großen Dosis wird empfohlen, vorher eine Testdosis von 3–5 ml Lidocain 2 % (Lignocain) mit Adrenalin (Epinephrin) 1:200.000 zu verabreichen. Eine versehentliche intravasale Injektion/Infusion kann an einer vorübergehenden Zunahme der Herzfrequenz erkannt werden, eine unbeabsichtigte intrathekale Injektion an den Anzeichen einer Spinalblockade.

Vor und während der Verabreichung der Hauptdosis sollte eine Aspiration durchgeführt werden. Die Hauptdosis ist langsam oder in fraktionierten Dosen mit einer Geschwindigkeit von 25–50 mg/min zu verabreichen. Dabei müssen die Vitalfunktionen des Patienten engmaschig überwacht und verbaler Kontakt aufrecht erhalten werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abzubrechen.

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

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

Bei lang dauernder Blockaden durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusgaben muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nervenschädigung berücksichtigt werden. Bei Erwachsenen war eine über 24 Stunden verabreichte kumulative Dosis von bis zu 675 mg Ropivacainhydrochlorid in der Chirurgie und postoperativen Analgesie gut verträglich. Ebenso wurden von Erwachsenen postoperative kontinuierliche Infusion zur Epiduralanästhesie bei einer Infusionsrate bis zu 28 mg/Stunde über 72 Stunden gut vertragen. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurden höhere Dosen bis zu 800 mg/Tag mit relativ wenigen Nebenwirkungen verabreicht.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen kann folgende Technik empfohlen werden: Sofern nicht bereits präoperativ eine Epiduralblockade durchgeführt wurde, wird diese über einen Epiduralkatheter mit Ropivacain Sintetica 7,5 mg/ml induziert. Die Analgesie wird mit einer Infusion von Ropivacain Sintetica 2 mg/ml aufrecht erhalten. Bei den meisten Fällen von mäßig starkem bis starkem postoperativem Schmerz wird mit Infusionsraten von 6–14 ml (12–28 mg) pro Stunde eine adäquate Analgesie mit nur geringer und nicht progressiver motorischer Blockade erzielt. Die maximale Dauer für eine Epiduralblockade beträgt 3 Tage. Die analgetische Wirkung ist jedoch engmaschig zu überwachen, um den Katheter zu entfernen, sobald die Schmerzsituation dies ermöglicht. Mit dieser Methode konnte eine signifikante Reduktion der sonst benötigten Opioid-Menge erreicht werden.

In klinischen Studien wurden Epiduralinfusionen mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml allein oder in Kombination mit Fentanyl 1–4 µg/ml zur postoperativen Schmerztherapie über bis zu 72 Stunden verabreicht. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl führte zu einer besseren Schmerzlinderung, verursachte aber Opioidnebenwirkungen. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl wurde nur mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml geprüft.

Bei lang dauernder peripherer Nervenblockade durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Injektionen muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration bzw. einer lokalen Nervenschädigung berücksichtigt werden. In klinischen Studien wurden präoperativ eine Femoralisblockade mit 300 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml und eine Interskalenusblockade mit 225 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml erreicht. Die Analgesie wurde anschließend mit einer Infusion von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml aufrecht erhalten. Mit Infusionsraten oder intermittierenden Injektionen von 10–20 mg pro Stunde über 48 Stunden wurde bei guter Verträglichkeit eine adäquate Analgesie erreicht.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Da Ropivacain in der Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung Vorsicht angezeigt. Bei wiederholter Verabreichung ist aufgrund der herabgesetzten Eliminationsrate eine Dosisreduzierung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Pädiatrische Bevölkerung bis und mit 12 Jahren

Die Verwendung von Ropivacainhydrochlorid Sintetica 10 mg/ml kann mit systemischen und zentralen toxischen Ereignissen bei Kindern verbunden werden. Niedrigere Konzentrationen (2mg/ml, 5mg/ml) sind zur Verabreichung bei dieser Bevölkerung geeigneter.

Art der Anwendung

Epidurale Injektion.

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, wird eine vorsichtige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Während der Injektion sind die Vitalfunktionen des Patienten sorgfältig zu überwachen. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abzubrechen.

Bei den meisten Patienten kann unter Verwendung einer Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg mit einer einzelnen kaudalen Epiduralinjektion von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb T12 erreicht werden. Um eine unterschiedliche Verteilung der sensorischen Blockade zu erreichen, kann das Volumen der kaudalen Epiduralinjektion gemäß Empfehlungen der Standardfachliteratur angepasst werden. Bei Kindern über 4 Jahren wurden Dosen bis zu 3 mg/kg einer Konzentration von Ropivacainhydrochlorid 3 mg/ml untersucht. Diese Konzentration geht allerdings mit einer größeren Häufigkeit von motorischen Blockaden einher.

Bei allen Arten der Anwendungen wird empfohlen, die berechnete Dosis des Lokalanästhetikums fraktioniert zu verabreichen.

Falls die Infusion von Ropivacainhydrochlorid empfehlenswert ist, kann Ropivacain Sintetica Infusionslösung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesie-Verfahren sollten nur an Orten mit entsprechender Ausrüstung und Personal durchgeführt werden. Die notwendige Ausrüstung und Arzneimittel zur Überwachung und notfalls zur Reanimation sollten sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen eine große Blockade geplant ist, müssen sich in optimaler Verfassung befinden, und vor der Blockade muss ein intravenöser Zugang gelegt werden.

Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer intravasalen Injektion ergreifen (siehe Abschnitt 4.2) und angemessen geschult und erfahren im Umgang mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) wie der versehentlichen subarachnoiden Injektion sein, die zu einer hohen

Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie führen kann. Konvulsionen traten am häufigsten nach einer Brachialplexusblockade und Epiduralblockade auf, wahrscheinlich entweder aufgrund unbeabsichtigter intravasaler Injektion oder rascher Resorption vom Injektionsort.

Vorsicht ist geboten, um zu verhindern, dass in entzündete Bereiche injiziert wird.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Patienten, die mit Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten engmaschig überwacht und ein EKG-Monitoring sollte in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Selten ist bei epiduraler Anästhesie oder peripherer Nervenblockade mit Ropivacainhydrochlorid über Herzstillstand berichtet worden, insbesondere nach unbeabsichtigter intravasaler Applikation bei älteren Patienten und Patienten mit einer bestehenden Herzkrankheit. In manchen Fällen war die Reanimation schwierig. Falls es zu einem Herzstillstand kommt, sind gegebenenfalls länger dauernde Reanimationsmaßnahmen erforderlich, um Erfolgsaussichten zu erhöhen.

Blockaden im Kopf- und Nackenbereich

Bestimmte Lokalanästhesien, wie Injektionen in Kopf- und Nackenregionen können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, von einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet sein.

Blockade großer peripherer Nerven

Zur Blockade großer peripherer Nerven in stark vaskularisierten Regionen kann ein großes Volumen an Lokalanästhetikum erforderlich sein. Stark vaskularisierte Regionen befinden sich häufig in der Nähe großer Gefäße. Deshalb besteht ein erhöhtes Risiko einer intravasalen Injektion und/oder einer schnellen systemischen Resorption, die zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

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

Hypovolämie

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

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund altersbedingter oder anderer beeinträchtigender Faktoren, wie beispielsweise eines partiellen oder kompletten Herzblocks, fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung, erfordern besondere Aufmerksamkeit; eine Regionalanästhesie ist aber bei diesen Patienten häufig angezeigt.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion

Da Ropivacainhydrochlorid in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen Vorsicht geboten; bei wiederholter Verabreichung ist die Dosis aufgrund der verzögerten Elimination gegebenenfalls entsprechend zu reduzieren.

Normalerweise ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion bei einmaliger Dosierung oder bei Kurzzeitbehandlung keine Dosierungsanpassung notwendig. Azidose und reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorkommen, können das Risiko einer systemischen Toxizität erhöhen.

Akute Porphyrie

Ropivacain Synthetische Injektionslösung ist möglicherweise porphyrogen und darf bei Patienten mit akuter Porphyrie nur angewendet werden, wenn keine unbedenklichere Alternative zur Verfügung steht. Bei Risikopatienten sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, wie in Standardlehrbüchern angegeben und/oder nach Konsultation eines Spezialisten auf diesem Gebiet.

Chondrolyse

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre kontinuierliche Infusionen von Lokalanästhetika (einschließlich Ropivacain) erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Die intraartikuläre kontinuierliche Infusion ist keine zugelassene Indikation für Ropivacain Sintetica. Intraartikuläre kontinuierliche Infusionen mit Ropivacain Sintetica sollten vermieden werden, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht erwiesen wurden.

Länger dauernde Verabreichung

Eine länger dauernde Verabreichung von Ropivacain ist bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin behandelt werden, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Besondere Vorsicht ist aufgrund eines noch nicht vollständig ausgebildeten Metabolismus bei Neugeborenen geboten. Die während klinischer Studien bei Neugeborenen beobachteten großen Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacainhydrochlorid zeigen, dass das Risiko einer systemischen Toxizität in dieser Altersgruppe möglicherweise erhöht ist, besonders während einer epiduralen kontinuierlichen Infusion. Die empfohlenen Dosen bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten. Aufgrund der langsamen Elimination bei Neugeborenen ist bei Anwendung von Ropivacain bei dieser Patientengruppe eine regelmäßige Kontrolle der systemischen Toxizität (z. B. auf Zeichen von ZNS-Toxizität, EKG, Sauerstoffsättigung [SpO₂]) und lokalen Neurotoxizität (z. B. längere Erholungszeit) erforderlich, die nach Beendigung der Infusion weitergeführt werden sollte.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 7,5 mg/ml und 10 mg/ml bei Kindern bis zu 12 Jahren inbegriffen ist nicht etabliert worden.

Ropivacain Sintetica 10 mg/ml:

Dieses Arzneimittel enthält 2,8 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,14% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder mit Lokalanästhetika vom Amidtyp strukturverwandte Substanzen wie beispielsweise bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Lidocain und Mexiletin) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacain Sintetica mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann zu einer gegenseitigen Verstärkung von (unerwünschten) Wirkungen führen. Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Ropivacainhydrochlorid und Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, dennoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP)1A2 ist an der Bildung des Hauptmetaboliten 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt.

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und wirkungsstarken CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin können mit Ropivacainhydrochlorid in Wechselwirkung treten, wenn sie während einer längeren Anwendung von Ropivacain Sintetica gleichzeitig verabreicht werden. Ropivacainhydrochlorid sollte nicht über einen längeren Zeitraum bei Patienten verabreicht werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4.).

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe des selektiven und wirkungsstarken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isozyms hat aber vermutlich keine klinische Bedeutung.

In vitro ist Ropivacainhydrochlorid ein kompetitiver Hemmer von CYP2D6, scheint aber bei klinisch erzielten Plasmakonzentrationen keine hemmende Wirkung auf dieses Isozym haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Fertilität vor.

Schwangerschaft

Außer für die epidurale Anwendung in der Geburtshilfe gibt es keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ropivacainhydrochlorid in der Schwangerschaft beim Menschen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Daten zum Übergang von Ropivacainhydrochlorid in die menschliche Muttermilch.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Abhängig von der Dosis können Lokalanästhetika jedoch einen geringen Einfluss auf die mentale Funktion und Koordination haben, auch wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorhanden ist, und vorübergehend Motorik und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacain Sintetica ist ähnlich dem anderer lang wirksamer Lokalanästhetika vom Amidtyp. Die Nebenwirkungen von Ropivacain Sintetica sind von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade zu unterscheiden. Dazu gehören beispielsweise Hypotonie und Bradykardie während der spinalen/epiduralen Blockade sowie durch den Nadeleinstich hervorgerufene Ereignisse (z. B. spinales Hämatom, postdurale Punktionsschmerzen, Meningitis und epiduraler Abszess).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen – Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie – sind eine sehr häufige Begleiterscheinung während der Anästhesie und allgemein bei chirurgischen Eingriffen. Eine Unterscheidung zwischen jenen, die durch die klinische Situation verursacht wurden, und solchen, die durch das Arzneimittel oder die Blockade bedingt sind, ist nicht möglich.

Der Prozentsatz an Patienten, bei denen erwartungsgemäß Nebenwirkungen auftreten können, ist je nach Art der Anwendung von Ropivacain Sintetica unterschiedlich. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacain Sintetica treten üblicherweise bei überhöhter Dosierung, schneller Resorption oder versehentlich intravasaler Injektion auf.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig Kopfschmerz, Parästhesie, Schwindelgefühl

Gelegentlich: Symptome einer ZNS-Toxizität (Konvulsionen, Grand-Mal-Anfälle, epileptische Anfälle, Benommenheit, circumorale Parästhesie, Taubheitsgefühl der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzucken, Tremor)*, Hypästhesie

Nicht bekannt Dyskinesie

Herzerkrankungen:

Häufig Bradykardie, Tachykardie
Selten Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie^a
Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Synkope

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen^b

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Hyperthermie, Schüttelfrost
Gelegentlich: Hypothermie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Rückenschmerzen

* Diese Symptome treten üblicherweise aufgrund versehentlicher intravasaler Injektion, Überdosierung oder rascher Resorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

a Hypotonie ist bei Kindern weniger häufig (>1/100).

b Erbrechen ist bei Kindern häufiger (>1/10).

Klassenbezogene Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Neuropathie und Rückenmarksdysfunktion (z. B. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Kaudasyndrom), die in seltenen Fällen anhalten können, wurden, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht.

Totaler Spinalblock

Ein totaler Spinalblock kann auftreten, wenn eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal verabreicht wird.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System (CVS). Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums, die aufgrund (versehentlicher) intravasaler Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Resorption in stark vaskularisierten Bereichen auftreten können, hervorgerufen (siehe

Abschnitt 4.4). ZNS-Reaktionen sind bei allen Amid-Lokalanästhetika ähnlich, während kardiale Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom Wirkstoff abhängen.

Toxizität des Zentralnervensystems

ZNS-Toxizitätsreaktionen erfolgen stufenweise mit Symptomen und Zeichen zunehmenden Schweregrades. Anfangssymptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien werden beobachtet. Dysarthrie, Muskelsteifheit und Muskelzucken sind schwerwiegender und können die Vorläufer generalisierter Krampfanfälle sein. Diese Anzeichen dürfen nicht als eine zugrunde liegende neurologische Erkrankung missdeutet werden. Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische Anfälle (Grand-Mal-Anfälle) können folgen und von ein paar Sekunden bis zu einigen Minuten dauern. Während der Krämpfe kommt es aufgrund erhöhter Muskelaktivität und Beeinträchtigung der Atmung schnell zum Auftreten von Hypoxie und Hyperkapnie. In schweren Fällen kann sogar Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose nimmt zu und verlängert die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Eine Erholung erfolgt nach Neuverteilung des Wirkstoffs aus dem zentralen Nervensystem und der darauf folgenden Metabolisierung und Ausscheidung. Eine Erholung kann rasch erfolgen, wenn nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden.

Kardiovaskuläre Toxizität

Kardiovaskuläre Toxizität stellt eine ernstere Situation dar. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und sogar Herzstillstand können als Resultat hoher systemischer Konzentrationen des Lokalanästhetikums auftreten. Die intravenöse Infusion von Ropivacainhydrochlorid bewirkte bei Probanden Anzeichen einer Verringerung von Reizleitung und Kontraktilität.

Toxische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System werden im Allgemeinen von ZNS-Toxizitätssymptomen eingeleitet, außer der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist durch Arzneimittel wie Benzodiazepine oder Barbiturate tief sediert.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Typ und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen in Kindern sind erwartungsgemäß die gleichen wie in Erwachsenen mit Ausnahme von Hypotonie, die bei Kindern weniger häufig (< 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger ist (> 1 von 10).

Bei Kindern sind frühe Anzeichen lokalanästhetischer Toxizität möglicherweise schwierig zu erkennen, da sie sich diesbezüglich eventuell nicht verbal ausdrücken können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Behandlung von akuter systemischer Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Versehentlich intravasal verabreichte Lokalanästhetika können umgehend (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten) systemisch-toxische Reaktionen hervorrufen. Im Fall einer Überdosierung werden Spitzenkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsort möglicherweise erst nach ein bis zwei Stunden erreicht und die Anzeichen einer Toxizität können deshalb verzögert auftreten (siehe Abschnitt 4.8 „Akute systemische Toxizität“, „Toxizität des Zentralnervensystems“ und „Kardiovaskuläre Toxizität“).

Behandlung einer Überdosierung

Treten Symptome akuter systemischer Toxizität auf, muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden. Die ZNS-Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen umgehend unter geeigneter Unterstützung der Atmung und der Verabreichung von krampf lösenden Arzneimitteln behandelt werden.

Sollte ein Herz-Kreislaufstillstand erfolgen, müssen umgehend kardiopulmonale Wiederbelebungsmaßnahmen ergriffen werden. Optimale Sauerstoffzufuhr und Beatmung sowie kreislaufstützende Maßnahmen und die Behandlung einer Azidose sind von lebenswichtiger Bedeutung.

Bei kardiovaskulärer Depression (Hypotonie, Bradykardie) ist eine geeignete Behandlung mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution sowie die Verabreichung von Vasopressoren und/oder inotropen Substanzen in Erwägung zu ziehen. Kinder sollten eine alters- und gewichtsentsprechende Dosis erhalten.

Bei Herzstillstand sind gegebenenfalls länger dauernde Reanimationsmaßnahmen für eine erfolgreiche Reanimation erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ropivacainhydrochlorid ist ein lang wirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. Bei hohen Dosen bewirkt Ropivacainhydrochlorid eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie, während niedrigere Dosen zu einer sensorischen Blockade mit begrenzter und nicht progressiver motorischer Blockade führen.

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

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacainhydrochlorid ist die lange Wirkdauer. Wirkungseintritt und Dauer der Lokalanästhesie hängen vom Applikationsort und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z. B. Epinephrin) nicht verbessert. Nähere Angaben über Eintritt und Dauer der Wirkung von Ropivacain Sintetica sind dem Abschnitt 4.2 zu entnehmen.

Probanden vertrugen eine intravenöse Infusion mit niedrigen Dosen von Ropivacainhydrochlorid gut. Bei der maximal tolerierten Dosis traten erwartete ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacainhydrochlorid belegen bei adäquater Anwendung in den empfohlenen Dosen einen relativ breiten Sicherheitsspielraum.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Ropivacainhydrochlorid besitzt ein chirales Zentrum und ist als reines S-(-)-Enantiomer verfügbar. Es ist hoch fettlöslich. Alle Metaboliten haben lokalanästhetische Wirkung, jedoch von wesentlich geringerem Ausmaß und von kürzerer Dauer als Ropivacainhydrochlorid selbst.

Die Plasmakonzentration von Ropivacainhydrochlorid hängt von der Dosis, der Art der Anwendung und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacainhydrochlorid hat eine lineare Pharmakokinetik und die C_{\max} ist proportional zur Dosis.

Ropivacainhydrochlorid zeigt eine vollständige und zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum mit Halbwertszeiten der zwei Phasen in der Größenordnung von 14 Minuten bzw. 4 Stunden bei Erwachsenen. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Elimination von Ropivacainhydrochlorid, was erklärt, warum die scheinbare Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Gabe. Auch bei Kindern weist Ropivacainhydrochlorid eine zweiphasige Resorption aus dem kaudalen Epiduralraum auf.

Ropivacainhydrochlorid hat nach intravenöser Verabreichung eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h. Ropivacainhydrochlorid hat einen mittelhohen hepatischen Extraktionsquotient von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α 1-saures Glycoprotein (AAG) gebunden; der ungebundene Anteil beträgt etwa 6 %.

Während der kontinuierlichen Epidural- und Interskalenusinfusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentration beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg des α 1-sauren Glycoproteins im Zusammenhang steht.

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

Da Ropivacainhydrochlorid einen mittelhohen bis niedrigen hepatischen Extraktionsquotienten hat, sollte seine Eliminationsrate von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängen. Wie in den Studien mit pädiatrischen Patienten und Erwachsenen beobachtet, bewirkt ein post-operativer Anstieg des AAG eine Senkung des ungebundenen Anteils. Grund dafür ist eine erhöhte Proteinbindung, welche die Gesamtclearance vermindert und zu einem Anstieg der Gesamtplasmakonzentration führt. Wie durch die gleich bleibende ungebundene Plasmakonzentration während der postoperativen Infusion belegt, bleibt die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid unverändert. Es ist die ungebundene Plasmakonzentration, die für systemische pharmakodynamische Wirkungen und Toxizität verantwortlich ist.

Ropivacainhydrochlorid passiert die Plazentaschranke leicht und das Gleichgewicht hinsichtlich der ungebundenen Konzentration wird rasch erreicht. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung im Fötus ist geringer als bei der Mutter, was beim Fötus zu geringeren Gesamtplasmakonzentrationen als bei der Mutter führt.

Biotransformation und Elimination

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

Bei Kindern im Alter über einem Jahr wurde ein ähnliches Metabolitenmuster wie bei Erwachsenen gefunden.

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ropivacainhydrochlorid wurde anhand einer gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 192 Kindern im Alter zwischen 0 und 12 Jahren charakterisiert. Bis die Leberfunktion ausgereift ist, hängen die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid und PPX sowie das Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid sowohl vom Körpergewicht als auch vom Alter ab; danach hängen diese weitgehend vom Körpergewicht ab. Die Reifung der Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid scheint mit 3 Jahren, die von PPX mit 1 Jahr und die des Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid mit 2 Jahren abgeschlossen zu sein. Das Verteilungsvolumen von ungebundenem PPX hängt nur vom Körpergewicht ab. Da PPX eine längere Halbwertszeit und eine niedrigere Clearance hat, kann es während einer Epiduralinfusion zu einer Kumulation kommen.

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

Geschätzte PK-Parameter aus der gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Kindern

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

^a Medianes Körpergewicht für das jeweilige Alter aus der WHO-Datenbank

^b Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid

^c Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid

^d Gesamtclearance von Ropivacainhydrochlorid

^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacainhydrochlorid

^f Terminale Halbwertszeit von PPX

Die simulierte mittlere maximale ungebundene Plasmakonzentration ($C_{u,max}$) nach kaudaler Einzelblockade war bei Neugeborenen tendenziell höher, und die Zeit bis $C_{u,max}$ (t_{max}) nahm mit zunehmenden Alter ab. Bei empfohlener Dosisrate waren die simulierten mittleren ungebundenen Plasmakonzentrationen auch am Ende einer epiduralen kontinuierlichen Infusion über 72 Stunden bei Neugeborenen im Vergleich zu Säuglingen und Kindern höher (siehe Abschnitt 4.4).

Simulierter mittlerer und beobachteter Bereich der ungebundenen $C_{u,max}$ nach kaudaler Einzelblockade

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

^a Maximale ungebundene Plasmakonzentration

^b Zeit bis zur maximalen ungebundenen Plasmakonzentration

^c Beobachtete und dosisnormalisierte maximale ungebundene Plasmakonzentration

Mit 6 Monaten, der Altersgrenze für die Veränderung der empfohlenen Dosis für die epidurale kontinuierliche Infusion, hat die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid 34 %, die von ungebundenem PPX 71 % ihrer Werte im Reifezustand erreicht. Im Vergleich zu älteren Säuglingen und

Kindern ist die systemische Exposition bei Neugeborenen höher und bei Säuglingen zwischen 1 und 6 Monaten etwas höher, was mit der noch nicht ausgereiften Leberfunktion zusammenhängt. Dies wird jedoch teilweise durch die um 50 % niedrigere empfohlene Dosisrate für die kontinuierliche Infusion bei Säuglingen unter 6 Monaten kompensiert.

Simulationen über die Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid und PPX, die auf den PK-Parametern und deren Abweichungen in der Populationsanalyse basieren, weisen darauf hin, dass die empfohlene Dosis für eine kaudale Einzelblockade in der Gruppe der Jüngsten um den Faktor 2,7 und in der Gruppe der 1- bis 10-Jährigen um den Faktor 7,4 erhöht werden muss, sodass die obere Vertrauensgrenze des 90%-Konfidenzintervalls an der Schwelle zur systemischen Toxizität liegt. Entsprechende Faktoren für die epidurale kontinuierliche Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abgesehen von den Risiken, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Dosen von Ropivacainhydrochlorid zu erwarten sind (z. B. ZNS-Symptome, einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität), wurden basierend auf konventionellen sicherheitspharmakologischen Studien, Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Verabreichung, zur Reproduktionstoxizität, zu Mutagenität und lokaler Toxizität keine Risiken für den Menschen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Ropivacainhydrochlorid bei einem pH von >6,0 schwer löslich ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor Anbruch:

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Für die Aufbewahrung nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ropivacain Sintetica 10 mg/ml Injektionslösung
Polypropylenampullen:
10 x 10 ml, 10 x 20 ml – sterile Ampulle in Plastikblister.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Ropivacain Sintetica-Produkte sind frei von Konservierungsmittel und für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Das Arzneimittel ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, so gut wie partikelfrei und das Behältnis nicht beschädigt ist.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0
Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-31356

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.06.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.05.2016

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig