

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml Injektionslösung
Ropivacain-HCl Noridem 7,5 mg/ml Injektionslösung
Ropivacain-HCl Noridem 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml Injektionslösung:

1 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 2,12 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 2 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 21,2 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 20 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 42,3 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 40 mg Ropivacainhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 3,38 mg/ml Natrium

Ropivacain-HCl Noridem 7,5 mg/ml Injektionslösung:

1 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 7,94 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 7,5 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 79,4 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 75 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 158,7 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 150 mg Ropivacainhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 2,95 mg/ml Natrium

Ropivacain-HCl Noridem 10 mg/ml Injektionslösung:

1 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 10,58 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 10 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 105,8 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 100 mg Ropivacainhydrochlorid).

Jede Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält Ropivacain als 211,6 mg Ropivacainhydrochlorid Monohydrat (entsprechend 200 mg Ropivacainhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 2,7 mg/ml Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

pH-Wert: 3,5 – 6,0

Osmolarität: 270 – 320 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacain-HCl Noridem 7,5 mg/ml und 10 mg/ml werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren indiziert zur Anästhesie in der Chirurgie:

- Epiduralanästhesie für chirurgische Eingriffe, einschließlich Kaiserschnitt
- Plexusblockaden
- Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltrationen)

Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml wird angewendet zur Behandlung akuter Schmerzzustände.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren:

- kontinuierliche epidurale Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung zur postoperativen und geburtshilflichen Analgesie
- Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltrationen)
- kontinuierliche periphere Nervenblockade durch kontinuierliche Infusion oder intermittierende Bolusinjektionen, z. B. zur Behandlung postoperativer Schmerzen.

Bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (intra- und postoperativ)

- einzeitige und kontinuierliche periphere Nervenblockade

Bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (intra- und postoperativ):

- kaudale Epiduralblockade
- kontinuierliche epidurale Infusion

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

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

Tabelle 1 Erwachsene und Jugendliche älter als 12 Jahre

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
Chirurgische Anästhesie					
Lumbale Epiduralanästhesie					
Chirurgie	7,5	15 bis 25	113 bis 188	10 bis 20	3 bis 5

Kaiserschnitt	10,0 7,5	15 bis 20 15 bis 20	150 bis 200 113 bis 150 ¹⁾	10 bis 20 10 bis 20	4 bis 6 3 bis 5
Thorakale Epiduralanästhesie					
Blockade bei postoperativem Schmerz	7,5	5 bis 15 (abhängig vom Injektionsort)	38 bis 113	10 bis 20	n/z ²⁾
Plexusblockaden (*)					
(Plexus-brachialis-Blockaden)	7,5	30 bis 40	225 bis 300 ³⁾	10 bis 25	6 bis 10
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1 bis 30	7,5 bis 225	1 bis 15	2 bis 6
Akute Schmerztherapie Lumbale Epiduralanalogie					
Bolus	2,0	10 bis 20	20 bis 40	10 bis 15	0,5 bis 1,5
Intermittierende Injektion (top-up) (z.B. Behandlung von Wehenschmerz)	2,0	10 bis 15	20 bis 30 (Minimumintervall 30 Min.)		
Kontinuierliche epidurale Infusion					
geburtshilfliche Analgesie	2,0	6 bis 10 ml/h	12 bis 20 mg/h	n/z	n/z
postoperative Analgesie	2,0	6 bis 14 ml/h	12 bis 28 mg/h	n/z	n/z
Thorakale Epiduralanalogie					
Kontinuierliche Infusion (Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	6 bis 14 ml/h	12 bis 28 mg/h	n/z	n/z
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1 bis 100	2,0 bis 200	1 bis 5	2 bis 6
Periphere Nervenblockade					
bei N. femoralis-Blockade oder interskalenäre Blockade)					
Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Injektionen (z.B. Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	5 bis 10 ml/h	10 bis 20 mg/h	n/z	n/z
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind so festgelegt, dass eine wirksame Blockade erreicht wird. Sie sollten als Richtlinien zur Anwendung bei Erwachsenen betrachtet werden. Individuelle Abweichungen hinsichtlich Einsetzen und Dauer der Blockade treten auf. Die Angaben in der Spalte "Dosis" geben die erwarteten durchschnittlichen Dosisbereiche an. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollte Fachliteratur konsultiert werden.					
* Hinsichtlich der Plexusblockaden kann nur für die Plexus-brachialis-Blockaden eine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Für andere Plexusblockaden können geringere Dosen erforderlich sein. Es liegen zurzeit keine Erfahrungen für spezifische Dosisempfehlungen für andere Blockaden vor.					
1) Zunehmende Dosen sind anzuwenden, als Anfangsdosis ca. 100 mg (97,5 mg = 13ml; 105 mg = 14 ml) innerhalb von 3 bis 5 min zu geben. 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 supraclaviculäre Plexus-brachialis-Blockaden können - unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum – mit einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4)

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

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

Eine Aspiration sollte vor und während der Applikation der Hauptdosis durchgeführt werden. Die Hauptdosis sollte langsam oder in steigenden Dosen mit einer Geschwindigkeit von 25 bis 50 mg/min injiziert werden, wobei die 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, entweder 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 kontinuierlich über eine epidurale Infusion verabreichten Dosen von bis zu 28 mg/Stunde. Eine begrenzte Anzahl von Patienten erhielt höhere Dosen 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-HCl Noridem 7,5 mg/ml Injektionslösung eine Epiduralanästhesie eingeleitet. Die Analgesie wird mit einer Infusion von Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml Infusionslösung aufrechterhalten. Infusionsgeschwindigkeiten von 6 bis 14 ml/ Stunde (12 bis 28 mg) sichern bei mäßigen bis schweren postoperativen Schmerzen in den meisten Fällen eine ausreichende Analgesie mit nur geringer und nicht progressiver motorischer Blockade. Die maximale Anwendungsdauer der Epiduralblockade beträgt 3 Tage. Der analgetische Effekt sollte engmaschig überwacht werden, damit bei geringem Restschmerz der Katheter baldmöglichst entfernt werden kann.

Mit dieser Technik wird eine signifikante Reduktion des Bedarfes an Opioiden erreicht.

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

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

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

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

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Akuter Schmerzen (intra- und postoperativ)			
Einzeitige Epiduralanästhesie Blockade unterhalb von T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht von bis zu 25 kg	2,0	1	2
Kontinuierliche epidurale Infusion Bei Kindern mit einem Körpergewicht von bis zu 25 kg			
0 bis 6 Monate			
Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6 bis 12 Monate			
Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1 bis 12 Jahren			
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 einmalige Epiduralanästhesie und für die epiduralen Bolusinjektionen sollte 25 ml pro Patient nicht überschreiten. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollte Fachliteratur konsultiert werden.			
^a Dosen im unteren Bereich des Dosisbereichs werden für thorakale epidurale Blockaden empfohlen, während Dosen im oberen Bereich für lumbale epidurale Blockaden und Kaudal-Blockaden empfohlen werden.			
^b Empfohlen für lumbale epidurale Blockaden. Es ist sinnvoll, die Bolusgabe für eine thorakale epidurale Analgesie zu reduzieren.			

Die Anwendung von Ropivacain 7,5 und 10 mg/ml bei Kindern kann mit toxischen systemischen und zentralen Nebenwirkungen verbunden sein. Die Anwendung geringerer Konzentrationen (Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml) sind für die Patientengruppe geeigneter.

Die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen ist nicht belegt.

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml zur Leitungs- und Infiltrationsanästhesie ist für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt.

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

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

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Behandlung akuter Schmerzen (intra- und postoperativ)			
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 mg/kg/h
Die Dosierung in der Tabelle sollte als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Schwankungen können vorkommen. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.			

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.

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 Jahren wurden Dosierungen bis zu 3 mg/kg bei einer Ropivacain-Konzentration von 3 mg/ml untersucht. Allerdings ist diese Konzentration vermehrt mit dem Auftreten motorischer Blockaden verbunden.

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

Besondere Patientengruppen

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

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. (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Perineurale und epidurale Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp
- Allgemeine Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Epiduralanästhesie sollten unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum berücksichtigt werden
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe
- Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten ausschließlich in entsprechend eingerichteten Räumlichkeiten und durch entsprechendes Fachpersonal erfolgen. Ausrüstung und Arzneimittel für das Monitoring und für eine notfallmäßige Wiederbelebung müssen sofort verfügbar sein.

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

Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um eine intravasale Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Er sollte entsprechend ausgebildet sein und über ausreichende Kenntnisse bezüglich der Anzeichen und Behandlung von unerwünschten Wirkungen, systemischer Toxizität und anderer Komplikationen wie z.B. einer unbeabsichtigten subarachnoidalen Injektion, die eine hohe Spinalanästhesie mit Apnoe und Hypotension verursachen kann, verfügen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Krämpfe traten am häufigsten nach der Plexus-brachialis-Blockade und der Epiduralanästhesie 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 Ropivacain 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 längere Wiederbelebungsversuche erforderlich sein, um die Möglichkeit eines erfolgreichen Ausgangs 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. Es ist dafür zu sorgen, dass Injektionen in entzündete Bereiche vermieden werden.

