

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml
Infusionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Jeder Beutel mit 100 ml Infusionslösung enthält 200 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Jeder Beutel mit 200 ml Infusionslösung enthält 400 mg Ropivacainhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,4 mg) Natrium.

100 ml Infusionslösung enthalten 15 mmol (340 mg) Natrium.

200 ml Infusionslösung enthalten 30 mmol (680 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

pH: 5,4 bis 5,8

Osmolalität: 270 bis 310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml
Infusionslösung ist indiziert zur Behandlung akuter Schmerzzustände.**

Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren:

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

Bei Kleinkindern ab 1 Jahr und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (während und nach Operationen):

- einmalige und kontinuierliche periphere Nervenblockade

Bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis einschließlich 12 Jahren (während und nach Operationen):

- kaudale Epiduralblockade
- kontinuierliche epidurale Infusion

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Ropivacainhydrochlorid GRY®** sollte nur von bzw. unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Durchführung von Regionalanästhesien angewendet werden.

Zur Operationsanästhesie (z.B. epidurale Anwendung, Sectio caesarea) und zur Epiduralanästhesie, bei der eine komplette motorische Blockade für den chirurgischen Eingriff unerlässlich ist, sind höhere Konzentrationen und Dosen erforderlich. Für

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn Minuten	Dauer Stunden
Lumbale Epiduralanalgesie					
Bolus	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Intermittierende Injektion (top-up) (z.B. Behandlung von Wehenschmerz)	2,0	10–15 (Minimum-Intervall 30 Min.)	20–30		
Kontinuierliche epidurale Infusion, z.B. geburtshilfliche Analgesie	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	n/z	n/z
postoperative Analgesie	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/z	n/z
Thorakale Epiduralanalgesie					
Kontinuierliche Infusion (postoperative Schmerzen)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/z	n/z
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie					
(z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	2,0	1–100	2,0–200	1–5	2–6
Periphere Nervenblockade (z.B. N.-femoralis-Blockade oder interskalenäre Blockade)					
Kontinuierliche Infusion oder intermittierende Injektionen (z.B. Behandlung postoperativer Schmerzen)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/z	n/z

n/z = nicht zutreffend

diese Indikationen stehen andere Stärken von Ropivacainhydrochlorid Injektionslösung zur Verfügung (7,5 mg/ml und 10 mg/ml). Zur Analgesie (z.B. epidurale Anwendung zur Behandlung akuter Schmerzen) werden die niedrigeren Konzentrationen und Dosen empfohlen.

Dosierung**Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre**

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

Die in der Tabelle gezeigten Dosen werden für die Erzielung einer erfolgreichen Blockade als notwendig erachtet und sollten als Richtlinien für die Anwendung bei Erwachsenen gelten. Einsetzen und Dauer der Blockade können individuell schwanken. Die Zahlen in der Spalte „Dosis“ geben den voraussichtlich erforderlichen durchschnittlichen Dosisbereich wieder. Informationen über Faktoren mit Auswirkungen auf spezifische Blockadetechniken sowie über individuelle Patientenbedürfnisse sind den Standardlehrbüchern zu entnehmen.

Art der Anwendung

Nur zur perineuralen und epiduralen Anwendung.

Um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden, wird eine vorsichtige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Bei Injektion einer hohen Dosis wird dazu geraten, vorher eine Testdosis von 3–5 ml Lidocain (Lignocain) mit Adrenalin (Epinephrin) zu verabreichen. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann an einer vorüber-

gehenden Zunahme der Herzfrequenz erkannt werden, eine unbeabsichtigte intrathekale Injektion an den Anzeichen einer Spinalblockade.

Die Aspiration sollte vor und während der Verabreichung der Hauptdosis erfolgen, die langsam bzw. mit zunehmenden Dosen mit einer Infusionsrate von 25–50 mg/min injiziert werden sollte, dabei müssen die Vitalfunktionen des Patienten überwacht und verbaler Kontakt aufrechterhalten werden. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abbrechen.

Bei Langzeit-Blockaden durch Dauerinfusion oder wiederholte Bolusgaben muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nervenschädigung berücksichtigt werden. Für die operative und postoperative Analgesie war eine über den Zeitraum von 24 Stunden verabreichte kumulative Dosis von bis zu 675 mg Ropivacainhydrochlorid bei Erwachsenen gut verträglich. Ebenso wurden bei einer postoperativen Dauerinfusion zur Epiduralanästhesie Dosen bis zu 28 mg/Stunde über 72 Stunden von Erwachsenen gut getragen. Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurden höhere Dosen bis zu 800 mg/Tag mit relativ wenig unerwünschten Wirkungen verabreicht.

