

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naropin® 5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält Ropivacainhydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 5 mg Ropivacainhydrochlorid.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Ropivacainhydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 50 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Ampulle enthält 1,37 mmol (31,51 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naropin 5 mg/ml ist indiziert bei Erwachsenen

- zur intrathekalen Anwendung zur Anästhesie bei chirurgischen Eingriffen

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

- zur einzeitigen peripheren Nervenblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Intrathekale Anwendung zur Anästhesie bei chirurgischen Eingriffen

Dosierung

Die Tabelle 1 dient als Leitfaden für die Dosierung bei der intrathekalen Anwendung bei Erwachsenen. Es soll die kleinste Dosis angewendet werden, die eine wirksame Blockade hervorruft. Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Narkosearztes sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

Kinder

Die intrathekale Anwendung wurde weder bei Säuglingen, Kleinkindern noch bei Kindern untersucht.

Art der Anwendung

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion wird eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen.

Eine Aspiration sollte vor und während der Applikation der Hauptdosis durchgeführt werden. Die Hauptdosis sollte langsam 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.

Die intrathekale Injektion sollte erfolgen, nachdem der Subarachnoidalraum identifiziert wurde und Liquor aus der Spinalkanüle austritt oder aspiriert werden kann.

Tabelle 1 Dosierung für die intrathekale Anwendung bei Erwachsenen

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
ANÄSTHESIE BEI CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN					
Intrathekale Anwendung					
Chirurgie	5,0	3–5	15–25	1–5	2–6
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sind so festgelegt, dass eine wirksame Blockade erreicht wird und sollten als Richtlinien zur Anwendung bei Erwachsenen betrachtet werden. Individuelle Abweichungen hinsichtlich Einsetzen und Dauer der Blockade können auftreten. Die Angaben in der Spalte „Dosis“ geben die erwarteten durchschnittlichen Dosisbereiche an. Hinsichtlich der Faktoren, die spezielle Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenanforderungen sollte Fachliteratur konsultiert werden.					

Tabelle 2 Kleinkinder ab 1 Jahr und Kinder bis einschließlich 12 Jahren

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einzeitige Injektion zur peripheren Nervenblockade			
(z. B. Ilioinguinalnerv-Blockade, Plexus-brachialis-Blockade) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren	5,0	0,5–0,6	2,5–3,0
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sollten als Richtlinien zur Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Abweichungen können auftreten. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Hinsichtlich der Faktoren, die spezielle Blocktechniken betreffen, oder für individuelle Patientenanforderungen sollte Fachliteratur konsultiert werden.			

ziert wurde und Liquor aus der Spinalkanüle austritt oder aspiriert werden kann.

Einzeitige Injektion zur peripheren Nervenblockade

Dosierung

Kinder

Siehe Tabelle 2

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.

Naropin 5 mg/ml ist für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr nicht zugelassen. Die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen ist nicht belegt.

Anwendungshinweise

Kinder

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 Fraktionierung der berechneten Dosis des Lokalanästhetikums wird empfohlen.

Im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen kann oftmals eine geringere Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Nach Verabreichung von Ropivacain 5 mg/ml in Dosen von 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) wurden hohe Plasmakonzentrationen beobachtet, ohne dass systemische Toxizitätssymptome auftraten. Es wird die Anwendung von niedrigeren Ropivacain-Konzentrationen für Blockaden empfohlen, bei de-

nen größere Volumina, die über die Dosis von 3 mg/kg (0,6 ml/kg) hinausgehen, benötigt werden (z. B. bei einer Blockade des Fascia-Iliaca-Kompartments).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Ropivacain oder anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp.
- Allgemeine Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Regionalanästhesie sollten unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum berücksichtigt werden.
- Intravenöse Regionalanästhesie.
- Parazervikalnästhesie in der Geburtshilfe.
- Große Nervenblockaden sind bei hypovolämischen Patienten kontraindiziert.

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 eine notfallmäßige Wiederbelebung müssen sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen eine große Blockade vorgenommen wird, sollten in einem optimalen 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 der Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderer Komplikationen verfügen. Aufgrund der ge-

ringen angewendeten Dosis ist nach einer intrathekalen Anwendung keine systemische Toxizität zu erwarten. Werden zu hohe Dosen in den Spinalraum appliziert, kann dies zu einer totalen spinalen Blockade führen (siehe 4.9).

Herz-Kreislauf

Epidural - und Spinalanästhesien können Hypotonie und Bradykardie auslösen. Eine Hypotonie sollte unverzüglich durch intravenöse Gabe eines Vasopressors und einer angemessenen vaskulären Volumensubstitution behandelt werden.

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.

Überempfindlichkeit

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

Hypovolämie

Patienten mit Hypovolämie gleich welcher Ursache können während einer intrathekalen Anästhesie 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 Lebererkrankung oder schwerer 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 Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Bei wiederholter Gabe 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 oder verminderte Plasmaproteinkonzentration, wie sie häufig bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beobachtet werden, erhöhen möglicherweise die systemische Toxizität.

Akute Porphyrie

Naropin Injektionslösung 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 Standardtextbüchern und/oder in Absprache mit einem Spezialisten erfolgen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 31,51 mg Natrium pro 10 ml Ampulle mit Lösung, ent-

sprechend 1,58 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 63,01 mg Natrium pro 20 ml Ampulle mit Lösung, entsprechend 3,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Langzeitanwendung

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

Kinder

Die intrathekale Anwendung bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ist nicht dokumentiert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 5 mg/ml zur peripheren Nervenblockade sind für Kinder unter 1 Jahr nicht belegt.

Naropin 5 mg/ml ist für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr nicht zugelassen. Aufgrund ihrer noch unausgereiften Stoffwechselwege würden Neugeborene eine besondere Aufmerksamkeit benötigen. Die größeren Abweichungen in Bezug auf die Plasmakonzentrationen von Ropivacain, die in klinischen Studien bei Neugeborenen beobachtet wurden, lassen vermuten, dass für diese Altersgruppe ein erhöhtes Risiko für eine systemische Toxizität besteht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Naropin sollte 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 Naropin und Allgemeinnarkotika 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).

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

Bei gleichzeitiger Anwendung 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 nicht klinisch 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 beim Menschen. 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 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Abhängig von der Dosis kann jedoch ein geringer Einfluss auf mentale Funktionen und die Koordination auftreten, sogar wenn keine deutlichen Zeichen einer ZNS-Toxizität vorhanden sind, und die motorische Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit können vorübergehend vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Naropin 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 intrathekalen Anästhesie, sowie von Ereignissen, die durch die Punktion verursacht werden (z. B. spinale Hämatome, postduraler Kopfschmerz, Meningitis und epiduraler Abszess), unterschieden werden. Viele der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie, sind während Anästhesie und Operationen im Allgemeinen sehr häufig. Es ist nicht möglich, die Reaktionen, die durch die klinische Situation verursacht werden, von solchen zu unterscheiden, die durch das Arzneimittel oder die Blockade verursacht werden.

Eine totale spinale Blockade kann unter allen Lokalanästhetika auftreten, wenn wesentlich eine epidurale Dosis intrathekal appliziert wird oder wenn eine zu große intrathekale Dosis angewendet wird. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Naropin treten gewöhnlich wegen zu hoher

Dosierung, schneller Absorption oder versehentlich intravasaler Injektion auf. Wegen der niedrigen Dosierungen, die bei Anwendung der intrathekalen Anästhesie verwendet werden, sind systemische toxische Reaktionen jedoch nicht zu erwarten.

Siehe Tabelle

Klassenbezogene Nebenwirkungen:

Neurologische Komplikationen

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

Nach einer Epiduralanästhesie kann insbesondere bei Schwangeren eine starke Sympathikusblockade oder kraniale Ausbreitung des Lokalanästhetikums auftreten, was gelegentlich zu einem Horner-Syndrom führen kann, gekennzeichnet durch Miosis, Ptosis und Anhidrose. Spontane Besserung tritt bei Absetzen der Behandlung ein.

Totale spinale Blockade

Eine totale spinale Blockade kann auftreten, wenn eine zu hohe intrathekale Dosis 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. 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 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 zusammen mit Respirationsstörungen 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

Tabelle 3 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 $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

^a Eine Hypotonie kommt bei Kindern seltener vor ($> 1/100$).

^b Erbrechen tritt bei Kindern häufiger auf ($> 1/10$).

^c Diese Reaktionen treten nach intrathekaler Anwendung häufiger auf als angezeigt.

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

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 bewirkt 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

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind mit denen bei Erwachsenen vergleichbar mit Ausnahme von Hypotension, die bei Kindern weniger

häufig (< 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger (> 1 von 10) auftritt.

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

Behandlung von akuter systemischer Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 versehentliche intravasale 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. Die Anzeichen für Toxizität können daher verzögert auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund der geringen verabreichten Dosis ist nach einer intrathekalen Anwendung keine systemische Toxizität zu erwarten. Werden zu hohe Dosen in den Spinalraum appliziert, kann dies zu einer totalen spinalen Blockade führen.

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.

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: N01BB09

Ropivacain ist ein lang wirksames 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 mit begrenzter und nichtprogressiver motorischer Blockade bewirkt.

Der Wirkmechanismus 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. Wirkungseintritt und Wirkdauer der Lokalanästhesie hängen von Applikationsort und Dosis ab, werden

durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin) jedoch nicht beeinflusst.

Weitere Informationen zu Wirkungseintritt und Wirkdauer siehe Dosierungstabelle im Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“.

Gesunde Probanden vertrugen eine intravenöse Infusion mit Ropivacain bei geringen Dosen sehr gut und bei den maximal tolerierten Dosen mit den erwarteten ZNS-Symptomen. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacain 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.

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

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, der Art der Anwendung und der Vaskularisierung des Gewebes der Injektionsstelle ab. Ropivacain hat eine lineare Pharmakokinetik und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) ist proportional zur Dosis.

Ropivacain wird vollständig in zwei Phasen aus dem Epiduralraum resorbiert. Die Halbwertszeiten für die schnelle und die langsame Phase liegen bei Erwachsenen im Bereich von 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Elimination von Ropivacain, was erklärt, warum die gemessene Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Anwendung länger ist als nach intravenöser Anwendung.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasma-Clearance 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 intravenöser Gabe. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein gebunden, der ungebundene Anteil beträgt ca. 6%.

Bei kontinuierlicher epiduraler 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.

Die Pharmakokinetik von Ropivacain nach regionaler Anästhesie wurde bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren nicht vom Alter beeinflusst. In dieser Altersgruppe hat Ropivacain eine Gesamtplasma-Clearance in der Größenordnung von 7,5 ml/min kg, eine Plasma-Clearance des freien Anteils von 0,15 l/min kg, ein Verteilungsvolumen im Steady state von 2,4 l/kg, einen ungebundenen Anteil von 5% und eine termi-

nale Halbwertszeit von 3 Stunden. Ropivacain zeigt eine zweiphasige Resorption aus dem Kaudalraum. Die Clearance im Verhältnis zum Körpergewicht ist in dieser Altersgruppe annähernd gleich zu der bei Erwachsenen.

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 intravenöser Gabe 86% der Dosis über den Urin ausgeschieden, jedoch nur ca. 1% als unverändertes Ropivacain. Der Hauptmetabolit ist das 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.

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.

Kinder

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 für die Clearance des ungebundenen Ropivacain ist offenbar mit 3 Jahren abgeschlossen, für die Clearance von PPX bereits mit einem 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 im Alter über 6 Monaten Werte, die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in Tabelle 4 aufgeführten Werte der totalen Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des alpha-1-sauren Glykoproteins (AAG) beeinflusst.

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 5). 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).

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 einzelne Kaudal-Blockade die empfohlene Dosis in der jüngsten Altersgruppe um den Faktor 2,7 gesteigert werden muss und bei den 1- bis 10-Jährigen um den Faktor 7,4. Dies ist notwendig, damit der obere Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls den Grenzwert für eine systemische Toxizität erreicht. Die entsprechenden Faktoren für die kontinuierliche epidurale Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

In einer Studie mit Kindern im Alter von 1–12 Jahren ($n = 22$), die im Rahmen einer einzeitigen Ilioinguinalis-Iliohypogastricus-Blockade 3 mg/kg Ropivacain 5 mg/l erhielten, wurde Ropivacain schnell resorbiert mit Spitzenplasmakonzentrationen, die 15–64 Minuten nach Injektionsbeginn erreicht wurden. Der mittlere C_{max} -Wert für das gesamte Ropivacain betrug $1,5 \pm 0,9$ mg/l (mit einem Höchstwert von 4,8 mg/l) bei einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von $2,0 \pm 1,7$ Stunden. Die kalkulierte ungebundene Plasmakonzentration nach 30 Minuten betrug $0,05 \pm 0,03$ mg/l und der C_{max} -Bereich beträgt 0,02–0,136 mg/l.

Eine auf den in der Patientenanalyse ermittelten PK-Parametern und ihrer Varianz basierte Kalkulation für die Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem

Tabelle 4 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)	$t_{1/2ppx}^f$ (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 Totale Ropivacain-Clearance
- ^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacain
- ^f Terminale Halbwertszeit von PPX

Tabelle 5 Kalkulierte mittlere und beobachtete Bereiche von ungebundenem Cu_{max} nach einzeitiger Kaudal-Blockade

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

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

Ropivacain und PPX zeigt, dass bei den 1- bis 12-Jährigen, die 3 mg/kg für eine einzeitige periphere (Ilioinguinale) Nervenblockade 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.

In einer veröffentlichten Studie, die die Pharmakokinetik einer Einzelinjektion von Ropivacain 5 mg/l zur Ilioinguinalis-Iliohypogastricus-Blockade mittels Ultraschall-geführter Technik mit der mittels landmark-geführter Technik verglich, führte die Ultraschall-geführte Technik zu einem Anstieg der C_{max} - bzw. AUC-Werte von 45–56 % sowie zu einer um 19 % kürzeren Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Daher können im Rahmen von Ultraschall-Techniken niedriger Dosen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und lokalen Verträglichkeit ließen sich keine Risiken für die Anwendung beim Menschen erkennen, abgesehen von den Risiken, die aufgrund 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
- Salzsäure 7 % zur pH-Wert-Einstellung
- Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln verdünnt oder 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:
- Dieses Produkt sollte unmittelbar verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Nicht über 30 °C lagern.
- Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 10 ml Polypropylen-Ampullen in sterilen Blisterpackungen zu 5 Ampullen.
- Klinikpackungen mit 10 × 5 Ampullen (Klinikpackung).

Die Ampullen sind geeignet für den Gebrauch mit Luerlock- und Luer-Spritzen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Naropin 5 mg/ml enthält keine Konservierungsstoffe und ist deshalb nur zum einmaligen Gebrauch geeignet. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht autoklaviert werden. Wenn ein steriles Äußeres erforderlich ist, sollte ein geblistertes Behältnis benutzt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

56796.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.03.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt