Ropivacain-HCl B. Braun 5 mg/ml-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ropivacainhydrochlorid (als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat).
1 Ampulle mit 10 ml bzw. 20 ml Injektionslösung enthält 50 mg bzw. 100 mg Ropivacainhydrochlorid als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ropivacain-HCl B. Braun 5 mg/ml Injektionslösung enthält 3,1 mg/ml Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4 – 6 und einer Osmolalität von 270 – 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacain-HCl B. Braun 5 mg/ml Injektionslösung ist angezeigt zur intrathekalen Anwendung zur Anästhesie in der Chirurgie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacainhydrochlorid darf nur von oder unter der Aufsicht von Ärzten angewendet werden, die in der Regionalanästhesie erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die folgende Tabelle dient als Dosisrichtlinie für die intrathekale Anwendung bei Erwachsenen. Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die eine wirksame Blockade hervorruft. Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrung des Anästhesisten sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

Chirurgische Anästhesie

	Konzentration von Ropivacainhydro-chlorid	***Volumen***	***Dosis von Ropivacainhydro chlorid***	***Beginn***	***Dauer***
	mg/ml	***ml***	***mg***	***Minuten***	***Stunden***
Intrathekale Anwendung					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6
Die Dosierungen in der Tabelle werden für erforderlich gehalten, um eine erfolgreiche Blockade zu erzielen, und sollten als Richtlinie für die Anwendung bei Erwachsenen angesehen werden. Individuelle Schwankungen von Eintritt und Dauer der Wirkung können vorkommen. Die Zahlen in der Spalte „Dosis“ geben den erwarteten durchschnittlichen Dosisbereich an. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen betreffen, sollten Fachbücher konsultiert werden.					

Die intrathekale Injektion sollte erfolgen, nachdem der Subarachnoidalraum identifiziert wurde und Liquor austritt oder mit einer Spinalnadel aspiriert werden kann.
Eine sorgfältige Aspiration vor und während der Injektion wird empfohlen, um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion ist an einer vorübergehenden Zunahme der Herzfrequenz zu erkennen.

Kinder (von 0 Monaten bis einschließlich 12 Jahren)

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

Art der Anwendung

Zur intrathekalen Anwendung
Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung verwerfen.
Das Arzneimittel sollte vor Gebrauch visuell geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist und das Behältnis unbeschädigt ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ropivacain, andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Die allgemeinen Gegenanzeigen in Verbindung mit einer Regionalanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen.
- Intravenöse Regionalanästhesie
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe
- Bei Patienten mit Hypovolämie sind große Nervenblockaden kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesien sollten stets in adäquat ausgestatteten Einrichtungen und durch entsprechendes

Fachpersonal erfolgen. Die für die Überwachung und eine notfallmäßige Wiederbelebung notwendige Ausrüstung und Arzneimittel müssen sofort verfügbar sein.
Patienten, bei denen größere Blockaden vorgenommen werden, sollten in optimalem Zustand sein und vor Beginn der Blockade einen intravenösen Zugang erhalten.
Der verantwortliche Arzt sollte die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Er sollte ausreichend ausgebildet und vertraut sein mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischen toxischen Wirkungen und anderen Komplikationen. Nach intrathekaler Anwendung ist wegen der niedrigen verabreichten Dosis nicht mit dem Auftreten systemischer toxischer Wirkungen zu rechnen. Eine in den Subarachnoidalraum verabreichte zu hohe Dosis könnte zu einer totalen Spinalblockade führen (siehe Abschnitt 4.9).

Kardiovaskuläres Risiko

Mit Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) behandelte Patienten sollten engmaschig überwacht und eine EKG-Überwachung in Erwägung gezogen werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können.

Überempfindlichkeit

An eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp sollte gedacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypovolämie

Bei Patienten mit einer Hypovolämie gleich welcher Ursache kann es während der intrathekalen Anästhesie unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu einer plötzlichen und schweren Hypotonie kommen.

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder anderen Risikofaktoren wie partiellem oder vollständigem Herzblock, fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, auch wenn bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie häufig angezeigt ist.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Ropivacain wird in der Leber metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden; wiederholte Dosen müssen unter Umständen aufgrund einer verzögerten Elimination reduziert werden. Normalerweise muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Gabe einer Einmaldosis oder einer Kurzzeitbehandlung nicht geändert werden. Eine Azidose und eine reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig sind, können das Risiko systemischer toxischer Wirkungen erhöhen.

Akute Porphyrie

Ropivacainhydrochlorid-Injektionslösung ist möglicherweise porphyrinogen und sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur verordnet werden, wenn keine sicherere Alternative verfügbar ist. Bei empfindlichen Patienten sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, entsprechend der Standardliteratur und/oder nach Konsultation von Experten auf diesem Krankheitsgebiet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält maximal 3,1 mg Natrium pro ml.
Dies sollte bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Längere Anwendung

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

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer intrathekalen Verabreichung von Ropivacain bei Säuglingen, Kleinkindern oder Kindern sind nicht erwiesen.
Bei Neugeborenen ist wegen der Unreife der Stoffwechselwege besondere Aufmerksamkeit geboten.
Die in klinischen Studien bei Neugeborenen beobachteten größeren Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Ropivacain lassen vermuten, dass in dieser Altersgruppe ein erhöhtes Risiko systemischer toxischer Wirkungen bestehen könnte

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Substanzen mit struktureller Ähnlichkeit mit Lokalanästhetika vom Amidtyp - z.B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin - erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-)Wirkungen verstärken. Spezielle Wechselwirkungsstudien mit Ropivacainhydrochlorid und Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron) wurden nicht durchgeführt, jedoch ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).
Cytochrom P450 (CYP) 1A2 ist an der Bildung von 3-Hydroxy-Ropivacain beteiligt, dem

Hauptmetaboliten. In vivo war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und starken CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77% reduziert. Daher können starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin bei gleichzeitiger Gabe während einer längeren Verabreichung von Ropivacainhydrochlorid Wechselwirkungen mit Ropivacainhydrochlorid haben. Bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden, sollte eine längere Anwendung von Ropivacain vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
In vivo war die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Verabreichung von Ketoconazol, einem selektiven und starken CYP3A4-Inhibitor, um 15% reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzyms hat jedoch wahrscheinlich keine klinische Relevanz.
In vitro ist Ropivacain ein kompetitiver Inhibitor von CYP2D6, es hemmt dieses Isoenzym in klinisch erreichten Plasmakonzentrationen jedoch offenbar nicht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Abgesehen von der epiduralen Anwendung in der Geburtshilfe liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Ropivacain bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Ropivacain in die Muttermilch übergeht.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Je nach Dosis können Lokalanästhetika einen geringen Einfluss auf mentale Fähigkeiten und die Koordination haben, selbst wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorliegt, und sie können die motorische Beweglichkeit und das Reaktionsvermögen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacainhydrochlorid ist ähnlich wie das anderer lang wirkender Lokalanästhetika vom Amidtyp.
Die Nebenwirkungen müssen von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst, z.B. einer Hypotonie und Bradykardie während einer intrathekalen Anästhesie und von Ereignissen durch die Nadelpunktion (z.B. Spinalhämatom, postduraler Punktionskopfschmerz, Meningitis und Epiduralabszess) unterschieden werden. Viele der am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie sind während einer Anästhesie und Operationen generell sehr häufig, so dass es nicht möglich ist, die durch die klinische Situation verursachten Reaktionen von den durch das Arzneimittel oder die Blockade hervorgerufenen zu unterscheiden.
Mit allen Lokalanästhetika kann eine totale Spinalblockade auftreten, wenn eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal verabreicht wird oder eine zu hohe intrathekale Dosis verwendet wird. Systemische und lokale Nebenwirkungen von Ropivacainhydrochlorid treten gewöhnlich wegen zu hoher Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravaskulärer Injektion auf. Aufgrund der niedrigen Dosen bei der intrathekalen Anästhesie, sind jedoch keine systemischen toxischen Reaktionen zu erwarten.

Tabelle der Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Systemorganklasse	
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Parästhesie, Schwindelgefühl, Hypästhesie
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	

Sehr häufig	Hypotonie
Häufig	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Rückenschmerzen, Rigor
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Hypothermie

Klassenbezogene Nebenwirkungen
Neurologische Komplikationen
Eine Neuropathie und Rückenmarkfunktionsstörungen (z.B. anteriores Spinalarteriensyndrom, Arachnoiditis, Cauda equina Syndrom), die in seltenen Fällen bleibende Folgeschäden haben können, wurden unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit einer Regionalanästhesie in Verbindung gebracht.
Totale Spinalblockade
Eine totale Spinalblockade kann auftreten, wenn eine zu hohe intrathekale Dosis verabreicht wird.
Kinder und Jugendliche:
Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern sind aller Erwartung nach die gleichen wie bei Erwachsenen, außer für Hypotonie, die weniger oft bei Kindern auftritt (< 1 von 10), und Erbrechen, das öfter bei Kindern auftritt (> 1 von 10).
Bei Kindern können frühe Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem Lokalanästhetikum schwer zu erkennen sein, da sie möglicherweise nicht in der Lage sind, diese verbal auszudrücken.
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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Symptome
Akute systemische Toxizität
Systemische toxische Reaktionen betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System. Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen des Lokalanästhetikums verursacht, die aufgrund einer (versehentlichen) intravaskulären Injektion, einer Überdosierung oder einer außergewöhnlich schnellen Resorption aus stark vaskularisierten Gebieten auftreten können (siehe Abschnitt 4.4). Die ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika vom Amidtyp ähnlich, während die kardialen Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom jeweiligen Arzneimittel abhängen.
Versehentliche intravaskuläre Injektionen von Lokalanästhetika können zu sofortigen (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten auftretenden) systemischen toxischen Reaktionen führen. Im Fall einer Überdosierung werden die Maximalkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsstelle möglicherweise erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht, so dass die Zeichen einer Toxizität unter Umständen verzögert sind.
Bei Kindern können Frühzeichen einer Toxizität von Lokalanästhetika schwer zu erkennen sein, wenn die Blockade während einer Allgemeinanästhesie erfolgt.
Zentrales Nervensystem
Die toxischen Wirkungen am zentralen Nervensystem treten abgestuft mit Symptomen und Zeichen von zunehmendem Schweregrad auf. Zuerst sind Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel, Kribbeln und Parästhesien erkennbar. Eine Dysarthrie,

Muskelsteifheit und Tremor sind schwerwiegender und können dem Auftreten generalisierter Krämpfe vorangehen. Diese Zeichen dürfen nicht mit einer zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung verwechselt werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische (Grand-mal-) Anfälle auftreten, die wenige Sekunden bis mehrere Minuten dauern können. Bei Krämpfen treten wegen der erhöhten Muskelaktivität und der Beeinträchtigung der Atmung schnell eine Hypoxie und Hyperkapnie auf. In schweren Fällen kann es sogar zu einer Apnoe kommen. Die respiratorische und metabolische Azidose verstärkt sich und verlängert die Dauer der toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.
Zur Erholung kommt es nach Rückverteilung des Lokalanästhetikums aus dem zentralen Nervensystem und seiner anschließenden Metabolisierung und Ausscheidung. Sofern nicht große Mengen des Arzneimittels injiziert wurden, kann die Erholung schnell erfolgen.

Kardiovaskuläre Toxizität

Die kardiovaskuläre Toxizität stellt eine ernstere Situation dar. Infolge hoher systemischer Konzentrationen von Lokalanästhetika können eine Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar ein Herzstillstand auftreten. Bei gesunden Probanden führte die intravenöse Infusion von Ropivacain zu einer Abnahme der kardialen Erregungsleitung und Kontraktilität.
Kardiovaskulären toxischen Wirkungen gehen im Allgemeinen Zeichen einer Toxizität des zentralen Nervensystems voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten stark sediert.

Behandlung der akuten Toxizität

Die Ausrüstung und Arzneimittel für die Überwachung und notfallmäßige Wiederbelebung müssen bereit stehen. Falls Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, ist die Injektion des Lokalanästhetikums sofort abzubrechen.
Falls Krämpfe auftreten, ist die Sauerstoffversorgung sicherzustellen und der Kreislauf muss unterstützt werden. Falls erforderlich, sollte ein Antikonvulsivum verabreicht werden.
Bei Zeichen einer kardiovaskulären Depression (Hypotonie, Bradykardie) sollte eine Behandlung mit intravaskulärer Flüssigkeitssubstitution, vasopressorischen, chronotropen und/oder inotropen Arzneimitteln in Erwägung gezogen werden.
Bei einem Kreislaufstillstand ist sofort eine kardiopulmonale Wiederbelebung einzuleiten. Unter Umständen sind längere Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich, um einen Erfolg zu erzielen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika; Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB09
Ropivacain ist ein lang wirkendes Lokalanästhetikum vom Amidtyp, das sowohl anästhetische als auch analgetische Wirkungen besitzt. In hohen Dosen führt Ropivacainhydrochlorid zu einer für operative Eingriffe geeigneten Anästhesie, während es in niedrigeren Dosen eine sensorische Blockade mit begrenzter und nicht progredienter motorischer Blockade hervorruft.
Der Mechanismus ist eine reversible Abnahme der Membranpermeabilität der Nervenfasern für Natriumionen. Infolgedessen ist die Depolarisationsgeschwindigkeit verringert und die Erregungsschwelle erhöht, was zu einer lokalen Blockade von Nervenimpulsen führt.
Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacain ist seine lange Wirkungsdauer. Eintritt und Dauer der lokalanästhetischen Wirksamkeit hängen von der Verabreichungsstelle und der Dosis ab, werden jedoch nicht durch die Anwesenheit eines Vasokonstriktors (z.B. Adrenalin (Epinephrin)) beeinflusst. Einzelheiten zu Beginn und Dauer der Wirkung von Ropivacainhydrochlorid siehe Tabelle unter 4. 2. „Dosierung und Art der Anwendung“.
Gesunde Probanden, die intravenöse Infusionen erhielten, vertrugen Ropivacain in niedriger Dosierung gut und zeigten bei der maximal verträglichen Dosis die erwarteten ZNS-Symptome. Die klinischen Erfahrungen mit Ropivacain belegen seine gute therapeutische Breite, wenn es adäquat in den empfohlenen Dosierungen angewendet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ropivacain hat ein chirales Zentrum und steht als reines S-(-)-Enantiomer zur Verfügung. Es ist gut fettlöslich. Alle Metaboliten haben eine lokalanästhetische Wirkung, jedoch von erheblich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.
Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, vom Verabreichungsweg und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacain weist eine lineare Pharmakokinetik auf und die C_{max} ist dosisproportional.
Ropivacain zeigt eine vollständige und biphasische Resorption aus dem Epiduralraum; die Halbwertszeiten der beiden Phasen betragen bei Erwachsenen etwa 14 Minuten bzw. 4 Stunden. Die langsame Resorption ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor bei der Elimination von Ropivacain; dies erklärt, warum die apparente Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist

als nach intravenöser Gabe.
Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady-state von 47 Litern und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 Stunden nach intravenöser Verabreichung. Ropivacain hat ein intermediäres hepatisches Extraktionsverhältnis von etwa 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α_1-saures Glykoprotein (AAG) gebunden mit einer ungebundenen Fraktion von etwa 6%.
Bei kontinuierlicher epiduraler Infusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg von α_1-saurem Glykoprotein zusammenhängt.
Die Schwankungen der Konzentration der ungebundenen, d.h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren weit geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.
Bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren hat sich die Pharmakokinetik von Ropivacain nach einer Regionalanästhesie als altersunabhängig erwiesen. In dieser Altersgruppe hat Ropivacain eine Gesamtplasmaclearance von etwa 7,5 ml/min/kg, eine Plasmaclearance der ungebundenen Fraktion 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 biphasische Resorption aus dem Kaudalraum. Die Clearance im Verhältnis zum Körpergewicht ist bei dieser Altersgruppe ähnlich wie bei Erwachsenen.
Da Ropivacain ein intermediäres bis niedriges hepatisches Extraktionsverhältnis hat, ist zu erwarten, dass seine Eliminationsrate von der Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion abhängt. Ein postoperativer Anstieg von AAG verringert die ungebundene Fraktion infolge einer verstärkten Proteinbindung, wodurch die Gesamtclearance abnimmt und ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentrationen resultiert, wie in Untersuchungen bei Erwachsenen und Kindern festgestellt wurde. Die Clearance der ungebundenen Fraktion von Ropivacain bleibt unverändert, wie dies die stabilen Konzentrationen der ungebundenen Fraktion während einer postoperativen Infusion zeigen. Die systemischen pharmakodynamischen Wirkungen und die Toxizität hängen mit der Plasmakonzentration der ungebundenen Fraktion zusammen.
Ropivacain passiert die Plazentaschranke leicht und es stellt sich schnell ein Gleichgewicht im Hinblick auf die Konzentration der ungebundenen Fraktion ein. Der Grad der Plasmaproteinbindung ist beim Fetus geringer als bei der Mutter, was zu niedrigeren Gesamtplasmakonzentrationen beim Fetus als bei der Mutter führt.
Ropivacain wird extensiv metabolisiert, überwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Nach intravenöser Verabreichung werden insgesamt 86% der Dosis im Urin ausgeschieden, von denen nur etwa 1% unveränderter Ropivacain ausmacht. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, das zu etwa 37% im Urin ausgeschieden wird, vor allem in konjugierter Form. Die Urinausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten Metaboliten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten macht 1 - 3% aus. Konjugiertes und nicht konjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain sind im Plasma nur in kaum nachweisbaren Konzentrationen vorhanden.
Bei Kindern über 1 Jahr fand sich eine ähnliche Verteilung von Metaboliten.
Es gibt keinen Hinweis auf eine Razemisierung von Ropivacain in vivo.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und lokalen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer denen, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Ropivacain-Dosen zu erwarten sind (z.B. ZNS-Symptome einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Salzsäure 0,36% (zur pH-Wert Einstellung), Natriumhydroxid-Lösung 0,4% (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art und Weise des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Zu den Lagerungsbedingungen des Arzneimittels nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml- und 20-ml-Polyethylen (LDPE)-Ampullen in Packungen mit 20 Ampullen
Die LDPE-Ampullen sind speziell für Luer-Lock- und Luer-Fit-Spritzen konzipiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland
Postanschrift:
34209 Melsungen
Deutschland

8. Zulassungsnummer

1–30336

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. April 2011 / 31. August 2013

10. Stand der Information

Oktober 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.