Zur Behandlung postoperativer Schmerzen kann folgende Technik empfohlen werden: Sofern nicht bereits präoperativ durchgeführt, wird eine Epiduralblockade mit Ropivacainhydrochlorid Infusionslösung 7,5 mg/ml über einen Epiduralkatheter induziert. Die Analgesie wird mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml Infusionslösung aufrechterhalten. In den meisten Fällen von mäßig bis starkem postoperativem Schmerz wird mit Infusionsraten von 6–14 ml (12–28 mg) pro Stunde eine adäquate Analgesie mit nur geringer und nicht-progressiver motori-

Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml Infusionslösung



scher Blockade erzielt. Die maximale Dauer einer Epiduralblockade beträgt 3 Tage. Die analgetische Wirkung ist jedoch engmaschig zu überwachen, um den Katheter zu entfernen, sobald die Schmerzsituation dies ermöglicht. Mit dieser Technik konnte eine signifikante Reduktion der sonst benötigten Opioidmenge erreicht werden.

In klinischen Studien wurden Epiduralinfusionen mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml Infusionslösung allein oder in Kombination mit Fentanyl 1–4 µg/ml zur postoperativen Schmerzbehandlung über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden verabreicht. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl führte zu einer besseren Schmerzlinderung, verursachte aber Nebenwirkungen vom Opioidtyp. Die Kombination aus Ropivacainhydrochlorid und Fentanyl wurde nur mit Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml Infusionslösung geprüft.

Bei lang dauernder peripherer Nervenblockade durch Dauerinfusion durch wiederholte Injektionen muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nervenschädigung berücksichtigt werden.

In klinischen Studien wurden präoperativ eine Femoralisblockade mit 300 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml und eine Interkalenusblockade mit 225 mg Ropivacainhydrochlorid 7,5 mg/ml erreicht. Zur Aufrechterhaltung der Analgesie war Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml Infusionslösung ausreichend. Mit Infusionsraten oder intermittierenden Injektionen von 10–20 mg pro Stunde über 48 Stunden wurde eine adäquate Analgesie erreicht.

Kinder im Alter von 0 bis einschließlich 12 Jahren

Siehe Tabelle

Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 bis einschließlich 12 Jahren:

Die empfohlene Dosierung für Ropivacain für die periphere Nervenblockade bei Kleinkindern und Kindern gibt Richtlinien an für Kinder ohne schwerwiegende Erkrankungen. Für Kinder mit schwerwiegenden Erkrankungen werden eher konservative Dosierungen empfohlen, die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden.

Einzelne Injektionen zur peripheren Nervenblockade (z. B. Iliogingualnerv-Blockade, Plexus-brachialis-Blockade, Fascia-iliaca-Kompartiment-Blockade) sollten 2,5–3,0 mg/kg nicht überschreiten.

Für eine kontinuierliche Nervenblockade wird eine Dosis von 0,2–0,6 mg/kg/h (0,1–0,3 ml/kg/h) bis zu 72 Stunden empfohlen.

Die Anwendung von Ropivacain bei Frühgeborenen wurde nicht dokumentiert.

Art der Anwendung

Nur zur perineuralen und epiduralen Anwendung.

Um eine intravasculäre Injektion zu vermeiden, wird eine vorsichtige Aspiration vor und während der Injektion empfohlen. Während der Injektion sind die Vitalfunktionen

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Einzeitige Epiduralanästhesie Blockade unterhalb T12, bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg	2,0	1,0	2,0
Kontinuierliche epidurale Infusion Bei Kindern mit einem Körpergewicht bis zu 25 kg			
0 bis 6 Monate Bolus ^a Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	0,5–1 0,1 ml/kg/h	1–2 0,2 mg/kg/h
6 bis 12 Monate Bolus ^a Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	0,5–1 0,2 ml/kg/h	1–2 0,4 mg/kg/h
1 bis 12 Jahre Bolus ^b Infusion bis zu 72 Stunden	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/h	2 0,4 mg/kg/h

Die Dosierung in der Tabelle sollte als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Schwankungen können vorkommen. Bei übergewichtigen Kindern ist oft eine Dosisreduzierung notwendig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Das Volumen für die einzeitige Epiduralanästhesie und für die epiduralen Bolusinjektionen sollte 25 ml pro Patient nicht überschreiten. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blocktechniken betreffen, und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.

^a Dosen im unteren Bereich des Dosisbereichs werden für thorakale epidurale Blockaden empfohlen, während Dosen im oberen Bereich für lumbale epidurale Blockaden und Kaudal-Blockaden empfohlen werden.

^b Empfohlen für lumbale epidurale Blockaden. Es ist sinnvoll, die Bolusgabe für eine thorakale epidurale Analgesie zu reduzieren.

des Patienten sorgfältig zu überwachen. Bei Auftreten toxischer Symptome ist die Injektion sofort abbrechen.

Bei den meisten Patienten kann unter Verwendung einer Dosis von 2 mg/kg in einem Volumen von 1 ml/kg mit einer einmaligen kaudalen Epiduralinjektion von **Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml** eine adäquate postoperative Analgesie unterhalb T12 erreicht werden. Um eine unterschiedliche Verteilung der sensorischen Blockade zu erreichen, kann das Volumen der kaudalen Epiduralinjektion gemäß Empfehlungen der Standardlehrbücher angepasst werden. Bei Kindern über 4 Jahren wurden Dosen bis zu 3 mg/kg einer Konzentration von Ropivacainhydrochlorid 3 mg/ml untersucht. Diese Konzentration geht allerdings mit einer größeren Häufigkeit motorischer Blockaden einher.

Bei allen Verabreichungsarten wird empfohlen, die Injektion der berechneten Dosis des Lokalanästhetikums fraktioniert zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Lokalanästhetika vom Amidtyp.

Allgemeine Gegenanzeigen in Bezug auf eine Epiduralanästhesie sind unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum zu berücksichtigen.

Intravenöse Regionalanästhesie

Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe

Hypovolämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Regionalanästhesie-Verfahren sollten nur an Orten mit entsprechender Ausrüstung und entsprechendem Personal durchgeführt werden. Die notwendige Ausrüstung und die notwendigen Arzneimittel zur Überwachung und Notfall-Reanimation sollten sofort verfügbar sein.

Patienten, bei denen eine Blockade großer Nerven durchgeführt wird, sollten in einem optimalen Gesundheitszustand sein und es sollte vor der Blockade ein intravenöser Zugang gelegt werden.

Der verantwortliche Arzt sollte die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer intravasculären Injektion ergreifen (siehe Abschnitt 4.2) und angemessen ausgebildet und erfahren in der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) wie der versehentlichen subarachnoidalen Injektion sein, die zu einer hohen Spinalblockade mit Apnoe und Hypotonie führen kann. Konvulsionen traten am häufigsten nach einer Brachialplexusblockade und Epiduralblockade auf, wahrscheinlich entweder auf Grund unbeabsichtigter intravasculärer Injektion oder rascher Resorption von der Injektionsstelle.

Vorsicht ist geboten, um Injektionen in entzündete Bereiche zu verhindern.

Herz und Kreislauf

Patienten, die mit Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sollten überwacht und ein EKG-Monitoring sollte in Betracht gezogen werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können.

Selten ist bei epiduraler Anwendung oder peripheren Nervenblockaden mit Ropivacainhydrochlorid über einen Herzstillstand berichtet worden, insbesondere nach unbeabsichtigter intravaskulärer Applikation bei älteren Patienten und Patienten mit einer vorbestehenden Herzkrankheit. In manchen Fällen war die Reanimation schwierig. Falls es zu einem Herzstillstand kommt, sind gegebenenfalls länger dauernde Reanimationsmaßnahmen erforderlich, um die Erfolgsaussichten zu erhöhen.

Blockaden im Kopf- und Halsbereich

Bestimmte Lokalanästhesien wie Injektionen in Kopf- und Halsregionen können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit einer größeren Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen einhergehen.

Plexusblockaden

Bei Plexusblockaden in stark vaskularisierten Bereichen kann ein großes Volumen an Lokalanästhetika erforderlich sein. Stark vaskularisierte Bereiche befinden sich häufig in der Nähe großer Gefäße. Deshalb besteht dort ein erhöhtes Risiko einer intravaskulären Injektion und/oder einer schnellen systemischen Resorption, die zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp sollte in Betracht gezogen werden.

Hypovolämie

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

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, sei es als Folge des Alters oder im Zusammenhang mit anderen Ursachen wie partiellem oder totalem AV-Block, fortgeschrittener Lebererkrankung oder stark eingeschränkter Nierenfunktion, erfordern besondere Aufmerksamkeit, obwohl gerade bei diesen Patienten eine Regionalanästhesie häufig angezeigt ist.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion

Da Ropivacainhydrochlorid in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen Vorsicht geboten; bei wiederholter Anwendung kann die Dosis auf Grund der verzögerten Elimination gegebenenfalls entsprechend reduziert werden. Normalerweise ist bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion bei einmaliger Anwendung oder bei Kurzzeitbehandlungen keine Dosisanpassung notwendig. Azidose und reduzierte Plasmaproteinkonzentration, die häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorkommen, können das Risiko einer systemischen Toxizität erhöhen.

Akute Porphyrie

Ropivacain Injektions- und Infusionslösung kann möglicherweise eine Porphyrie auslösen und darf bei Patienten mit akuter Porphyrie nur verordnet werden, wenn keine unbedenklichere Alternative zur Verfügung steht. Bei empfindlichen Patienten sollten

geeignete Vorsichtsmaßnahmen entsprechend den Standardlehrbüchern und/oder in Absprache mit Experten dieses Krankheitsgebiets ergriffen werden.

Chondrolyse

Seit der Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika einschließlich Ropivacain erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrzahl der berichteten Fälle von Chondrolyse war das Schultergelenk betroffen. Die intraartikuläre Dauerinfusion stellt kein zugelassenes Anwendungsgebiet von Ropivacainhydrochlorid dar. Eine intraartikuläre Dauerinfusion von Ropivacainhydrochlorid sollte unterbleiben, da die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nachgewiesen sind.

Langzeitanwendung

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

Kinder

Bei Neugeborenen kann besondere Vorsicht geboten sein, da die Stoffwechselfunktionen noch nicht vollständig ausgereift sind.

In klinischen Untersuchungen variierten die Plasmakonzentrationen von Ropivacain bei Neugeborenen stark. Möglicherweise ist daher das Risiko für eine systemische Toxizität in dieser Altersgruppe erhöht, besonders bei kontinuierlicher epiduraler Infusion. Die empfohlenen Dosierungsangaben bei Neugeborenen basieren auf begrenzten klinischen Daten.

Ropivacain sollte bei diesen Patienten nur unter ständiger Beobachtung von systemischer Toxizität (z.B. Anzeichen von ZNS-Toxizität, EKG, Blutsauerstoffsättigungswert) und lokalen neurotoxischen Ereignissen (z.B. verlängerte Erholungsphase) angewendet werden. Aufgrund einer langsamen Ausscheidung von Ropivacain bei Neugeborenen sollten diese Kontrollen auch nach der Infusion fortgeführt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur peripheren Nervenblockade sind für Kleinkinder unter 1 Jahr nicht belegt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ropivacain 2 mg/ml zur Leitungs- und Infiltrationsanästhesie sind für Kinder bis einschließlich 12 Jahren nicht belegt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält maximal 3,4 mg Natrium pro ml. Das ist bei Patienten unter kontrollierter Natriumdiät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder mit Lokalanästhetika vom Amidtyp strukturel verwandte Substanzen wie beispielsweise bestimmte Antiarrhythmika (z.B. Lidocain und Mexiletin) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen ad-

dieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacainhydrochlorid 2 mg/ml mit Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann zu einer gegenseitigen Verstärkung von (unerwünschten) Wirkungen (Nebenwirkungen) führen. Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Ropivacainhydrochlorid 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 Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe von Fluvoxamin, einem selektiven und wirksamen CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin können also mit Ropivacainhydrochlorid Infusionslösung in Wechselwirkung treten, wenn sie gleichzeitig mit einer länger dauernden Anwendung von Ropivacainhydrochlorid Infusionslösung verabreicht werden. Ropivacainhydrochlorid sollte nicht über einen längeren Zeitraum bei Patienten verabreicht werden, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden, siehe auch Abschnitt 4.4.

In vivo war die Plasmaclearance von Ropivacainhydrochlorid bei gleichzeitiger Gabe des selektiven und wirkungsstarken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzym hat aber vermutlich keine klinische Bedeutung.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es gibt keine Untersuchungsergebnisse beim Menschen zum Übergang von Ropivacainhydrochlorid in die Muttermilch.

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

Es liegen keine Daten vor. Abhängig von der Dosis können Lokalanästhetika jedoch einen geringen Einfluss auf die mentale Funktion und Koordination haben, auch wenn keine manifeste ZNS-Toxizität vorhanden ist, und vorübergehend Motorik und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

Das Nebenwirkungsprofil von **Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml** ist ähnlich dem anderer lang wirksamer Lokalanästhe-

Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml Infusionslösung



tika vom Amidtyp. Unerwünschte Wirkungen sind von physiologischen Wirkungen durch die Nervenblockade selbst (z. B. Abnahme des Blutdrucks und Bradykardie während der spinalen/epiduralen Blockade) zu unterscheiden.

Die prozentuale, erwartungsgemäße Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen ist je nach Art der Anwendung von Ropivacainhydrochlorid unterschiedlich. Systemische und lokale unerwünschte Wirkungen von **Ropivacainhydrochlorid GRY®** treten üblicherweise bei überhöhter Dosierung, schneller Resorption oder versehentlicher intravaskulärer Injektion auf. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen – Übelkeit und Hypotonie – sind im Allgemeinen eine sehr häufige Begleiterscheinung von Anästhesie und chirurgischen Eingriffen. Eine Unterscheidung zwischen jenen, die durch die klinische Situation verursacht wurden und solchen, die durch das Arzneimittel oder die Blockade bedingt sind, ist nicht möglich.

Tabellarische Auflistung von unerwünschten Wirkungen

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen ist wie folgt geordnet: 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Wirkstoffgruppenbezogene Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen

Unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum wurden Neuropathie und Rückenmarksdysfunktion (z. B. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Kaudasyn-drom), die in seltenen Fällen zu dauerhaften Folgeerscheinungen führen können, mit einer Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht.

Totale Spinalblockade

Wird eine epidurale Dosis versehentlich intrathekal verabreicht, kann eine totale Spinalblockade auftreten.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und das kardiovaskuläre System (KVS). Solche Reaktionen werden durch hohe Blutkonzentrationen eines Lokalanästhetikums hervorgerufen, die auf Grund (versehentlicher) intravaskulärer Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Resorption aus stark vaskularisierten Bereichen auftreten können, siehe auch Abschnitt 4.4. ZNS-Reaktionen sind bei allen Amid-Lokalanästhetika ähnlich, während kardiale Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ mehr vom Arzneimittel abhängen.

Toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Die toxischen Wirkungen auf das ZNS erfolgen stufenweise mit Symptomen und Zeichen zunehmenden Schweregrades. Zu Beginn werden Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien beobachtet. Dysarthrie,

Systemorganklasse	Häufigkeit
psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Angzustände
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig</u> Parästhesie, Schwindelgefühl, Kopfschmerz <u>Gelegentlich</u> Symptome einer ZNS-Toxizität (Konvulsionen, Grand-mal-Anfälle, Anfälle, Benommenheit, zirkumorale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Hyperakusis, Tinnitus, Sehstörungen, Dysarthrie, Muskelzuckungen, Tremor)*, Hypästhesie <u>Nicht bekannt</u> Dyskinesie
Herzerkrankungen	<u>Häufig</u> Bradykardie, Tachykardie <u>Selten</u> Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	<u>Sehr häufig</u> Hypotonie <u>Häufig</u> Hypotonie (bei Kindern), Hypertonie <u>Gelegentlich</u> Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Gelegentlich</u> Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Übelkeit, Erbrechen (bei Kindern) <u>Häufig</u> Erbrechen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Harnverhalt
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Häufig</u> Temperaturanstieg, Schüttelfrost <u>Gelegentlich</u> Hypothermie
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Selten:</u> allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	<u>Häufig:</u> Rückenschmerzen

* Diese Symptome treten üblicherweise auf Grund versehentlicher intravaskulärer Injektion, Überdosierung oder rascher Resorption auf, siehe Abschnitt 4.9.

Muskelsteifigkeit und Muskelzuckungen sind schwerwiegender und können die Vorläufer generalisierter Krampfanfälle sein. Diese Anzeichen dürfen nicht als neurotisches Verhalten falsch gedeutet werden. Bewusstlosigkeit und Grand-mal-Anfälle können folgen, die von ein paar Sekunden bis zu einigen Minuten dauern können. Während der Krämpfe kommt es auf Grund erhöhter Muskelaktivität und Beeinträchtigung der Atmung schnell zum Auftreten von Hypoxie und Hyperkapnie. In schweren Fällen kann sogar Apnoe auftreten. Die respiratorische und metabolische Azidose nimmt zu und verlängert die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

Eine Erholung erfolgt nach Neuverteilung des Lokalanästhetikums aus dem zentralen Nervensystem und der darauf folgenden Metabolisierung und Ausscheidung. Sofern nicht große Mengen des Arzneimittels inji-

ziert wurden, kann eine Erholung rasch erfolgen.