Plexusblockaden

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

Überempfindlichkeit

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

Hypovolämie

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

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

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

Patienten mit Funktionsstörung von Leber und Niere

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Azidose und verminderte Plasmaproteinkonzentrationen, wie sie häufig bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beobachtet werden, erhöhen möglicherweise die systemische Toxizität.

Akute Porphyrie

Ropivacain, kann möglicherweise eine Porphyrie auslösen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur angewendet werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei gefährdeten Patienten sollten gemäß Fachliteratur und/oder in Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

Chondrolyse

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml Injektionslösung:

10 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 33,8 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,69% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

20 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 67,6 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 3,38% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

Ropivacain-HCl Noridem 7,5 mg/ml Injektionslösung:

10 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 29,5 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,48% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

20 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 58 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 2,95% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

Ropivacain-HCl Noridem 10 mg/ml Injektionslösung:

10 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 27,9 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,40% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

20 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 55,8 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 2,79% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

Langzeitanwendung

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

Kinder und Jugendliche

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

Die empfohlenen Dosierungen bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten. Bei Anwendung von Ropivacain bei diesen Patienten ist eine ständige Beobachtung hinsichtlich systemischer Toxizität (z.B. Anzeichen von ZNS-Toxizität, EKG, Blutsauerstoffsättigungswert) und lokalen neurotoxischen Ereignissen (z.B. verlängerte Erholungsphase) erforderlich. Aufgrund einer langsamen Ausscheidung von Ropivacain bei Neugeborenen sollten diese Kontrollen auch nach der Infusion fortgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacain sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Arzneimittel erhalten, die strukturell mit Anästhetika vom Amidtyp verwandt sind, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Dies trifft z.B. für bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin zu. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacain und Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-)Wirkungen verstärken. Es sind keine spezifischen Interaktionsstudien mit Ropivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) durchgeführt worden, dennoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Cytochrom-P-450(CYP)1A2 ist beteiligt an der Bildung von 3-Hydroxyropivacain, dem Hauptmetaboliten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin, einem selektiven und wirksamen CYP1A2-Hemmer, war die Plasmaclearance von Ropivacain in vivo um bis zu 77 % vermindert. Somit können starke CYP1A2-Hemmer wie Fluvoxamin und Enoxacin, wenn sie während einer längeren Anwendung von Ropivacain gleichzeitig gegeben werden, Wechselwirkungen mit Ropivacain haben. Eine längere Anwendung von Ropivacain sollte bei Patienten, die begleitend mit starken CYP1A2-Hemmern behandelt werden (siehe auch 4.4) vermieden werden.

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Daten bezüglich der Frage des Übertritts von Ropivacain in die Muttermilch beim Menschen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. 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.

Die Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst, z. B. einer Abnahme des Blutdrucks und einer Bradykardie während der Spinal-/Epiduralanästhesie, unterschieden werden.

Tabelle 4 **Tabelle der Nebenwirkungen**

Die verwendeten Häufigkeitsangaben in der Tabelle in Abschnitt 4.8 sind wie folgt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$) und Sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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
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
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Häufig	Temperaturerhöhung, Rigor, Rückenschmerzen

Verabreichungsort	Gelegentlich	Absinken der Körpertemperatur
	Selten	Allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)

^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 Absorption auf (siehe Abschnitt 4.9).

Klassenbezogene Nebenwirkungen:

Neurologische Komplikationen

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

Totale spinale Blockade

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

Akute systemische Toxizität

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

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, Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien beobachtet. Dysarthrie, Muskelsteifigkeit und Muskelzuckungen sind schwerwiegender und gehen einem Anfall von generalisierten Krämpfen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht mit neurotischen Verhalten verwechselt werden. Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe können folgen, die einige Sekunden bis mehrere Minuten dauern können. Hypoxie und Hyperkapnie treten zusammen mit Respirationsstörungen während der Konvulsionen durch die erhöhte Muskelaktivität rasch auf. In schweren Fällen kann sogar eine Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose verstärkt und verlängert die toxischen Wirkungen der Lokalanästhetika.

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

Kardiovaskuläre Toxizität

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

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

durch Substanzen, wie Benzodiazepine oder Barbiturate stark sediert.

Kinder und Jugendliche

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

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

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine unbeabsichtigte intravasale Injektion von lokalen Anästhetika 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 Wiederbelebensmaßnahmen 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 Wiederbelebensversuche erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide
ATC-Code: N01 B B09

Ropivacain ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als

auch analgetischen Wirkungen. In hohen Dosen ruft es eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie hervor, während es in niedrigeren Dosen sensorische Blockaden (Analgesie) mit begrenzter und nichtprogressiver motorischer Blockade bewirkt.

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

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

Gesunde Probanden vertrugen eine i.v.-Infusion mit Ropivacain bei geringen Dosen sehr gut und bei den maximal tolerierten Dosen mit den erwarteten ZNS-Symptomen. Die klinischen Erfahrungen mit 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 lokalanästhetische Wirkung, jedoch mit beträchtlich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.

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

Ropivacain wird vollständig aus dem Epiduralraum resorbiert. Die Halbwertszeiten für die schnelle und die langsame Phase des biphasischen Prozesses liegen bei Erwachsenen im Bereich von 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Eliminierung von Ropivacain, was erklärt, warum die gemessene terminale Halbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach i.v.-Verabreichung.

Bei Kindern verläuft die Resorption von Ropivacain aus dem Epiduralraum ebenfalls zweiphasig.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady state von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h nach i.v.-Verabreichung. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein (AAG) gebunden, der ungebundene Anteil beträgt ca. 6 %.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalenärer Infusion wurde im Zusammenhang mit einem postoperativen Anstieg des alpha-1-sauren Glykoproteins (AAG) ein Anstieg der Gesamtkonzentration im Plasma beobachtet.

Schwankungen der ungebundenen, d.h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren sehr viel geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.

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

Konzentrationen der ungebundenen Fraktion zeigen ließ. Pharmakodynamische Effekte und Toxizität hängen demnach mit dem ungebundenen Anteil im Plasma zusammen.

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

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

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

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

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

Die Clearance (Cl_u) des ungebundenen Ropivacains erreichte bei Kindern über 6 Monaten Werte, die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in Tabelle 5 aufgeführten Werte der totalen Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des alpha-1-sauren Glykoproteins AAG beeinflusst.

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

Altersgruppe	Körpergewicht ^a kg	Cl_u ^b (l/h/kg)	V_u ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	$t_{1/2}$ ^e (h)	$t_{1/2\text{ ppX}}$ ^f (h)
Neugeborenen	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 Totale Ropivacain-Clearance

^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacain

^f Terminale Halbwertszeit von PPX

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

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

Altersgruppe	Dose (mg/kg)	Cu_{max} (mg/l)	t_{max} (h)	Cu_{max} (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

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierungsrate 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 Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX zeigt, dass für eine einzeitige Kaudal-Blockade die empfohlene Dosis in der jüngsten Altersgruppe um den Faktor 2,7 gesteigert werden muss und bei den 1- bis 10-Jährigen um den Faktor 7,4. Dies ist notwendig, damit der obere Grenzwert des 90%-Konfidenzintervalls den Grenzwert für eine systemische Toxizität erreicht. Die entsprechenden Faktoren für die kontinuierliche epidurale Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten und chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und lokalen Verträglichkeit 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, 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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar verwendet werden, außer die Methode zum Öffnen schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht unmittelbar verwendet, liegen die Verwendungsdauer und Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders; die Verwendungsdauer des Produktes ist normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C.

Zur Mischung siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Haltbarkeit nach dem Mischen:
Die chemische Stabilität während der Anwendung, wurde für 96 Stunden bei 20-25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Mischung unmittelbar verwendet werden. Wird es nicht unmittelbar verwendet, liegen die Verwendungsdauer und Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die Verwendungsdauer der Mischung ist normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C, außer die Zubereitung findet unter kontrollierten und validierten Verhältnissen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung/Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen-Ampullen, steril verpackt

Packungsgrößen:

5, 50, 50 (5 x 2 x 5) [Klinikpackung] Ampullen mit 10 ml oder 20 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel muss vor dem Gebrauch visuell geprüft werden. Die Lösung soll nur dann verwendet werden, wenn sie klar und praktisch partikelfrei ist und wenn das Behältnis unbeschädigt ist. Der intakte Behälter darf nicht erneut autoklaviert werden.

Die Injektionslösung in Ampullen ist chemisch und physikalisch mit den folgenden Produkten kompatibel:

Konzentration von Ropivacain: 1,5 bis 2 mg/ml	
Zusatz	Konzentration *
Fentanylcitrat	3,0 mg/l
Diamorphinhydrochlorid	25 mg/l
Konzentration von Ropivacain: 2 mg/l	
Zusatz	Konzentration
Sulfentanylcitrat	0,5 – 1 mg/l

Die Injektionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nikosia
Zypern

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ropivacain-HCl Noridem 2 mg/ml Injektionslösung: 78032.00.00
Ropivacain-HCl Noridem 7,5 mg/ml Injektionslösung: 78034.00.00
Ropivacain-HCl Noridem 10 mg/ml Injektionslösung: 78035.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.11.2009 / 13.08.2014

10. STAND DER INFORMATION

03.12.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig