



- 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**
 Ropivacain HEXAL® 2 mg/ml Injektionslösung
 Ropivacain HEXAL® 7,5 mg/ml Injektionslösung
 Ropivacain HEXAL® 10 mg/ml Injektionslösung
 Ropivacain HEXAL® 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Injektionslösung

1 ml enthält 2 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 10 ml enthalten 20 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 20 ml enthalten 40 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,6 mg Natrium.

Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml Injektionslösung

1 ml enthält 7,5 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 10 ml enthalten 75 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 20 ml enthalten 150 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,0 mg Natrium.

Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung

1 ml enthält 10 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 10 ml enthalten 100 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 20 ml enthalten 200 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 2,9 mg Natrium.

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung

1 ml enthält 2 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 100 ml enthalten 200 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).
 200 ml enthalten 400 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,6 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml / Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml / Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung
 Injektionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 3,5–6 und einer Osmolalität zwischen 270–320 mosmol/kg

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung
 Infusionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 3,5–6 und einer Osmolalität zwischen 270–320 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml Injektionslösung und Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre zur Anästhesie in der Chirurgie

- Epiduralanästhesie für chirurgische Eingriffe einschließlich Kaiserschnitt
- Plexusblockaden
- Leitungs- und Infiltrationsanästhesie

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Injektionslösung und Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung ist indiziert zur Behandlung akuter Schmerzzustände

- bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre
 - kontinuierliche epidurale Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung zur postoperativen oder geburtshilflichen Analgesie
 - Leitungs- und Infiltrationsanästhesie
 - kontinuierliche periphere Nervenblockaden durch kontinuierliche Infusion oder intermittierende Bolusinjektionen, z. B. zur Behandlung postoperativer Schmerzen

Bei starken akuten Schmerzzuständen können höhere Konzentrationen (7,5 mg/ml oder 10 mg/ml) angewendet werden.

- bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahre (intra- und postoperativ) zur einmaligen oder kontinuierlichen peripheren Nervenblockade
- bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahre (intra- und postoperativ) zur
 - kaudalen Epiduralblockade
 - kontinuierlichen epiduralen Infusion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacain soll nur von – oder unter der Aufsicht von – Ärzten angewendet werden, die in der Regionalanästhesie erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre

Die Tabelle (Tabelle 1 auf Seite 2) dient als

Leitfaden für gebräuchliche Blockaden. Es soll die kleinste Dosis, die eine wirksame Blockade hervorruft, angewendet werden. Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Arztes sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

Im Allgemeinen erfordert die Anästhesie für chirurgische Eingriffe (z. B. epidurale Applikation) die Anwendung höherer Konzentrationen und Dosen. Zur Epiduralanästhesie wird eine Konzentration von 10 mg Ropivacain pro ml empfohlen, da hier eine komplette motorische Blockade für die Operation erforderlich ist. Zur Schmerztherapie (z. B. epidurale Applikation zur Behandlung akuter Schmerzzustände) werden die niedrigeren Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Anwendungshinweise

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Wenn eine hohe Dosis injiziert werden soll, wird die vorherige Verabreichung einer Testdosis von 3–5 ml Lidocain mit Adrenalin (Epinephrin) 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 25–50 mg/min injiziert werden, wobei die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalen Kontakt 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 Ropivacain 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 Infusion oder durch wiederholte Bolusinjektion, müssen die Risiken toxischer Plasmakonzentrationen oder lokaler Nervenläsionen bedacht werden. Die bei Operationen und postoperativer Analgesie über einen Zeitraum von 24 Stunden kumulativ verabreichten Dosen von bis zu 675 mg Ropivacain wurden von Erwachsenen gut vertragen, ebenso wie die über einen Zeitraum von 72 Stunden



den kontinuierlich über eine epidurale Infusion verabreichten Dosen von bis zu 28 mg/Stunde. Eine begrenzte Anzahl von Patienten erhielt höhere Dosen von bis zu 800 mg pro Tag, die mit relativ wenigen unerwünschten Wirkungen verbunden waren.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen wird folgende Technik empfohlen: Falls dies nicht schon präoperativ geschehen ist, wird via Epiduralkatheter mit Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml eine Epiduralanästhesie eingeleitet. Die Analgesie wird mit einer Infusion von Ropivacain HEXAL 2 mg/ml aufrechterhalten. Infusionsgeschwindigkeiten von 6 – 14 ml/Stunde (12 – 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 überprüft werden, damit bei geringem Restschmerz der Katheter baldmöglichst entfernt werden kann. Mit dieser Technik wird eine signifikante Reduktion des Bedarfs an Opioiden erreicht.

In klinischen Prüfungen wurde Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung als epidurale Infusion alleine oder gemischt mit 1 – 4 µg/ml Fentanyl bis zu 72 Stunden zur Behandlung von postoperativen Schmerzen gegeben. Die Kombination von Ropivacain und Fentanyl verbesserte die Schmerzlinderung, verursachte aber opioidtypische Nebenwirkungen. Die Kombination von Ropivacain und Fentanyl wurde nur für Ropivacain 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 Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml und ein Interskalenusblock mit 225 mg Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml gesetzt. Die Schmerzfreiheit wurde anschließend mit Ropivacain HEXAL 2 mg/ml aufrechterhalten. Infusionsraten oder intermittierende Injektionen von 10 – 20 mg pro Stunde über 48 Stunden führten zu ausreichender Analgesie und wurden gut vertragen.

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

Kinder

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 3.

Tabelle 1: Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre

CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE	Konz. [mg/ml]	Volumen [ml]	Dosis [mg]	Beginn [Minuten]	Dauer [Stunden]
Lumbale Epiduralanästhesie 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 ¹⁾	10-20	3-5
Thorakale Epiduralanästhesie Blockade bei postoperativem Schmerz	7,5	5-15 (abhängig vom Injektionsort)	38-113	10-20	n/z ²⁾
Plexusblockaden* (Plexus-brachialis-Blockade)	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

* Hinsichtlich der Plexusblockade 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.

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

²⁾ n/z = nicht zutreffend

³⁾ Die Dosis für eine Plexusblockade ist je nach Verabreichungsort und Patientenzustand anzupassen. Interskalenäre und supraklavikuläre Plexus-brachialis-Blockaden können – unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum – zu einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

AKUTE SCHMERZTHERAPIE	Konz. [mg/ml]	Volumen [ml]	Dosis [mg]	Beginn [Minuten]	Dauer [Stunden]
Lumbale Epiduralanalgesie Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
	2,0	10-15 (Minimumintervall 30 Min.)	20-30		
	Kontinuierliche Infusion, z. B. geburtshilfliche Analgesie	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/z
Behandlung postoperativer Schmerzen	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/z	n/z
Thorakale Epiduralanalgesie Kontinuierliche Infusion (Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/z	n/z
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Periphere Nervenblockade (N.-femoralis-Blockade oder interskalenäre Blockade) Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Injektionen (z. B. Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/z	n/z

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



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

BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN (intra- und postoperativ)	Konz. [mg/ml]	Volumen [ml/kg]	Dosis [mg/kg]
Einzeitige Epiduralanästhesie 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			
<i>0–6 Monate</i>			
Bolus ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6–12 Monate</i>			
Bolus ^a	2,0	0,5–1	1–2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1–12 Jahre</i>			
Bolus ^b	2,0	1	2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Die Dosierung in der Tabelle sollte als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Schwankungen können vorkommen. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Das Volumen für die einzeitige Epiduralanästhesie und für die epiduralen Bolusinjektionen sollte 25 ml pro Patient nicht überschreiten. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.

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

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

Tabelle 3: Periphere Nervenblockaden: Kleinkinder ab 1 Jahr und Kinder bis einschließlich 12 Jahre

BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN (intra- und postoperativ)	Konz. [mg/ml]	Volumen [ml/kg]	Dosis [mg/kg]
Einzeitige Injektionen zur peripheren Nervenblockade (z. B. Ilioinguinalnerv-Blockade, Plexus-brachialis-Blockade, Fascia-iliaca-Kompartiment-Blockade)	2,0	0,5–0,75	1,0–1,5
Multiple Blockaden	2,0	0,5–1,5	1,0–3,0
Kontinuierliche Infusion zur peripheren Nervenblockade Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1–0,3 ml/kg/h	0,2–0,6 ml/kg/h

Die Dosierung in der Tabelle sollte als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Schwankungen können vorkommen. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.

Die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen wurde nicht dokumentiert.

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

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

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

Kindern mit schwerwiegenden Erkrankungen werden eher konservative Dosierungen und eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Anwendungshinweise

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

Eine einzelne kaudale Epiduralinjektion von Ropivacain 2 mg/ml bewirkt bei der Mehrzahl der Patienten eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb T12, wenn eine Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg verwendet wird. Um eine andersartige Ausbreitung der Nervenblockade zu erreichen, kann das Volumen der kaudalen Epiduralinjektion so angepasst werden, wie es in der Fachliteratur empfohlen wird. Bei Kindern ab 4 Jahre wurden Dosierungen bis zu 3 mg/kg bei einer Ropivacainkonzentration von 3 mg/ml untersucht. Allerdings treten bei dieser Konzentration vermehrt motorische Blockaden auf.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder 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
- Parazervikanalästhesie in der Geburtshilfe
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten ausschließlich in entsprechend eingerichteten Räumlichkeiten und durch entsprechend ausgebildetes 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 optimaler Verfassung sein und vor Beginn der Blockade einen intravenösen Zugang erhalten. Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen treffen, 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 Spinalblockade mit Apnoe und Hypotension verursachen kann, verfügen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Konvulsionen traten am häufigsten nach einer Plexus-brachialis-Blockade und einer Epiduralblockade auf. Dies resultiert wahrscheinlich aus einer akzidentellen intravasalen Injektion oder einer zu schnellen Resorption 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.

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, versehentlichen intravasalen Injektion bei älteren Patienten und bei Patienten mit begleitender Herzerkrankung berichtet. In einigen Fällen war die Wiederbelebung schwierig. Bei einem Herzstillstand können länger dauernde Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich sein, um die Möglichkeit eines erfolgreichen Ausganges zu verbessern.

Blockaden von Kopf und Hals

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 Resorption, was zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp sollte in Betracht gezogen werden.

Hypovolämie

Patienten mit Hypovolämie können während einer Epiduralanästhesie unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum eine plötzliche und schwere Hypotonie entwickeln.

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.

Funktionsstörungen von Leber und Niere

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit 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 Gefahr einer systemischen Toxizität.

Akute Porphyrie

Ropivacain HEXAL Injektions- und Infusionslösung 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 Fachbüchern und/oder in Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

Chondrolyse

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

Langzeitanwendung

Eine länger dauernde Anwendung von

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält maximal 3,6 mg Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung
0,16 mmol (3,6 mg) Natrium pro ml

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml ml Injektionslösung
0,16 mmol (3,6 mg) Natrium pro ml

Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml ml Injektionslösung
0,13 mmol (3,0 mg) Natrium pro ml

Ropivacain HEXAL 10 mg/ml ml Injektionslösung
0,13 mmol (2,9 mg) Natrium pro ml

Kinder

Bei Neugeborenen kann besondere Vorsicht geboten sein, da die Stoffwechselfunktionen noch nicht vollständig ausge-reift sind.

In klinischen Untersuchungen variierten die Plasmakonzentrationen von Ropivacain bei Neugeborenen stark. Möglicherweise ist daher das Risiko für systemische Toxizität in dieser Altersgruppe erhöht, besonders bei kontinuierlicher epiduraler Infusion.

Die empfohlenen Dosierungsangaben bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten.

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

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur peripheren Nervenblockade ist für Kleinkinder unter 1 Jahr nicht belegt.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur Leitungs- und Infiltrationsanästhesie ist für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 7,5 und 10 mg/ml ist für Kinder bis einschließlich 12 Jahre nicht belegt.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacain HEXAL sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Arzneimittel erhalten, die strukturell mit Lokalanästhetika vom Amidtyp verwandt sind (z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin), mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacain HEXAL mit Allgemein- oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-)Wirkungen verstärken. Spezifische Interaktionsstudien mit Ropivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (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-Hydroxyropivacain beteiligt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin, einem selektiven und wirksamen CYP1A2-Hemmer, war die Plasmaclearance von Ropivacain *in vivo* um bis zu 77 % vermindert. Somit können starke CYP1A2-Hemmer wie Fluvoxamin und Enoxacin, wenn sie gleichzeitig während einer längeren Anwendung von Ropivacain HEXAL gegeben werden, zu Wechselwirkungen mit Ropivacain HEXAL führen. Eine längere Anwendung von Ropivacain sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Hemmern behandelt werden, vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Stillzeit

Es gibt keine Untersuchungen beim Men-

schen zur Frage des Übertritts von Ropivacain in die Muttermilch.

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

Es liegen keine Daten vor. Abhängig von der Dosis kann jedoch ein geringer Einfluss auf psychische Funktionen und die Koordination erwartet werden. Auch wenn sonst keine deutlichen Zeichen einer ZNS-Toxizität vorhanden sind, können die motorische Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit vorübergehend vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacain entspricht dem anderer lang wirksamer Lokalanästhetika vom Amidtyp.

Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst, z. B. einer Abnahme des Blutdrucks und einer Bradykardie während der spinalen/epiduralen Blockade, unterschieden werden.

Die Häufigkeitsgruppierungen in Tabelle 4 auf Seite 6 sind wie folgt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Klassenbezogene Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Neuropathie und Verletzung des Rückenmarks (z. B. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Kaudasyndrom) wurden, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit der Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht und können in seltenen Fällen zu bleibenden Schäden führen.

Totale Spinalblockade

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

ZNS-Toxizität

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

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

Kardiovaskuläre Toxizität

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

Toxischen Wirkungen auf das kardiovaskuläre System gehen im Allgemeinen ZNS-Toxizitätssymptome voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemein- 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



Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	ZNS-Toxizitätssymptome (Krämpfe, tonisch-klonische Krämpfe, Anfälle, Benommenheit, zirkumorale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzucken, Tremor)*, Hypästhesie
	Nicht bekannt	Dyskinesie
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie ^a
	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Temperaturerhöhung, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Hypothermie

^a Eine Hypotonie kommt bei Kindern seltener vor (> 1/100).
^b Erbrechen tritt bei Kindern häufiger auf (> 1/10).
* Diese Symptome treten normalerweise aufgrund versehentlicher intravasaler Injektion, Überdosierung oder schneller Resorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

schwer erkennbar sein, da sie ggf. nicht in der Lage sind, sich verbal adäquat auszudrücken (siehe auch Abschnitt 4.4).

Behandlung von akuter systemischer Toxizität
 Siehe Abschnitt 4.9.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
 Die Meldung des Verdachts auf Neben-

wirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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 für einen erfolgreichen Ausgang längere Wiederbelebungsversuche erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide
 ATC-Code: N01B B09

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



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

Besonders charakteristisch für Ropivacain ist die lange Wirkdauer. Latenzzeit und Wirkdauer der Lokalanästhesie hängen vom Applikationsort und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin [Epinephrin]) nicht beeinflusst. Weitere Informationen zu Wirkungseintritt und Wirkdauer siehe Tabelle 1 im Abschnitt 4.2.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Ropivacain zeigt eine vollständige und zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum. Die Halbwertszeiten für die beiden Phasen liegen bei Erwachsenen im Bereich von 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Eliminierung von Ropivacain, was erklärt, warum die Eliminations-Halbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach i.v.-Verabreichung. Auch bei Kindern zeigt Ropivacain eine zweiphasige Resorption aus dem kaudalen Epiduralraum.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h nach i.v. Verabreichung. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsver-

hältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein (AAG) gebunden, der ungebundene Anteil beträgt ca. 6 %.

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

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

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

Ropivacain wird extensiv metabolisiert, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Insgesamt werden nach i.v. Verabreichung 86 % der Dosis über den Urin ausgeschieden, davon nur ca. 1 % als unveränderte Substanz. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain (ca. 37 %), das hauptsächlich in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden wird. Die Ausscheidung über den Urin 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 noch nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.

Ein ähnliches Metabolitenmuster wurde bei Kindern älter als 1 Jahr gefunden.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ropivacain wurde in einer gepoolten PK-Patientenanalyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren untersucht. Die Clearance des ungebundenen Ropivacains und des PPX sowie das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion hängen bis zur vollständigen Ausreifung der Leberfunktion von Körpergewicht und Alter ab. Danach hängt die Clearance vorwiegend vom Körpergewicht ab. Der Reifungsprozess ist für die Clearance des ungebundenen Ropivacain offenbar mit 3 Jahren abgeschlossen, für die Clearance von PPX bereits mit 1 Jahr und für das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion mit 2 Jahren. Das Verteilungsvolumen des ungebundenen PPX ist nur vom Körpergewicht abhängig. PPX kann während der Epiduralinfusion kumulieren, da es eine längere Halbwertszeit und eine geringere Clearance besitzt.

Die Clearance (Cl_u) des ungebundenen Ropivacains erreichte bei Kindern über 6 Monaten Werte, die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in Tabelle 5 auf Seite 8 aufgeführten Werte der totalen Ropivacain-Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des AAG beeinflusst.

Die nach einer einzeitigen Kaudal-Blockade kalkulierten mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (Cu_{max}) waren bei Neugeborenen höher und die Zeit bis Cu_{max} erreicht war (t_{max}), nahm mit zunehmendem Alter ab (Tabelle 6 auf Seite 8). Die kalkulierten mittleren ungebundenen Plasmakonzentrationen nach 72-stündiger Epiduralinfusion in den empfohlenen Do-



Tabelle 5: Berechnung der pharmakokinetischen Parameter aus der gepoolten pädiatrischen PK-Analyse

Altersgruppe	Körpergewicht ^a (kg)	Cl _u ^b (l/h/kg)	V _u ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	t _{1/2} ^e (h)	t _{1/2} ^{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 Mittleres Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe gemäß WHO-Datenbank
^b Clearance des ungebundenen Ropivacains
^c Verteilungsvolumen des ungebundenen Ropivacains
^d Gesamtklearance von Ropivacain
^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacain
^f Terminale Halbwertszeit von PPX

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

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

^a Ungebundene maximale Plasmakonzentration
^b Zeit, bis die ungebundene maximale Plasmakonzentration erreicht ist
^c Beobachtete und dosisangepasste ungebundene maximale Plasmakonzentrationen

sierungen lagen bei Neugeborenen ebenfalls höher als bei Kleinkindern und Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreicht die Clearance des ungebundenen Ropivacains 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 Ropivacain und PPX zeigt, dass für eine einzelne Kaudal-Blockade die empfohlene Dosis in der jüngsten Altersgruppe um den Faktor 2,7 erhöht 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 Epiduralinfusion sind 1,8 bzw. 3,8.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
- Salzsäure (3,6 %) zur pH-Wert-Einstellung
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml / Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml / Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, dürfen diese Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen:
2 Jahre

Infusionsbeutel:
2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 30 Tage bei 20 – 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Zur Lagerung nach dem Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml / Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml / Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung
5 Polypropylenampullen mit je 10 ml In-



jektionslösung steril verpackt in transparenten Verpackungen

5 Polypropylenampullen mit je 20 ml Injektionslösung steril verpackt in transparenten Verpackungen

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung

5 Polypropylenbeutel mit je 100 ml Infusionslösung steril verpackt in transparenten Verpackungen

5 Polypropylenbeutel mit je 200 ml Infusionslösung steril verpackt in transparenten Verpackungen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendete Lösungen sind zu werfen.

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

Zusätzlich für Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung

Die Kompatibilität von Ropivacain 2 mg/ml Infusionslösung in Infusionsbeuteln wurde chemisch und physikalisch mit den folgenden Produkten untersucht:

Konzentration von Ropivacain HEXAL: 1–2 mg/ml	
Zusatz	Konzentration*
Fentanylcitrat	1,0–10,0 µg/ml
Sufentanilcitrat	0,4–4,0 µg/ml
Morphinsulfat	20,0–100,0 µg/ml
Clonidinhydrochlorid	5,0–50,0 µg/ml

(*Die in der Tabelle wiedergegebenen Konzentrationsbereiche sind größer als die in der klinischen Praxis. Die epidurale Infusion von Ropivacainhydrochlorid/Clonidinhydrochlorid wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Injektionslösung
 69852.00.00

Ropivacain HEXAL 7,5 mg/ml Injektionslösung
 69856.00.00

Ropivacain HEXAL 10 mg/ml Injektionslösung
 69858.00.00

Ropivacain HEXAL 2 mg/ml Infusionslösung
 69860.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
 27. Oktober 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen
 27. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig