Naropin 2 mg/ml-Injektionslösung/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 2 mg Ropivacainhydrochlorid.
1 Ampulle mit 10 ml oder 20 ml Injektionslösung enthält Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 20 mg bzw. 40 mg Ropivacainhydrochlorid.
1 Beutel mit 100 ml oder 200 ml Infusionslösung enthält Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg bzw. 400 mg Ropivacainhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Ampulle enthält 1,48 mmol (34 mg) Natrium-Ionen
Jede 20 ml Ampulle enthält 2,96 mmol (68 mg) Natrium-Ionen
Jeder 100 ml Beutel enthält 14,8 mmol (340 mg) Natrium-Ionen
Jeder 200 ml Beutel enthält 29,.6 mmol (680 mg) Natrium-Ionen
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Epiduralblockade für chirurgische Eingriffe, einschließlich Sectio caesarea
- Große Leitungsblockaden
- Feldblockaden

Naropin 2 mg/ml ist indiziert zur Behandlung akuter Schmerzzustände bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre

- Kontinuierliche Epiduralinfusion oder intermittierende Bolusverabreichung während postoperativer Schmerzen oder Wehenschmerzen
- Feldblockaden
- Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung für die periphere Nervenblockade, z.B. zur Behandlung postoperativer Schmerzen

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

- Einfache und kontinuierliche periphere Nervenblockade

Bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahre (peri- und postoperativ):

- Caudalepiduralblockade
- Kontinuierliche Epiduralinfusion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Die folgende Tabelle dient als Leitfaden für die häufig angewendeten Blockaden. 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 Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
Chirurgische Anästhesie					
Lumbal-epidurale Verabreichung					
Chirurgie	7,5	15 – 25	113 – 188	10 – 20	3 – 5
	10,0	15 – 20	150 – 200	10 – 20	4 – 6
Sectio caesarea	7,5	15 – 20	113 – 150[1)]	10 – 20	3 – 5
Thorako-epidurale Verabreichung Blockade bei postoperativem Schmerz	7,5	5 – 15 (abhängig vom Injektionsort)	38 – 113	10 – 20	n/z[2)]
Große Leitungsblockaden* Blockade des Plexus brachialis	7,5	30 – 40	225 – 300[3)]	10 – 25	6 – 10
Feldblockade (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	7,5	1 – 30	7,5 – 225	1 – 15	2 – 6
Behandlung akuter Schmerzzustände					

Lumbal-epidurale Verabreichung					
Bolus	2,0	10 – 20	20 – 40	10 – 15	0,5 – 1,5
intermittierende Injektion (top-up) (z.B. Behandlung von Wehenschmerzen)	2,0	10 – 15 (Minimum-Intervall 30 min)	20 – 30		
Kontinuierliche Infusion, z.B.					
Behandlung von Wehenschmerz	2,0	6 – 10 ml/h	12 – 20 mg/h	n/z	n/z
postoperativem Schmerz	2,0	6 – 14 ml/h	12 – 28 mg/h	n/z	n/z
Thorako-epidurale Verabreichung Kontinuierliche Infusion (postoperative Schmerzbehandlung)	2,0	6 – 14 ml/h	12 – 28 mg/h	n/z	n/z
Feldblockade (z.B. kleine Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1 – 100	2,0 – 200	1 – 5	2 – 6
Periphere Nervenblockade (Femoralis- oder Interskalenusblock) Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Bolusverabreichung (z.B. postoperative Schmerzbehandlung)	2,0	5 – 10 ml/h	10 – 20 mg/h	n/z	n/z
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.					
*) Große Leitungsblockaden: Dosierungsempfehlungen können nur für den Brachialplexusblock gegeben werden. Für andere große Leitungsblockaden können niedrigere Dosen erforderlich sein. Es liegen jedoch keine Erfahrungen über Dosierungsempfehlungen zu anderen Blockaden vor.					
1) Ansteigende Dosen sind anzuwenden, als Anfangsdosis sind ca. 100 mg (97,5 mg=13 ml; 105 mg=14 ml) innerhalb von 3 – 5 min zu verwenden. Zwei zusätzliche Dosen, insgesamt 50 mg, können bei Bedarf verabreicht werden. 2) n/z = nicht zutreffend 3) Die Dosis für eine große Leitungsblockade muss dem Anwendungsort und Patientenzustand entsprechend angepasst werden. Interskalenus- und supraklavikulare Brachialplexusblockaden können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit größerer Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).					

Im Allgemeinen erfordert die Operationsanästhesie (z.B. epidurale Anwendung) höhere Konzentrationen und Dosen. Zur Epiduralanästhesie, bei der eine komplette motorische Blockade für den chirurgischen Eingriff erforderlich ist, wird Naropin 10 mg/ml empfohlen. Zur Analgesie (z.B. epidurale Anwendung zur akuten Schmerzbehandlung) werden niedrigere Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Art der Anwendung

Eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion zur Vermeidung einer intravasalen Injektion wird empfohlen. Bei Injektion einer hohen Dosis wird eine Testdosis von 3 – 5 ml Lidocain mit Adrenalin (Epinephrin) (Xylocain 2% mit Adrenalin (Epinephrin) 1:200.000) empfohlen. Eine ungewollte intravaskuläre Injektion kann sich durch eine vorübergehende Steigerung der Herzfrequenz ausdrücken, eine versehentliche intrathekale Injektion durch Anzeichen einer Spinalblockade.

Eine Aspiration sollte vor und während der Verabreichung der Hauptdosis wiederholt werden. Die Hauptdosis sollte langsam injiziert werden oder in ansteigenden Dosen 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.

Bei Epiduralblockaden bei chirurgischen Eingriffen wurden Einzeldosen bis zu 250 mg Ropivacain angewendet und gut vertragen.

Bei Brachialplexusblockaden wurde an einer beschränkten Anzahl von Patienten eine Einzeldosis von 300 mg gegeben und gut vertragen.

Bei Anwendung länger dauernder Blockaden, entweder durch kontinuierliche Epiduralinfusion oder wiederholte Bolusinjektion, müssen die Risiken toxischer Plasmakonzentrationen oder lokaler Neuralverletzungen bedacht werden. Bei Erwachsenen wurden sowohl kumulative Dosen bis zu 675 mg Ropivacain innerhalb von 24 Stunden in der Chirurgie und zur postoperativen Analgesie gut toleriert als auch postoperative kontinuierliche Epiduralinfusionen mit Raten bis zu 28 mg/h innerhalb von 72 Stunden. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurden höhere Dosen bis zu 800 mg/Tag verabreicht, wobei verhältnismäßig wenig unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen wird folgende Technik empfohlen: Wenn nicht schon vor der Operation durchgeführt, wird via Epiduralkatheter mit Naropin 7,5 mg/ml eine Epiduralblockade erzeugt. Analgesie wird mit einer Infusion von Naropin 2 mg/ml aufrechterhalten. Die Infusionsraten von 6 – 14 ml

(12 – 28 mg) pro Stunde sichern bei mäßigen bis schweren postoperativen Schmerzen in den meisten Fällen eine ausreichende Analgesie mit nur geringer und nicht-progressiver motorischer Blockade. Die maximale Wirkdauer eines Epiduralblocks beträgt 3 Tage. Die Wirkung der Analgesie sollte aber genau beobachtet werden, um den Katheter sobald als möglich entfernen zu können. Mit dieser Technik wurde eine signifikante Reduktion des Bedarfes an Opioiden ermöglicht.
In klinischen Studien wurde zur postoperativen Schmerzbehandlung für bis zu 72 Stunden eine epidurale Infusion mit Naropin 2 mg/ml allein oder mit Fentanyl 1 – 4 μg/ml kombiniert verabreicht. Die Kombination von Naropin und Fentanyl bewirkte eine bessere Schmerzlinderung, verursachte jedoch opioide Nebenwirkungen. Die Kombination von Naropin und Fentanyl wurde nur für Naropin 2 mg/ml untersucht.
Wenn länger dauernde periphere Nervenblockaden erzeugt werden – entweder durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusverabreichung – müssen die Risiken für die Erreichung einer toxischen Plasmakonzentration oder für lokale Nervenverletzungen in Erwägung gezogen werden. In klinischen Studien wurde vor der Operation der Femoralisblock mit 300 mg Naropin 7,5 mg/ml bzw. der Interskalenusblock mit 225 mg Naropin 7,5 mg/ml hergestellt. Die Analgesie wurde dann mit Naropin 2 mg/ml aufrecht erhalten. Infusionsraten bzw. intermittierende Bolusverabreichungen von 10 – 20 mg pro Stunde sorgten für die Zeitdauer von 48 Stunden für eine adäquate Analgesie und wurden gut vertragen.
Konzentrationen über 7,5 mg/ml Naropin sind für Sectio caesarea nicht dokumentiert.

Kinder

Tabelle 2 Epiduralblockade Kinder im Alter von 0 (reife Neugeborene) bis einschließlich 12 Jahre

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Behandlung akuter Schmerzzustände (peri- und postoperativ)			
Einfache Caudal-epiduralblockade Blockaden unterhalb T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg	2,0	1	2
Kontinuierliche Epiduralinfusion Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
0 bis 6 Monate			
Bolus-Dosis[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-Dosis[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 Jahre			
Bolus-Dosis[b]	2,0	1	2
Infusion bis 72 Stunden	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
Die Dosis in der Tabelle dient als Leitfaden für die Anwendung bei Kindern. Individuelle Variationen treten auf. Bei Kindern mit großem Körpergewicht ist oft eine graduelle Dosisreduktion notwendig und hat auf dem idealen Körpergewicht zu basieren. Das Volumen für die einfache Caudal-epiduralblockade und das Volumen für die epidurale Bolus-Dosis sollte bei keinem Patienten 25 ml übersteigen. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen betreffen, ist die Fachliteratur heranzuziehen.			
a) Dosierungen im unteren Bereich des Dosierungsintervalls sind für die Thorako-epiduralblockade anzuwenden, während Dosierungen im oberen Bereich für die Lumbal- oder Caudal-epiduralblockade empfohlen sind. b) Empfehlung für die Lumbal-epiduralblockade. Bei Thorako-epiduralanästhesie sind niedrigere Dosen angebracht.			

Die Anwendung von Ropivacain 7,5mg/ml und 10mg/ml kann mit systemischer oder zentralnervöser Toxizität bei Kindern in Verbindung gebracht werden. Niedrigere Dosierungen (2 mg/ml und 5 mg/ml) sind für die Anwendung in dieser Population besser geeignet.
Die Verwendung von Ropivacain bei frühgeborenen Kindern ist nicht dokumentiert.

Tabelle 3 Periphere Nervenblockade. Kleinkinder und Kinder von 1-12 Jahren

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Behandlung akuter Schmerzzustände (peri- und postoperativ)			
Bolusinjektion zur peripheren Nervenblockade z.B. Blockade des Nervus ilioinguinalis, Blockade des Plexus brachialis, Blockade des Fascia iliaca	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 bei Kindern von 1 bis 12 Jahren Infusion bis zu 72 Stunden	2,0	0,1 – 0,3 ml/kg/h	0,2 – 0,6 mg/kg/h
Die Dosis in der Tabelle dient als Leitfaden für die Anwendung bei Kindern. Individuelle Variationen treten auf. Bei Kindern mit großem Körpergewicht ist oft eine graduelle Dosisreduktion notwendig und hat auf dem idealen Körpergewicht zu basieren. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen betreffen, ist die Fachliteratur heranzuziehen.			

Die Dosierung für die einfache periphere Nervenblockade (z.B.: Blockade des Nervus ilinguinalis, Blockade des Plexus brachialis) sollte 2,5-3,0 mg/kg nicht überschreiten.
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.

Art der Anwendung

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, ist sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion geboten. Die vitalen Funktionen des Patienten sind während der Injektion streng zu überwachen. Beim Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort zu stoppen.
Bei einer Dosis von 2 mg/kg mit einem Volumen von 1 ml/kg ruft eine einzelne Caudal-epiduralinjektion von Ropivacain 2 mg/ml bei den meisten Patienten eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb von T12 hervor. Entsprechend den Empfehlungen in Standardwerken kann das Volumen der Caudal-epiduralinjektion zur Erzielung einer unterschiedlichen Ausbreitung des sensorischen Blocks angepasst werden. Dosen bis zu 3 mg/kg mit einer Ropivacain-Konzentration von 3 mg/ml bei Kindern über 4 Jahre wurden untersucht. Jedoch ist diese Konzentration mit einer höheren Inzidenz einer motorischen Blockade verbunden.
Eine Fraktionierung der kalkulierten Lokalanästhetikumdosis wird unabhängig vom Verabreichungsweg empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ropivacain oder andere Lokalanästhetika vom Amidtyp.
Allgemeine Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Epiduralanästhesie sollten unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum berücksichtigt werden.
Intravenöse Regionalanästhesie
Paracervikalanästhesie in der Geburtshilfe
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 Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen wie unbeabsichtigte Subarachnoidalinjektion, die eine hohe Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie verursachen kann, verfügen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Konvulsionen traten am häufigsten nach einem Brachialplexusblock und Epiduralblock auf, wahrscheinlich entweder aufgrund unbeabsichtigter intravasaler Injektion oder rascher Resorption vom Injektionsort.
Vorsicht ist geboten, um zu verhindern, dass in entzündete Bereiche injiziert wird.

Herz und Kreislauf

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.
Bei der Anwendung von Naropin zur Epiduralanästhesie oder zur Blockade peripherer Nerven wurde von Herzstillstand berichtet, besonders nach unbeabsichtigter intravaskulärer Verabreichung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankung. In manchen Fällen war die Reanimation schwierig. Sollte ein Herzstillstand auftreten, kann es sein, dass länger dauernde Reanimationsanstrengungen unternommen werden müssen, um die Möglichkeit eines erfolgreichen Ausganges zu verbessern.

Blockaden im Kopf- und Nackenbereich

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

Große Nervenblockaden

Große periphere Nervenblockaden können die Anwendung großer Mengen des Lokalanästhetikums in stark vaskularisierten Bereichen einschließen, oft in der Nähe großer Gefäße, wo ein erhöhtes Risiko einer intravasalen Injektion und/oder raschen systemischen Absorption besteht, was zu einer hohen Plasmakonzentration führen kann.

Überempfindlichkeit

Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika des Amidtyps sollte in Betracht gezogen werden.

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-Lösung zur parenteralen Anwendung 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.

Chondrolyse

Es gab Erfahrungsberichte (Post-Marketing Berichte) von Chondrolyse bei Patienten, die eine post-operative kontinuierliche intra-artikuläre Infusion von Lokalanästhetika einschließlich Ropivacain erhalten haben. Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Chondrolyse betraf das Schultergelenk. Die intra-artikuläre kontinuierliche Infusion ist keine zugelassene Indikation für Naropin. Die intra-artikuläre kontinuierliche Infusion mit Naropin sollte vermieden werden da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen ist.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält maximal 3,7 mg Natrium (Na^+) pro ml. Das ist bei Patienten mit kontrollierter, natriumreduzierter Diät zu berücksichtigen.

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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Kinder

Besondere Vorsicht ist bei Neugeborenen geboten, aufgrund eines noch nicht vollständig ausgebildeten Metabolismus. 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, besonders während einer kontinuierlichen Epiduralinfusion. Die empfohlenen Dosen bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten. Wenn Ropivacain bei dieser Patientengruppe angewendet wird ist, bedingt durch die langsame Elimination bei Säuglingen ein Monitoring der systemischen Toxizität (z.B. durch Zeichen von ZNS Toxizität, EKG, Sauerstoffsättigung (SpO2)) und lokalen Neurotoxizität (z.B. längere Erholungszeit) erforderlich, das nach Beendigung der Infusion weitergeführt werden soll.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 7,5 mg/ml und 10mg/ml wurde bei Kindern bis einschließlich 12 Jahre nicht ermittelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml in der Feldblockade wurde bei Kindern bis einschließlich 12 Jahre nicht ermittelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2mg/ml in der peripheren Nervenblockade wurde bei Säuglingen <1 Jahr nicht ermittelt.

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 Naropin in Wechselwirkung treten, wenn sie gleichzeitig mit einer längerdauernden Naropin-Anwendung verabreicht werden. Ropivacain sollte nicht über einen längeren Zeitraum an Pati-

enten verabreicht werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden, siehe auch 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.
In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe des selektiven und wirksamen CYP3A4-Hemmers Ketoconazol um 15% reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzyms 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 liegen diesbezüglich keine Daten vor. Abhängig von der Dosis kann jedoch ein geringer Einfluss auf psychische Funktionen und die Koordination erwartet werden. Obwohl eine ZNS-Toxizität nicht vorhanden ist, kann 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. Abnahme des Blutdrucks und Bradykardie während der spinalen/epiduralen Blockade) zu unterscheiden.

Tabelle 4 Tabelle unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeiten, die in der Tabelle in Abschnitt 4.8 verwendet werden sind: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥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, angioneurotisches Ödem und Urticaria
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Ängstlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Benommenheit, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Symptome einer ZNS Toxizität (Konvulsionen, Grand-mal Konvulsionen, epileptische Anfälle, Benommenheit, periorale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzuckungen, Tremor)*, Hypoästhesie
	Nicht bekannt	Dyskinesie
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie[a]
	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Gelegentlich	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen[b]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnverhaltung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Temperaturanstieg, Frösteln,
	Gelegentlich	Hypothermie

[a] Hypotonie ist bei Kindern seltener (>1/100).
[b] Erbrechen ist bei Kindern häufiger (>1/10).
* Diese Symptome treten üblicherweise aufgrund ungewollter intravasaler Injektion, Überdosierung oder rascher Absorption auf, siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung.

Klassenbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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.

Totale Spinalblockade

Eine totale Spinalblockade kann auftreten, wenn eine epidurale Dosis ungewollt intrathekal verabreicht wird.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System (CVS). Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums, die aufgrund (ungewollter) intravasaler Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Absorption in stark vaskularisierten Bereichen auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4), 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.

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).

Kinder

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, die Art und der Schwergrad 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
AT-1200 Wien
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 Fall 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).

Behandlung

Wenn Symptome akuter 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 Wiederbelebungsmaßnahmen 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. Kinder sollen Dosen erhalten, die ihrem Alter und Gewicht entsprechen.
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 anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. Bei 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 Mechanismus beruht auf einer reversiblen Verminderung der Membranpermeabilität der Nervenfaser 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 (Epinephrin)) nicht verbessert.
Details über Einsetzen und Dauer der Wirkung von Naropin siehe Tabelle 1 unter “Dosierung und Art der Anwendung”.
Probanden vertrugen eine i.v. Infusion mit niedrigen Ropivacaindosen gut. Bei tolerierten Maximaldosen traten erwartete ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit diesem Arzneimittel 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.
Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, der Art der Verabreichung und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacain hat eine lineare Pharmakokinetik und die Cmax ist 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 Elimination von Ropivacain, was erklärt, warum die auftretende Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach i.v. Verabreichung. Auch bei Kindern zeigt Ropivacain eine zweiphasige Resorption aus dem Caudalepiduralraum.
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 i.v. 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 der kontinuierlichen Epidural- und Interskalenusinfusion 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.
Da Ropivacain ein mittleres bis niedriges hepatisches Extraktionsverhältnis hat, sollte seine Eliminationsrate von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängen. Ein post-operativer Anstieg des AAG senkt den ungebundenen Anteil bedingt durch eine erhöhte Proteinbindung, welche die Gesamtclearance senkt und zu einem Anstieg der Gesamtplasmakonzentration führt, so wie in den Studien mit Kindern und Erwachsenen beobachtet. Die Clearance von ungebundenem Ropivacain bleibt unverändert, veranschaulicht durch die gleich bleibende ungebundene Plasmakonzentration während postoperativer Infusion. Es ist die ungebundene Plasmakonzentration, die mit den systemischen pharmakodynamischen Wirkungen und der Toxizität in Verbindung steht.
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% unveränderte Substanz. 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 gerade nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.
Bei Kindern im Alter über einem Jahr wurde ein ähnliches Metabolitenmuster gefunden.
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.
Es gibt keinen Hinweis auf eine in vivo Razemisierung von Ropivacain.

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 von ungebundenem Ropivacain (Cl_u) bei Kindern über 6 Monate erreicht Werte die im Bereich von Erwachsenen liegen. Die Werte der totalen Ropivacain Clearance (CL), dargestellt in Tabelle 4 sind nicht vom den postoperativen Anstieg an AAG beeinflusst.

Tabelle 5 Schätzwerte pharmakokinetischer Parameter aus der gepoolten pädiatrischen Populations PK-Analyse

Altersgruppe	***Körpergew.[a]***	***CL_u[b]***	***V_u[c]***	***CL[d]***	***$t_{1/2}$[e]***	***$t_{1/2ppx}$[f]***
	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Neugeborene	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 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 des jeweiligen Alters aus der WHO Datenbank.
b Clearance von ungebundenem Ropivacain
c Verteilungsvolumen von ungebundenem Ropivacain
d Gesamtclearance von Ropivacain
e terminale Halbwertszeit von Ropivacain
f terminale Halbwertszeit von PPX

Die simulierte mittlere ungebundene maximale Plasmakonzentration (Cu_{max}) nach einem einfachen Caudalblock war tendenziell höher bei Neugeborenen und die Zeit bis Cu_{max} (t_{max}) sank mit zunehmenden Alter (Tabelle 6). Simulierte mittlere ungebundene Plasmakonzentrationen am Ende einer 72 Stunden dauernden kontinuierlichen Epiduralinfusion bei empfohlenen Dosen zeigten auch höhere Spiegel bei Neugeborenen verglichen mit jenen von Säuglingen und Kindern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 6 Simulierte mittlere Plasmakonzentrationen und beobachtete Bereiche von ungebundenem Cumax nach einem einfachen Caudal-Block

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

a Maximale ungebundene Plasmakonzentration
b Zeit bis zur maximalen ungebundenen Plasmakonzentration
c Beobachtete und 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.
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).
Der obere 90%-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt 0,074 mg/l, ein Fünftel der Toxizitätsschwelle.
In ähnlicher Weise ist bei einer kontinuierlichen, peripheren Blockade (0,6 mg Ropivacain/kg für 72 h), der eine singuläre periphere Nervenblockade zu 3mg/kg vorausging, der Median der ungebundenen maximalen Konzentration 0,053 mg/l. Der obere 90%-Konfidenzintervall für die maximale ungebundene Plasmakonzentration beträgt 0,088 mg/l, ein Viertel der Toxizitätsschwelle.

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,
Natriumhydroxid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Kompatibilität mit anderen als im Abschnitt 6.6, erwähnten Lösungen wurde nicht untersucht. In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Ropivacain bei einem pH > 6 schwer löslich ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen (Polyamp): 3 Jahre
Infusionsbeutel (Polybag): 2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt nach Anbruch unmittelbar anzuwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen nach Anbruch die Lagerungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger sein als 24 Stunden bei 2 – 8° C.
Für Mischungen siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. Nicht einfrieren.
Lagerung nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Naropin 2 mg/ml:

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück
10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück
20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück
20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück
100 ml Polypropylen Beutel (Polybag) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück 200 ml Polypropylen Beutel (Polybag) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück

Naropin 7,5 mg/ml:

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück
10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück 20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück
20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück

Naropin 10 mg/ml:

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück 20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in Packungen zu 5 oder 10 Stück
20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 oder 10 Stück
Die Polypropylen-Ampullen (Polyamp) sind speziell für den Gebrauch mit Luer Lock bzw. Luer Fit-Spritzen gestaltet.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Naropin Produkte sind frei von Konservierungsmitteln und nur zum einmaligen Gebrauch gedacht. Verwerfen Sie nicht mehr benötigte Restmengen.
Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden. Wenn eine sterile Oberfläche notwendig ist, soll ein geblistertes Behältnis gewählt werden.
Naropin 2 mg/ml-Infusionslösung in Plastik-Infusionsbeuteln (Polybag) ist chemisch und physikalisch mit folgenden Substanzen kompatibel:

Konzentration von Naropin: 1 – 2 mg/ml	
Zusatz	Konzentration*
Fentanylzitrat	1,0 – 10,0 Mikrogramm/ml
Sufentanilzitrat	0,4 – 4,0 Mikrogramm/ml
Morphinsulfat	20,0 – 100,0 Mikrogramm/ml
Clonidinhydrochlorid	5,0 – 50,0 Mikrogramm/ml

* Der in der Tabelle angegebene Konzentrationsbereich ist breiter als in der klinischen Praxis angewandt. Epidurale Infusionen von Naropin Sufentanilzitrat, Naropin/Morphinsulfat und Naropin/Clonidinhydrochlorid wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

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.
Die Mischungen sind chemisch und physikalisch für 30 Tage bei 20 bis 30° C stabil.
Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Mischungen sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet werden, liegen Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C betragen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca Österreich GmbH
Schwarzenbergplatz 7
A-1037 Wien

8. Zulassungsnummer

1–21501

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Juni 1996 / 13. November 2009

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

10 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück
20 ml Polypropylen Ampullen (Polyamp) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück
100 ml Polypropylen Beutel (Polybag) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück
200 ml Polypropylen Beutel (Polybag) in sterilen Blisterpackungen zu 5 Stück