Kardiovaskuläre Toxizität

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

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

Kinder

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind mit denen bei

Erwachsenen vergleichbar mit Ausnahme von Hypotonie, die bei Kindern weniger häufig (< 1 von 10) und Erbrechen, das bei Kindern häufiger (> 1 von 10) auftritt.

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

Behandlung der akuten systemischen Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Versichtlich intravaskulär verabreichte Lokalanästhetika können sofort (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten) systemisch toxische Reaktionen hervorrufen. Im Fall einer Überdosierung werden Spitzkonzentrationen im Plasma je nach Injektionsstelle möglicherweise erst nach ein bis zwei Stunden erreicht und die Anzeichen einer Toxizität können deshalb verzögert auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Wenn Symptome akuter systemischer Toxizität auftreten, muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort abgebrochen werden, und die ZNS-Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) sind unverzüglich mittels geeigneter Unterstützung der Atemwege/Respiration und Gabe von Antikonvulsiva zu behandeln.

Sollte ein Herz-Kreislauf-Stillstand eintreten, müssen umgehend kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen ergriffen werden. Eine optimale Sauerstoffzufuhr, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose sind lebenswichtig.

Bei einer Herz-Kreislauf-Depression (Hypotonie, Bradykardie) ist eine geeignete Behandlung mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und/oder inotropen Arzneimitteln in Erwägung zu ziehen. Kinder sollten Dosen erhalten, die ihrem Alter und Gewicht angepasst sind.

Sollte es zu einem Herzstillstand kommen, 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: N01BB09

Wirkmechanismus

Ropivacainhydrochlorid ist ein lang wirkendes Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. Bei hohen Dosen bewirkt es eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie, während niedrigere Dosen zu einer sensorischen Blockade mit begrenzter und nichtprogressiver motorischer Blockade führen.

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 dann zu einer lokalen Blockade der Nervenimpulse.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacainhydrochlorid ist die lange Wirkdauer. Eintritt und Dauer der lokalen anästhetischen Wirkung hängen von der Applikationsstelle und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z.B. Adrenalin [Epinephrin]) nicht verbessert.

Nähere Angaben über Eintritt und Dauer der Wirkung sind der Tabelle unter „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ unter 4.2 zu entnehmen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Probanden vertrugen eine intravenöse Infusion mit niedrigen Dosen von Ropivacainhydrochlorid gut. Bei der maximal tolerierten Dosis traten erwartete ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit diesem Arzneimittel deuten bei adäquater Anwendung in den empfohlenen Dosierungen auf einen relativ breiten Sicherheitsspielraum hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Die Plasmakonzentration von Ropivacainhydrochlorid hängt von der Dosis, der Art der Anwendung und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacainhydrochlorid hat eine lineare Pharmakokinetik und die C_{max} ist proportional zur Dosis.

Biotransformation

Ropivacainhydrochlorid zeigt eine vollständige und zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum mit Halbwertszeiten der zwei Phasen in der Größenordnung von 14 Minuten bzw. 4 Stunden beim Erwachsenen. Die langsame Resorption ist der limitierende Faktor der Elimination von Ropivacainhydrochlorid, was erklärt, warum die auftretende Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach

intravenöser Gabe. Auch bei Kindern weist Ropivacainhydrochlorid eine zweiphasige Resorption aus dem Kaudalraum auf.

Elimination

Ropivacainhydrochlorid hat nach intravenöser Verabreichung 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. Ropivacainhydrochlorid hat einen mittleren hepatischen Extraktionsquotienten von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an saures α_1 -Glycoprotein (AAG) gebunden; der ungebundene Anteil beträgt etwa 6 %.

Während der kontinuierlichen Epidural- und Interkalenusion wurde ein Anstieg der Gesamtplasmakonzentration beobachtet, der mit einem postoperativen Anstieg des sauren α_1 -Glycoproteins korreliert.

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

Da Ropivacainhydrochlorid einen mittleren bis niedrigen hepatischen Extraktionsquotienten hat, ist anzunehmen, dass seine Eliminationsrate von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängt. Wie in den Studien mit pädiatrischen Patienten und Erwachsenen beobachtet, bewirkt ein postoperativer Anstieg des AAG eine Senkung des ungebundenen Anteils. Grund dafür ist eine erhöhte Proteinbindung, welche die Gesamclearance vermindert und zu einem Anstieg der Gesamtplasmakonzentration führt. Die gleichbleibende ungebundene Plasmakonzentration während der postoperativen Infusion belegt, dass die Clearance von ungebundenem Ropivacainhydrochlorid unverändert bleibt. Die ungebundene Plasmakonzentration ist es, die für systemische pharmakodynamische Wirkungen und die systemische Toxizität verantwortlich ist.

Ropivacainhydrochlorid passiert 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.

Ropivacainhydrochlorid wird extensiv, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung, metabolisiert. Insgesamt werden nach intravenöser Verabreichung 86 % der Dosis über den Urin ausgeschieden, davon aber nur ca. 1 % unverändertes Arzneimittel. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, wovon ca. 37 % hauptsächlich in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden werden. Die renale Ausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten (PPX) und dem 4-Hydroxy-dealkylierten Metaboliten (PPX) 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.

Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml Infusionslösung



Linearität/Nicht-Linearität

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion besitzt keinen oder nur geringfügigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ropivacain. Die renale Clearance von PPX korreliert signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Die fehlende Korrelation zwischen Gesamtexposition, ausgedrückt als AUC, und der Kreatinin-Clearance deutet darauf hin, dass die Gesamt-Clearance von PPX eine nicht-renale Elimination sowie eine renale Ausscheidung umfasst. Bei manchen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kann sich eine erhöhte Exposition gegenüber PPX zeigen, die Folge einer geringen nicht-renalen Clearance ist. In Anbetracht der im Vergleich zu Ropivacain geringeren ZNS-Toxizität von PPX dürften die klinischen Folgen bei der kurzzeitigen Behandlung unbedeutend sein. Es wurden keine Studien an Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz durchgeführt.

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ropivacain wurde in einer gepoolten PK-Patientenanalyse mit Daten von 192 Kindern zwischen 0 und 12 Jahren untersucht. Die Clearance des ungebundenen Ropivacains und des PPX sowie das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion hängen bis zur vollständigen Ausreifung der Leberfunktion von Körpergewicht und Alter ab. Danach hängt die Clearance vorwiegend vom Körpergewicht ab. Dies ist anscheinend für das ungebundene Ropivacain mit 3 Jahren der Fall, für PPX bereits mit 1 Jahr und für das Verteilungsvolumen der ungebundenen Fraktion des Ropivacains mit 2 Jahren. Das Verteilungsvolumen des ungebundenen PPX ist nur vom Körpergewicht abhängig. PPX kann während der Epiduralinfusion kumulieren, da es eine längere Halbwertszeit und eine geringere Clearance besitzt. Die Clearance (Clu) des ungebundenen Ropivacains erreichte bei Kindern über 6 Monaten Werte die im für Erwachsene typischen Bereich lagen. Die in der obenstehenden Tabelle aufgeführten Werte der totalen Clearance (CL) wurden nicht durch den postoperativen Anstieg des AAG beeinflusst.

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

Siehe Tabelle unten

Im Alter von 6 Monaten, dem Zeitpunkt für eine Änderung der empfohlenen Dosierung zur kontinuierlichen epiduralen Infusion, erreicht die Clearance des ungebundenen Ropivacains 34 % und die Clearance des ungebundenen PPX 71 % des Wertes beim Erwachsenen. Im Vergleich zu älteren Kindern ist die systemische Verfügbarkeit bei Neugeborenen und Kindern zwischen 1

Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter aus der gepoolten pädiatrischen PK-Analyse.

Altersgruppe	Körpergewicht ^a	Clu ^b	Vu ^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 der jeweiligen Altersgruppe gemäß WHO Datenbank

^b Clearance des ungebundenen Ropivacains

^c Verteilungsvolumen des ungebundenen Ropivacains

^d Totale Ropivacainclearance

^e Terminale Halbwertszeit von Ropivacain

^f Terminale Halbwertszeit von PPX

und 6 Monaten höher, was mit der Unreife ihrer Leberfunktion zusammenhängt. Dies wird jedoch zum Teil dadurch kompensiert, dass bei Kleinkindern unter 6 Monaten für die kontinuierliche Infusion eine um 50 % reduzierte Dosierung empfohlen wird.

Eine auf den in der Patientenanalyse ermittelten PK-Parametern und ihrer Varianz basierte Kalkulation für die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX zeigt, dass für eine einzelne Kaudal-Blockade die empfohlene Dosis in der jüngsten Altersgruppe um den Faktor 2,7 gesteigert werden muss und bei den 1- bis 10-jährigen um den Faktor 7,4. Dies ist notwendig, damit der obere Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls den Grenzwert für eine systemische Toxizität erreicht. Die entsprechenden Faktoren für die kontinuierliche epidurale Infusion sind 1,8 bzw. 3,8.

Eine auf den in der Patientenanalyse ermittelten PK-Parametern und ihrer Varianz basierte Kalkulation für die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Ropivacain und PPX zeigt, dass bei Kleinkindern und Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren, die eine einzelne periphere (ilioinguinale) Nervenblockade mit 3 mg/kg erhalten, die nach 0,8 h erreichte mediane Spitzenkonzentration von ungebundenem Ropivacain im Plasma bei 0,0347 mg/l liegt; dieser Wert entspricht einem Zehntel des Grenzwerts für toxische Wirkungen (0,34 mg/l). Das obere 90 %-Konfidenzintervall für die Spitzenkonzentration von ungebundenem Ropivacain beträgt 0,074 mg/l, ein Fünftel des Grenzwerts für toxische Wirkungen. Im Fall einer kontinuierlichen peripheren Blockade (0,6 mg Ropi-

vacain/kg über 72 h) mit vorausgehender einzelner peripherer Nervenblockade mit 3 mg/kg beläuft sich die mediane Spitzenkonzentration von ungebundenem Ropivacain auf 0,053 mg/l. Das obere 90 %-Konfidenzintervall für die Spitzenkonzentration von ungebundenem Ropivacain im Plasma beträgt 0,088 mg/l, ein Viertel des Grenzwerts für toxische Wirkungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Mutagenität und lokaler Verträglichkeit wurden keine Risiken für den Menschen festgestellt, abgesehen von den Risiken, die auf Grund des Wirkmechanismus bei hohen Dosen von Ropivacain erwartet werden können (z. B. ZNS-Symptome, einschließlich Konvulsionen, Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Ropivacainhydrochlorid bei einem pH > 6 schwer löslich ist.

Kalkulierte mittlere und beobachtete Bereiche von ungebundenem $C_{u,max}$ nach einzeitiger Kaudal-Blockade

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

^a Ungebundene maximale Plasmakonzentration

^b Zeit bis die ungebundene maximale Plasmakonzentration erreicht ist

^c Beobachtete und dosisangepasste ungebundene maximale Plasmakonzentrationen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch:

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Sollte die Verwendung nicht sofort stattfinden, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen nach Anbruch bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

Für Mischungen siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Lagerung nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml

1 Infusionsbeutel aus Kunststoff mit einer Innenschicht aus Polyolefin und Styrol-Ethylen-Butylen-Copolymer (SEBS), der 2 mit Isoprengummistopfen und Schnappkappe verschlossene Polypropylen-Infusionsports enthält, mit Schutzhülle aus Kunststoff. Packungen zu 1, 5 und 10 Beuteln sind erhältlich.

200 ml

1 Infusionsbeutel aus Kunststoff mit einer Innenschicht aus Polyolefin und Styrol-Ethylen-Butylen-Copolymer (SEBS), der 2 mit Isoprengummistopfen und Schnappkappe verschlossene Polypropylen-Infusionsports enthält, mit Schutzhülle aus Kunststoff. Packungen zu 1, 5 und 10 Beuteln sind erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für den einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und partikelfrei ist und der Beutel nicht beschädigt ist.

Das noch nicht geöffnete Behältnis darf nicht nochmals autoklaviert werden. Wenn eine sterile Außenfläche notwendig ist, sollte ein Blisterbehältnis gewählt werden.

Ropivacainhydrochlorid GRY® 2 mg/ml ist chemisch und physikalisch mit folgenden Arzneimitteln kompatibel:

Konzentration von Ropivacainhydrochlorid: 1–2 mg/ml	
Zusatz	Konzentration*
Fentanylcitrat	1–10 Mikrogramm/ml
Sufentanilcitrat	0,4–4 Mikrogramm/ml
Morphinsulfat	20–100 Mikrogramm/ml
Clonidinhydrochlorid	5–50 Mikrogramm/ml

* Die in der Tabelle angegebenen Konzentrationsbereiche sind breiter als in der klinischen Praxis angewandt.

Epidurale Infusionen von Ropivacainhydrochlorid/Sufentanilcitrat, Ropivacainhydrochlorid/Morphinsulfat und Ropivacainhydrochlorid/Clonidinhydrochlorid wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Mischungen sind chemisch und physikalisch über 30 Tage bei 20–30 °C stabil.

Die Lösung sollte sofort verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertreiber

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

76709.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

2. August 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

18. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt