

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naropin 5 mg/ml - Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält Ropivacain-Hydrochlorid-Monohydrat entsprechend 5 mg Ropivacain-Hydrochlorid.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält Ropivacain-Hydrochlorid-Monohydrat entsprechend 50 mg Ropivacain-Hydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naropin 5mg/ml ist indiziert bei Erwachsenen

- zur intrathekalen Anwendung zur Anästhesie in der Chirurgie

Bei Kleinkindern ab 1 Jahr und bei Kindern bis einschließlich 12 Jahre zur Behandlung akuter Schmerzzustände (peri- und postoperativ):

- Einfache periphere Nervenblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Naropin soll nur von Ärzten, die Erfahrung mit der Regionalanästhesie haben oder unter deren Aufsicht, angewendet werden.

Intrathekale Anwendung zur Anästhesie in der Chirurgie

Dosierung

Die folgende Tabelle dient als Leitfaden für die intrathekale Blockade bei Erwachsenen. Es soll die kleinste Dosis, die eine wirksame Blockade hervorruft, angewendet werden. Die Entscheidung für eine bestimmte Dosis beruht auf der klinischen Erfahrung des Anwenders und auf dem Status des Patienten.

Tabelle 1 Dosierung für intrathekale Blockade bei Erwachsenen

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE					
<u>Intrathekale Anwendung</u>					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6
Die Dosierungen, die in der Tabelle angegeben sind, werden als nötig angesehen, um eine wirksame Blockade zu erreichen und 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. Für besondere Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen sollte entsprechende Fachliteratur zu Rate gezogen werden.					

Kinder

Die intrathekale Anwendung wurde bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern nicht untersucht.

Art der Anwendung

Eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion zur Vermeidung einer intravaskulären Injektion wird empfohlen.

Eine Aspiration sollte vor und während der Verabreichung der Hauptdosis wiederholt werden. Die Hauptdosis sollte langsam injiziert werden mit einer Rate von 25 - 50 mg/min, während die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalen Kontakt streng zu überwachen sind. Bei Auftreten toxischer Symptome sollte die Injektion sofort gestoppt werden.

Die intrathekale Injektion sollte erst verabreicht werden, nachdem sichergestellt ist, dass sich die Spinalnadel im Subarachnoidalraum befindet, indem klarer Liquor aus der Spinalnadel austritt oder aspiriert werden kann.

Einfache Injektion zur peripheren Nervenblockade

Dosierung

Kinder:

Tabelle 2 Kinder ab 1 Jahr bis einschließlich 12 Jahre

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einfache Injektion zur peripheren Nervenblockade (z.B.: Blockade des Nervus ilioinguinalis, Blockade des Plexus brachialis) bei Kindern von 1-12 Jahren	5,0	0,5-0,6	2,5-3,0
Die Dosierungen, die in der Tabelle angegeben sind, sollten als Richtlinien zur Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Abweichungen kommen vor. Bei Kindern mit hohem Körpergewicht ist oft eine graduelle Reduktion der Dosierung notwendig, die auf dem idealen Körpergewicht basieren sollte. Bezüglich Faktoren, die spezifische Blockadetechniken beeinflussen, und individuelle Patientenanforderungen sollte entsprechende Fachliteratur zu Rate gezogen werden.			

Die Dosierungsangaben für die periphere Nervenblockade bei Kleinkindern und Kindern stellen einen Richtwert für Kinder ohne schwere Erkrankungen dar. Bei Kindern mit schweren Erkrankungen werden geringere Dosierungen und enge Überwachung empfohlen.

Naropin 5mg/ml ist nicht für die Anwendung bei Kindern <1 Jahr zugelassen; die Anwendung von Ropivacain bei frühgeborenen Kindern wurde nicht dokumentiert.

Art der Anwendung

Kinder

Eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion zur Vermeidung einer intravaskulären Injektion wird empfohlen. Die vitalen Funktionen des Patienten sind während der Injektion streng zu überwachen. Bei Auftreten toxischer Symptome sollte die Injektion sofort gestoppt werden.

Eine Fraktionierung der berechneten Dosis des Lokalanästhetikums wird empfohlen.

Bei Ultraschall-Techniken können geringere Dosen nötig sein (siehe Abschnitt 5.2)

Bei Verabreichung von Ropivacain 5mg/ml in Dosen von 3,5mg/kg (0,7 ml/kg) wurden hohe Gesamtplasmakonzentrationen ohne Auftreten von systemischen toxischen Ereignissen beobachtet. Es wird empfohlen, eine niedrigere Ropivacain-Konzentration für Blockaden zu verwenden, bei denen große Volumina mit einer Dosis oberhalb von 3mg/kg (0,6ml/kg) benötigt werden (z.B. beim Fascia iliaca compartment-Block).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ropivacain oder andere Lokalanästhetika vom Amidtyp.
- Allgemeine Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Regionalanästhesie sollten unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum berücksichtigt werden.
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Paracervikanalanästhesie in der Geburtshilfe
- Große Leitungsblockaden sind kontraindiziert bei Patienten mit Hypovolämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten ausschließlich in entsprechend eingerichteten Räumlichkeiten und mit entsprechend ausgebildetem Personal erfolgen. Ausrüstung und Arzneimittel für eine notfallmäßige Wiederbelebung sollten bereitgestellt sein.

Patienten, bei denen eine große Blockade vorgenommen wird, sollten in optimaler Verfassung sein und schon vor Beginn der Blockade eine i.v. Kanüle gelegt bekommen.

Der verantwortliche Arzt sollte die notwendigen Vorkehrungen treffen, um eine intravasale Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2), entsprechend ausgebildet sein und über ausreichende Kenntnisse über Diagnose und Behandlung von unerwünschten Wirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen verfügen. Aufgrund der niedrigen verabreichten Dosis ist nach der intrathekalen Verabreichung keine systemische Toxizität zu erwarten. Eine zu hoch dosierte Verabreichung in den Subarachnoidalraum kann eine totale Spinalblockade verursachen (siehe Abschnitt 4.9).

Herz und Kreislauf

Epidural- und Intrathekanalästhesie können zu Hypotonie und Bradykardie führen. Hypotonie sollte umgehend mit einem intravenösen Vasopressor und adäquater Volumentherapie behandelt werden.

Bei Patienten, die mit Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron) behandelt werden, sollte eine sorgfältige Überwachung und EKG-Kontrolle in Betracht gezogen werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können.

Überempfindlichkeit

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

Hypovolämie

Patienten mit Hypovolämie entwickeln aus irgendeinem Grund während einer Epiduralanästhesie, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, plötzliche und schwere Hypotonie.

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, sei es als Folge des Alters oder im Zusammenhang mit anderen Ursachen, wie teilweisem oder vollständigem Herzblock, schwerer Lebererkrankung oder stark eingeschränkter Nierenfunktion, sollten besonders genau beobachtet werden, wenn auch bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie besonders häufig angezeigt ist.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Bei wiederholter Verabreichung sollte die Dosis als Folge der verzögerten Ausscheidung vermindert 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

Naropin - Injektionslösung ist wahrscheinlich porphyrinogen und soll nur an Patienten mit akuter Porphyrie verschrieben werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht. Geeignete Vorsichtsmaßnahmen sind im Fall gefährdeter Patienten entsprechend der Standardliteratur und/oder nach Rücksprache mit Experten auf diesem Gebiet zu treffen.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 31,51 mg Natrium pro 10 ml Ampulle mit Lösung, entsprechend 1,58% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Länger dauernde Verabreichung

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

Kinder

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 5mg/ml in der peripheren Nervenblockade wurde bei Säuglingen <1 Jahr nicht ermittelt.

Die Anwendung von Naropin bei Kindern <1 Jahr ist nicht zugelassen. Bei Neugeborenen ist besondere Vorsicht aufgrund eines noch nicht vollständig ausgebildeten Metabolismus geboten. Die während klinischer Studien bei Neugeborenen beobachteten großen Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacain zeigen, dass es möglicherweise ein erhöhtes Risiko für systemische Toxizität in dieser Altersgruppe gibt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Naropin sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Arzneimittel (z.B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Naropin mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die einzelnen (Neben)Wirkungen potenzieren. Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Ropivacain und Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, dennoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 1A2 ist an der Bildung des Hauptmetaboliten 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt. In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, eines selektiven und wirksamen CYP1A2-Inhibitors, um bis zu 77 % reduziert. Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin können also mit Ropivacain in Wechselwirkung treten, wenn sie gleichzeitig mit einer länger dauernden Naropin-Anwendung verabreicht werden. Naropin sollte nicht über einen längeren Zeitraum an Patienten verabreicht werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe des selektiven und wirksamen CYP3A4-Hemmers Ketoconazol um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzym hat aber vermutlich keine klinische Bedeutung.

In vitro ist Ropivacain ein kompetitiver Hemmer von CYP2D6, dürfte aber bei klinisch erzielten Plasmakonzentrationen keine hemmende Wirkung auf dieses Isoenzym haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Außer für die epidurale Anwendung in der Geburtshilfe gibt es keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ropivacain in der Schwangerschaft beim Menschen. Experimentelle Studien an Tieren zeigen weder direkte noch indirekte schädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Untersuchungen zur Ausscheidung von Ropivacain in die menschliche Muttermilch.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Abhängig von der Dosis kann jedoch ein geringer Einfluss auf psychische Funktionen und die Koordination erwartet werden. Obwohl eine ZNS-Toxizität nicht vorhanden ist, können vorübergehend die motorische Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Naropin ist ähnlich dem anderer langwirksamer Lokalanästhetika des Amidtyps. Nebenwirkungen sind von physiologischen Wirkungen durch die Nervenblockade selbst, z.B. Hypotonie und Bradykardie während der intrathekalen Anästhesie, und von durch den Nadeleinstich verursachten Wirkungen (z.B. Spinalhämatom, Kopfschmerzen nach einer Lumbalpunktion, Meningitis und Epiduralabszess) zu unterscheiden. Viele der am häufigsten berichteten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie sind generell sehr häufig während Anästhesie und Chirurgie, und es ist nicht möglich, durch die klinische Situation

hervorgerufene und durch das Arzneimittel oder die Blockade verursachte Nebenwirkungen voneinander zu unterscheiden.

Eine totale Spinalblockade kann mit allen Lokalanästhetika auftreten, wenn eine zu hohe intrathekale Dosis oder eine epidurale Dosis ungewollt intrathekal verabreicht wurde. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Naropin treten für gewöhnlich durch exzessive Dosierung, rasche Resorption oder ungewollte intravaskuläre Injektion auf. Aufgrund der niedrigen Dosierung für die intrathekale Anästhesie sind jedoch systemische toxische Wirkungen nicht zu erwarten.

Tabelle 3 Tabelle unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeiten, die in der Tabelle in Abschnitt 4.8 verwendet werden, sind: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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	Ängstlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Benommenheit, Kopfschmerzen ^c
	Gelegentlich	Symptome einer ZNS Toxizität (Konvulsionen, Grand-mal Konvulsionen, epileptische Anfälle, Benommenheit, periorale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzuckungen, Tremor)*, Hypoästhesie ^c
	Nicht bekannt	Dyskinesie, Horner-Syndrom
Herzerkrankungen	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	Atemnot ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen ^{b,c}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnverhaltung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Temperaturanstieg, Frösteln
	Gelegentlich	Hypothermie ^c

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

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

c Diese Reaktionen treten häufiger als angegeben nach intrathekalen Verabreichung auf

* Diese Symptome treten üblicherweise aufgrund ungewollter intravasaler Injektion, Überdosierung oder rascher Absorption auf (siehe Abschnitt 4.9)

Klassenbezogene unerwünschte Wirkungen

Neurologische Komplikationen

Neuropathie und Rückenmarksdysfunktion (z.B. anteriores Spinalarteriensyndrom, Arachnoiditis, Kaudasyndrom), die in seltenen Fällen anhalten können, wurden unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht.

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 Spinalblockade

Eine totale Spinalblockade kann bei Verabreichung einer zu hohen intrathekalen Dosis auftreten.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System (CVS). Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums, die aufgrund (ungewollter) intravasaler Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Absorption in stark vaskularisierten Bereichen auftreten können, hervorgerufen. ZNS-Reaktionen sind bei allen Amid-Lokalanästhetika ähnlich, während kardiale Reaktionen mehr vom Wirkstoff abhängen, sowohl quantitativ als auch qualitativ.

ZNS-Toxizität

ZNS-Toxizitätsreaktionen erfolgen stufenweise mit Symptomen und Zeichen zunehmenden Schweregrades. Anfängliche Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, leichte Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien werden beobachtet. Dysarthrie, Muskelrigidität und Muskelzucken sind schwerwiegender und können den Beginn von generalisierten Konvulsionen andeuten. Diese Zeichen dürfen nicht als neurotisches Verhalten missgedeutet werden. Bewusstlosigkeit und Grand mal können folgen, die von ein paar Sekunden bis zu einigen Minuten dauern können. Hypoxie und Hyperkapnie treten während der Konvulsionen durch die erhöhte Muskelaktivität zusammen mit einer Atemstörung rasch auf. In schweren Fällen kann sogar Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose nimmt zu und verlängert die toxischen Wirkungen der Lokalanästhetika.

Eine Besserung erfolgt nach Redistribution des Lokalanästhetikums aus dem zentralen Nervensystem und darauf folgendem Metabolismus und Elimination. Eine Besserung kann rasch erfolgen, wenn nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden.

Toxizität auf das Herz-Kreislauf-System

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

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

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern dieselben sind wie bei Erwachsenen mit Ausnahme der Hypertonie, die bei Kindern seltener vorkommt (< 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger vorkommt (>1 von 10). Bei Kindern sind frühe Anzeichen lokalanästhetischer Toxizität möglicherweise schwierig zu erkennen, da sie sich diesbezüglich eventuell nicht verbal ausdrücken können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Behandlung akuter systemischer Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Akzidentelle intravaskuläre Injektionen von Lokalanästhetika können unmittelbare (innerhalb von Sekunden bis einigen Minuten) systemische toxische Reaktionen hervorrufen. Im Falle einer Überdosierung können die Spitzenplasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Injektionsstelle erst in ein bis zwei Stunden erreicht werden, und Toxizitätsanzeichen können daher verzögert auftreten. (Siehe Abschnitt 4.8)

Aufgrund der niedrigen verabreichten Dosis ist nach der intrathekalen Verabreichung keine systemische Toxizität zu erwarten. Eine zu hoch dosierte Verabreichung in den Subarachnoidalraum kann eine totale Spinalblockade verursachen.

Behandlung

Wenn Symptome akuter systemischer Toxizität auftreten, muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden. Bei ZNS Symptomen (Konvulsionen, ZNS Depression) muss sofort eine

entsprechende Behandlung mit geeigneter Unterstützung der Atmung und der Verabreichung krampflösender Arzneimittel erfolgen.

Sollte ein Herz-Kreislaufstillstand erfolgen, müssen umgehend kardiopulmonale Wiederbelebensmaßnahmen ergriffen werden. Es sind sowohl optimale Sauerstoffzufuhr, künstliche Beatmung, Kreislaufunterstützung als auch Behandlung der Azidose von lebenswichtiger Bedeutung.

Bei kardiovaskulärer Depression (Hypotonie, Bradykardie) ist eine geeignete Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, einem Vasopressor und/oder inotropen Mitteln in Erwägung zu ziehen.

Sollte ein Herzstillstand eintreten, können für einen erfolgreichen Ausgang Reanimationsmaßnahmen über einen längeren Zeitraum 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 anästhetischer als auch analgetischer Wirkung. Bei 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 in der Folge zu einer lokalen Blockade der Nervenimpulse.

Die am meisten charakteristische Eigenschaft von Ropivacain ist die lange Wirkdauer. Einsetzen und Dauer der Lokalanästhesie hängen vom Applikationsort und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z.B. Adrenalin) nicht verbessert.

Details über Einsetzen und Dauer der Wirkung siehe Tabelle 1 unter 4.2 Dosierung und Art der Anwendung.

Gesunde Probanden vertrugen eine i.v. Infusion mit niedrigen Ropivacaindosen gut. Bei tolerierten Maximaldosen traten erwartete ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacain belegen bei adäquater Anwendung in den empfohlenen Dosen ein gutes Maß an Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, der Art der Verabreichung und der Vaskularisierung des Gewebes ab, in das injiziert wird. Ropivacain hat eine lineare Pharmakokinetik und die maximalen Plasmakonzentrationen sind proportional zur Dosis.

Ropivacain zeigt eine vollständige und zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum mit Halbwertszeiten der zwei Phasen im Bereich von 14 Minuten und 4 Stunden. Die langsame Resorption

ist der limitierende Faktor der Eliminierung von Ropivacain, was erklärt, warum die auftretende Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach i.v. Verabreichung.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h nach intravenöser Verabreichung. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α 1-saures Glycoprotein (AAG) gebunden mit einem ungebundenen Anteil von ca. 6 %.

Während einer kontinuierlichen Epiduralinfusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen abhängig von einem postoperativen Anstieg des α 1-sauren Glycoproteins beobachtet.

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

Bei Kindern im Alter zwischen 1 und 12 Jahren ist die Pharmakokinetik von Ropivacain nach Regionalanästhesie unabhängig vom Alter. Bei dieser Gruppe hat Ropivacain eine Gesamtplasmaclearance im Bereich von 7,5 ml/min·kg, eine ungebundene Plasmaclearance von 0,15 l/min·kg, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 2,4 l/kg, eine ungebundene Fraktion von 5% und eine terminale Halbwertszeit von 3 Stunden. Ropivacain zeigt eine zweiphasige Resorption aus dem Caudalraum. Die Clearance bezogen auf das Körpergewicht in dieser Altersgruppe ist ähnlich jener bei Erwachsenen.

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

Ropivacain wird extensiv, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung, metabolisiert. Insgesamt werden nach i.v. Verabreichung 86 % der Dosis über den Urin ausgeschieden, davon nur ca. 1 % unverändertes Ropivacain. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain (ca. 37 %), der 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 – 3 %. Konjugiertes und unkonjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain treten nur in kaum nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.

Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hat keinen oder nur sehr geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ropivacain. Die renale Clearance von PPX korreliert signifikant mit der Kreatininclearance. Ein Fehlen der Korrelation zwischen der Gesamtexposition, ausgedrückt als AUC, und der Gesamtclearance von PPX weist darauf hin, dass die Gesamtclearance auch eine nicht-renale Elimination zusätzlich zur renalen Ausscheidung beinhaltet. Manche Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion könnten vermehrt PPX ausgesetzt sein, bedingt durch eine verminderte nicht-renale Clearance. Aufgrund der geringeren ZNS-Toxizität von PPX verglichen mit Ropivacain werden die klinischen Konsequenzen während der Kurzzeitbehandlung als vernachlässigbar eingestuft. Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Dialyse erhalten, wurden nicht untersucht.

Kinder

Anhand einer „pooled population“ PK-Analyse basierend auf Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Ropivacain charakterisiert. Die Clearance von ungebundenem Ropivacain und PPX und das Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain hängen, bis die Leberfunktion ausgereift ist, sowohl vom Körpergewicht als auch vom Alter ab, danach hängen diese weitgehend vom Körpergewicht ab. Die Reifung der Clearance von ungebundenem Ropivacain scheint mit 3 Jahren, die von PPX mit 1 Jahr und die des

Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacain mit 2 Jahren abgeschlossen zu sein. Das Verteilungsvolumen von ungebundenem PPX hängt nur vom Körpergewicht ab. Da PPX eine längere Halbwertszeit und eine niedrigere Clearance hat, kann es zu einer Akkumulation während einer Epiduralinfusion kommen.

Die Clearance (CL_u) von ungebundenem Ropivacain hat bei Kindern im Alter über 6 Monate Werte im Bereich derer bei Erwachsenen erreicht. Die in Tabelle 4 dargestellten Werte der Gesamtclearance (CL) von Ropivacain sind die, die nicht von der postoperativen Steigerung des AAGs beeinflusst werden.

Tabelle 4 Schätzwerte pharmakokinetischer Parameter aus der gepoolten pädiatrischen Populations PK Analyse

Altersgruppe	Körpergew. ^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 für das jeweilige Alter entsprechend der WHO.

b Clearance von ungebundenem Ropivacain

c Verteilungsvolumens von ungebundenem Ropivacain

d Gesamtclearance von Ropivacain

e Ropivacain Halbwertszeit

f PPX Halbwertszeit

Die simulierte mittlere ungebundene maximale Plasmakonzentration (Cu_{max}) nach einer einzelnen Caudalblockade war tendenziell höher bei Neugeborenen und die Zeit bis Cu_{max} (t_{max}) sank mit zunehmenden Alter (Tabelle 5). Simulierte mittlere ungebundene Plasmakonzentrationen am Ende einer 72h dauernden kontinuierlichen Epiduralinfusion in empfohlener Dosierung zeigten auch höhere Spiegel bei Neugeborenen im Vergleich zu jenen bei Kleinkindern und Kindern. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Tabelle 5 Simulierte mittlere Plasmakonzentrationen und beobachtete Bereiche von ungebundenem Cu_{max} nach einem einzelnen Caudalblock

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

a ungebundene maximale Plasmakonzentration

b Zeit bis zur maximalen ungebundenen Plasmakonzentration c Beobachtete und Dosis-normalisierte ungebundene maximale Plasmakonzentration

Mit 6 Monaten, der Altersgrenze für die Veränderung der empfohlenen Dosis für die epidurale Infusion, hat die Clearance von ungebundenem Ropivacain 34%, die von ungebundenem PPX 71% ihrer Werte im Reifezustand erreicht. Die systemische Exposition ist bei Neugeborenen höher und bei Kindern zwischen 1 und 6 Monaten etwas höher im Vergleich zu älteren Kindern, was mit der noch nicht ausgereiften Leberfunktion zusammenhängt. Dies wird jedoch teilweise durch die 50%

niedrigere Dosisempfehlung für die kontinuierliche Infusion bei Kindern unter 6 Monaten kompensiert.

Simulationen über die Summe der Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX, basierend auf den PK-Parametern und deren Abweichungen in der Populations-Analyse zeigen, dass die für einen einfachen Caudal-Block empfohlene Dosis um den Faktor 2,7 in der Gruppe der Jüngsten und um den Faktor 7,4 in der Gruppe der 1- bis 10-jährigen erhöht werden muss, damit die obere prognostizierte Grenze des 90% Konfidenzintervalls die Schwelle zur systemischen Toxizität erreicht. Entsprechende Faktoren für die kontinuierliche Epiduralinfusion sind 1,8 bzw. 3,8.

In einer Studie mit Kindern im Alter von 1-12 Jahren (n=22) mit einer einzelnen ilioinguinalen-iliohypogastrischen Nervenblockade unter Verwendung von 3mg/kg Ropivacain 5mg/l wurden durch eine rasche Ropivacain-Resorption die Plasma-Spitzen-Konzentrationen 15-64 Minuten nach Beginn der Injektion erzielt. Gesamt betrug für Ropivacain der mittlere C_{max} -Wert $1,5 \pm 0,9$ mg/l (mit 4,8mg/l als höchsten Wert) mit einer mittleren Eliminations-Halbwertszeit von $2,0 \pm 1,7$ Stunden. Die berechnete ungebundene Plasmakonzentration nach 30 Minuten betrug $0,05 \pm 0,03$ mg/l und der Bereich der C_{max} $0,02 - 0,136$ mg/l.

Simulationen über die Summe der ungebundenen Plasmakonzentrationen von Ropivacain und PPX, basierend auf den PK-Parametern und deren Varianz in der Populationsanalyse zeigen, dass bei 1 - bis 12 - jährigen Kleinkindern und Kindern, die eine einzige (ilioinguinale) Nervenblockade zu 3 mg/kg erhalten, der Median der ungebundenen Peak-Konzentration nach 0,8 h $0,0347$ mg/l beträgt, ein Zehntel der Toxizitätsschwelle ($0,34$ mg/l). Das obere 90%-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt $0,074$ mg/l, ein Fünftel der Toxizitätsschwelle.

In einer veröffentlichten Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik einer einzelnen Injektion von Ropivacain 5mg/ml bei einer ilioinguinaler-iliohypogastrischer Nervenblockade mittels Ultraschall- versus landmarkenorientierten Technik ergab die Ultraschall-Technik eine Steigerung von 45-56% des C_{max} und AUC Niveaus und eine Zeitreduktion um 19%, um die maximale Plasmakonzentration zu erreichen. Aus diesem Grund können mit Ultraschall-Technik geringere Dosierungen verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2.)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure zur pH-Einstellung
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitäts-Studien vorliegen, darf das 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 der ersten Öffnung:
Dieses Produkt sollte sofort 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 Blistern zu 5 und 10 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Die Polypropylen-Ampullen sind speziell für den Gebrauch mit Luer Lock bzw. Luer Fit - Spritzen gestaltet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Beseitigung

Naropin 5 mg/ml ist frei von Konservierungsmitteln und nur zum einmaligen Gebrauch gedacht.
Verwerfen Sie nicht mehr benötigte Restmengen.

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung einer Sichtkontrolle unterzogen werden. Die Lösung sollte nur dann verwendet werden, wenn sie klar, praktisch partikelfrei und das Behältnis unbeschädigt ist.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden. Wenn eine sterile Oberfläche notwendig ist, benutzen Sie bitte steril geblisterte Naropin Produkte.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25309

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. März 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück