Piramal Critical Care

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR 10 mg/Stunde Infusionslösung in einem Applikationssystem

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR 10 mg/Stunde Infusionslösung in einem Applikationssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält Ropivacain als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 2 mg Ropivacainhydrochlorid.

1 Flasche mit 250 ml Infusionslösung enthält Ropivacain als Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 500 mg Ropivacainhydrochlorid.

Das Applikationssystem liefert eine Flussrate von ca. 5 ml/Stunde, entsprechend 10 mg/Stunde, über einen Zeitraum von maximal 48 Stunden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,4 mg) Natrium.
1 Flasche mit 250 ml Infusionslösung enthält 37 mmol (850 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.
Osmolalität: 270 – 320 mOsmol/kg.
Der pH-Wert liegt im Bereich von 4,0 – 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR ist indiziert zur Behandlung akuter, postoperativer Schmerzzustände bei Erwachsenen.

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR wird angewendet zur Aufrechterhaltung einer peripheren Nervenblockade durch eine kontinuierliche Infusion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR darf nur von Ärzten, die Erfahrung mit der Regionalanästhesie haben, oder unter deren Aufsicht angewendet werden.

Ausrüstung und Arzneimittel zur Überwachung und notfallmäßigen Wiederbelebung müssen unmittelbar verfügbar sein. Der verantwortliche Arzt muss entsprechend geschult und mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) vertraut sein.

Dosierung

Erwachsene
Das Applikationssystem liefert eine Flussrate von ca. 5 ml/Stunde, entsprechend 10 mg/Stunde, über einen Zeitraum von maximal 48 Stunden.

Die vorgegebene Infusionsrate von 5 ml (10 mg) pro Stunde bietet in den meisten Fällen mittlerer bis schwerer postoperativer Schmerzzustände eine angemessene Analgesie mit einer nur leichten und nicht-progressiven motorischen Blockade.

Zur Aufrechterhaltung einer peripheren Nervenblockade zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände durch eine kontinuierliche perineurale Infusion wird folgende Technik empfohlen:
- Zuerst wird, sofern nicht bereits perioperativ durchgeführt, eine Blockade mit Ropivacain 7,5 mg/ml erzeugt.
- Die Analgesie wird dann mit Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR aufrechterhalten.

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten sollten die Verordnung anderer oraler Analgetika (zur patientenkontrollierten Analgesie) oder zusätzliche Bolus-Injektionen eines Lokalanästhetikums in Erwägung gezogen werden.

Die analgetische Wirkung sollte engmaschig überwacht werden, um die Schmerzbehandlung abzusetzen, sobald der Schmerzzustand dies gestattet.

Kinder und Jugendliche
Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Art der Anwendung

Zur perineuralen Anwendung.

- Das Applikationssystem ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Es darf nicht wiederverwendet oder erneut angeschlossen werden.
- Das Applikationssystem darf nicht autoklaviert werden. Der Flüssigkeitspfad im Applikationssystem ist bereits sterilisiert worden.
- Das Applikationssystem darf nicht an einen intravenösen Zugang angeschlossen werden.
- Ein Knicken des Schlauchs muss vermieden werden, da dies zu einer inkorrekten Flüssigkeitsabgabe führen könnte.
- Um den Schlauch dürfen keine engen Verbände gelegt werden.
- Das Applikationssystem darf nicht verwendet werden, wenn es in irgendeiner Weise beschädigt oder gesprungen ist, oder wenn der Anschluss des Schlauchs zerbrochen, gesprungen oder in irgendeiner Weise beschädigt ist.
- Der Durchflussbegrenzer (durchsichtiges Rechteck) muss auf der Haut des Patienten aufgeklebt bleiben. Wenn das Pflaster entfernt wird oder der Durchflussbegrenzer den Kontakt mit der Haut verliert, könnte dies zu einer inkorrekten Flüssigkeitsabgabe führen.
- Legen Sie keine Wärme- oder Kältepacks auf den Durchflussbegrenzer, da dies zu einer inkorrekten Flüssigkeitsabgabe führen könnte.
- Das Applikationssystem darf nicht erneut verbunden werden, wenn es versehentlich während der Abgabe des Arzneimittels vom Zugang beim Patienten getrennt wurde, da dies eine Infektion verursachen könnte.
- Der Patient darf mit dem Applikationssystem oder solange der Zugang noch liegt, nicht baden oder duschen, da dies eine Infektion verursachen könnte.
- Der Patient darf den Verband oder den Zugang nicht manipulieren, da dies eine Infektion verursachen könnte.

Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ropivacain, andere Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Intravenöse Regionalanästhesie.
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.
- Hypovolämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intrathekale und intrazerebrale Infusion von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Wegen der vorgegebenen Flussrate von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR wird eine epidurale Anwendung nicht empfohlen,

Herz und Kreislauf

Patienten, die mit Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) behandelt werden, sind engmaschig zu überwachen und EKG-Kontrolle sollte in Betracht gezogen werden, da sich die kardialen Wirkungen addieren können.

Bei der Anwendung von Ropivacain zur Epiduralanästhesie oder zur Blockade peripherer Nerven wurde in seltenen Fällen von Herzstillstand berichtet, insbesondere nach unbeabsichtigter intravaskulärer Anwendung bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankung. In einigen Fällen war die Reanimation schwierig. Bei Auftreten eines Herzstillstandes können für einen erfolgreichen Ausgang längere Wiederbelebungsversuche erforderlich sein.

Blockaden im Kopf- und Nackenbereich

Bestimmte Lokalanästhesien, wie Injektionen in Kopf- und Nackenregionen können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit einer erhöhten Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen verbunden sein.

Große periphere 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 intravaskulären Injektion und/oder raschen systemischen Resorption besteht, was zu hohen Plasmakonzentrationen führen kann.

Überempfindlichkeit

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

Hypovolämie

Patienten mit Hypovolämie jedweder 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 teilweisem oder vollständigem Herzblock, schwerer Lebererkrankung oder stark eingeschränkter Nierenfunktion benötigen besondere Aufmerksamkeit, auch wenn bei

diesen Patienten eine Regionalanästhesie 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 Anwendung kann als Folge der verzögerten Ausscheidung eine Verminderung der Dosis erforderlich 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

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR ist wahrscheinlich porphyrinogen und darf Patienten mit akuter Porphyrie nur verordnet 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 liegen Erfahrungsberichte (Post-Marketing Berichte) von Chondrolyse bei Patienten vor, die postoperativ eine intraartikuläre kontinuierliche Infusion von Lokalanästhetika, einschließlich Ropivacain, erhalten haben. Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Chondrolyse betraf das Schultergelenk.

Die intraartikuläre kontinuierliche Infusion von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind.

Länger dauernde Anwendung

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

Bei länger dauernden Blockaden durch eine kontinuierliche Infusion, müssen die Risiken toxischer Plasmakonzentrationen oder lokaler Neuralverletzungen bedacht werden. Bei Erwachsenen wurden sowohl kumulative Dosen von bis zu 675 mg Ropivacain innerhalb von 24 Stunden 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 angewendet, wobei verhältnismäßig wenig unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind.

Kinder und Jugendliche

Wegen der vorgegebenen Infusionsrate von 5 ml (10 mg) pro Stunde wird die Anwendung von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,4 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,17 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR sollte bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder andere Arzneimittel, die strukturell mit Anästhetika vom Amidtyp verwandt sind (z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, da sich die systemischen toxischen Wirkungen addieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR und Allgemeinanästhetika oder Opioiden kann die jeweiligen (Neben-) Wirkungen potenzieren. Spezifische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 Anwendung von Fluvoxamin, einem selektiven und wirksamen CYP1A2-Inhibitor, um bis zu 77 % reduziert. Starke CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin und Enoxacin können also mit Ropivacain in Wechselwirkung treten, wenn sie während einer längerdauernden Anwendung von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR gleichzeitig angewendet werden. Eine längere Anwendung von Ropivacain sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit starken CYP1A2-Inhibitoren behandelt werden, vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

In vivo wurde die Plasmaclearance von Ropivacain bei gleichzeitiger Anwendung des selektiven und wirksamen CYP3A4-Hemmers Ketoconazol um 15 % reduziert. Die Hemmung dieses Isoenzyms ist jedoch wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich, eine Anwendung von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es sind keine Daten zum Übergang von Ropivacain in die menschliche Muttermilch verfügbar.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor.

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

Es liegen keine Daten vor. Abhängig von der Dosis können Lokalanästhetika auch ohne offenkundige ZNS-Toxizität einen geringen Einfluss auf psychische Funktionen und die Koordination haben und können vorübergehend die motorische Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit vermindern.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR ist ähnlich dem anderer lang wirksamer Lokalanästhetika vom Amidtyp. Nebenwirkungen sind von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade selbst zu unterscheiden.

Die Häufigkeiten, die in der folgenden Tabelle 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Klassenbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Neurologische Komplikationen
Neuropathie und Rückenmarksdysfunktion (z. B. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, Arachnoiditis, Cauda-equina-Syndrom), die in seltenen Fällen zu bleibenden Schäden führen können, wurden unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum mit Regionalanästhesie in Zusammenhang gebracht.

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 verursacht, die aufgrund (versehentlicher) intravasaler Injektion, Überdosierung oder ungewöhnlich rascher Resorption aus stark vaskularisierten Bereichen auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4). ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika vom Amidtyp ähnlich, während kardiale Reaktionen sowohl quantitativ als auch qualitativ stärker von dem Wirkstoff abhängen.

Behandlung akuter systemischer Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9

ZNS-Toxizität
ZNS-Toxizität tritt stufenweise auf mit Symptomen und Zeichen zunehmenden Schweregrades. Anfänglich werden Symptome wie Seh- oder Hörstörungen, periorales Taubheitsgefühl, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kribbeln und Parästhesien beobachtet. Dysarthrie, Muskelrigidität und Muskelzucken sind schwerwiegender und können dem Beginn von generalisierten Konvulsionen vorausgehen. Diese Zeichen dürfen nicht als neurotisches Verhalten missverstanden werden.
Bewusstlosigkeit und Grand mal-Konvulsionen können folgen; diese können einige Sekunden bis zu mehreren Minuten dauern.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem und Urtikaria)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesie, Schwindel, Kopfschmerzen
	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
	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Temperaturanstieg, Schüttelfrost
	Gelegentlich	Hypothermie

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

Hypoxie und Hyperkapnie treten während der Konvulsionen durch die erhöhte Muskelaktivität rasch auf, zusammen mit einer Atemstörung. 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 folgender Metabolisierung und Elimination. Eine Besserung kann rasch erfolgen, es sei denn, es wurden große Mengen des Wirkstoffs injiziert.

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 Ropivacain bei Probanden resultierte in Anzeichen einer Unterdrückung von Reizleitung und Kontraktilität.

Toxischen Wirkungen auf das kardiovaskuläre System gehen im Allgemeinen ZNS-Toxizitätssymptome voraus, es sei denn, der Patient erhält eine Allgemeinanästhesie oder ist durch Arzneimittel wie Benzodiazepine oder Barbiturate stark sediert.

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

Unbeabsichtigte intravaskuläre Injektionen von Lokalanästhetika können unmittelbare (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische toxische Reaktionen hervorrufen. Im Fall einer Überdosierung können die Spitzenplasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Injektionsstelle erst nach ein bis zwei Stunden erreicht werden, und Zeichen von Toxizität können daher verzögert auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Wenn Symptome akuter Toxizität auftreten, muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort beendet werden. ZNS-Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) müssen sofort durch geeignete Unterstützung der Atmung und Verabreichung antikonvulsiver Arzneimittel behandelt werden.

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

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

Bei Auftreten eines Herzstillstandes können für einen erfolgreichen Ausgang längere Wiederbelebungsversuche erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, ATC-Code: N01BB09

Ropivacain ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. In hohen Dosen ruft es eine für chirurgische Eingriffe geeignete Anästhesie hervor, während es in niedrigeren Dosen sensorische Blockaden mit begrenzter und nichtprogressiver motorischer Blockade bewirkt.

Der 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 zu einer lokalen Blockade der Nervenimpulse.

Die charakteristischste Eigenschaft von Ropivacain ist die lange Wirkdauer. Einsetzen und Dauer der lokalanästhetischen Wirkung hängen vom Anwendungsort und der Dosis ab, werden jedoch durch Zugabe eines Vasokonstriktors (z. B. Adrenalin (Epinephrin)) nicht beeinflusst.

Gesunde Probanden vertrugen eine intravenöse Infusion mit geringen Dosen Ropivacain gut. Bei den maximal tolerierten Dosen traten die erwarteten ZNS-Symptome auf. Die klinischen Erfahrungen mit diesem Wirkstoff deuten bei adäquater Anwendung in den empfohlenen Dosen auf einen großen Sicherheitsbereich hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ropivacain besitzt ein chirales Zentrum und ist als reines S-(-)-Enantiomer verfügbar. Es ist stark fettlöslich. Alle Metaboliten haben lokalanästhetische Wirkung, jedoch von beträchtlich geringerer Stärke und kürzerer Dauer als Ropivacain.

Die Plasmakonzentration von Ropivacain hängt von der Dosis, der Art der Anwendung und der Vaskularisierung an der Injektionsstelle ab. Ropivacain hat eine lineare Pharmakokinetik und die C_{max} 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 bei Erwachsenen. Die langsame Resorption ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor der Elimination von Ropivacain, was erklärt, warum die scheinbare Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Anwendung länger ist als nach intravenöser Anwendung.
Auch bei Kindern zeigt Ropivacain eine zweiphasige Resorption aus dem Epiduralraum.

Ropivacain hat eine mittlere Gesamtplasmaclearance von etwa 440 ml/min, eine renale Clearance von 1 ml/min, ein Verteilungsvolumen im Steady State von 47 l und eine terminale Halbwertszeit von 1,8 h nach intravenöser Anwendung. Ropivacain hat ein mittleres hepatisches Extraktionsverhältnis von ca. 0,4. Es ist im Plasma hauptsächlich an α_1-saures Glycoprotein gebunden mit einem ungebundenen Anteil von ca. 6 %.

Bei kontinuierlicher epiduraler und interskalenärer Infusion wurde im Zusammenhang mit einem postoperativen Anstieg des α_1-sauren Glycoproteins ein Anstieg der Gesamtkonzentration im Plasma beobachtet.

Schwankungen der ungebundenen, d. h. pharmakologisch aktiven Fraktion waren sehr viel geringer als die der Gesamtplasmakonzentration.

Da Ropivacain ein mittleres bis niedriges hepatisches Extraktionsverhältnis hat, sollte seine Eliminationsrate von der ungebundenen Plasmakonzentration abhängen. Ein postoperativer Anstieg des α_1-sauren Glycoproteins verringert den ungebundenen Anteil bedingt durch eine erhöhte Proteinbindung, welche die Gesamtclearance herabsetzt und zu einem Anstieg der Gesamtplasmakonzentration führt, 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 metabolisiert, vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung. Insgesamt werden nach intravenöser Anwendung 86 % der Dosis über den Urin ausgeschieden, davon nur ca. 1 % als unveränderte Substanz. Der Hauptmetabolit ist 3-Hydroxy-Ropivacain, von dem 37 % hauptsächlich in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden werden. Die renale Ausscheidung von 4-Hydroxy-Ropivacain, dem N-dealkylierten (PPX) und dem 4-Hydroxydealkylierten Metaboliten beträgt ca. 1 – 3 %. Konjugiertes und unkonjugiertes 3-Hydroxy-Ropivacain treten nur in gerade nachweisbaren Konzentrationen im Plasma auf.

Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hat keinen oder nur sehr geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ropivacain. Die renale Clearance von PPX korreliert signifikant mit der Kreatininclearance. Ein Fehlen der Korrelation zwischen der Gesamtexposition, ausgedrückt als AUC, und der Kreatininclearance deutet darauf hin, dass für die vollständige Elimination von PPX zusätzlich zur renalen Ausscheidung ein nicht renaler Eliminationsweg von Bedeutung ist. Einige Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können eine erhöhte PPX-Exposition aufweisen, die auf eine reduzierte nicht renale Elimination zurückzuführen ist. Aufgrund der geringeren ZNS-Toxizität von PPX verglichen mit Ropivacain werden die klinischen Konsequenzen während einer Kurzzeitbehandlung als vernachlässigbar angesehen. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, wurden nicht untersucht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, zum mutagenen Potential und zur lokalen Toxizität ließen sich keine Risiken für die Anwendung beim Menschen erkennen, abgesehen von den Risiken, die aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung hoher Dosen von Ropivacain zu erwarten sind (z. B. ZNS-Symptome, einschließlich Konvulsionen und Kardiotoxizität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid Lösung 4 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 3,6 % (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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Applikationssystem (ReadyfusOR) enthält eine transparente HDPE Flasche mit 250 ml Infusionslösung. Das Applikationssystem ist ein oranger Zylinder mit schwarzen Kappen auf beiden Seiten. Ein Schlauch mit Anschluss (Luer- oder NRFit-Lock) ist fest mit ihm verbunden.

Jede Packung enthält einen ReadyfusOR und eine Tragetasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ropivacain BioQ Pharma ReadyfusOR ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

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

Die Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtkontrolle zu unterziehen. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar, praktisch partikelfrei und das Behältnis unbeschädigt ist.

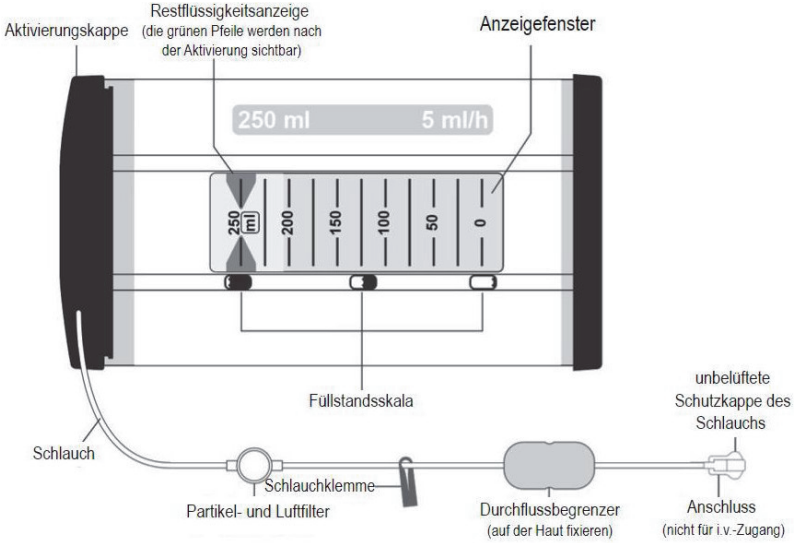
Das Applikationssystem (ReadyfusOR)

Der ReadyfusOR ist ein nicht-elektrisches Arzneimittel-Applikationssystem, das zur patientennahen Anwendung konzipiert ist. Alle für die Anwendung des Arzneimittels notwendigen Materialien sind enthalten.

Die Restflüssigkeitsanzeige besteht aus zwei grünen Pfeilen, die die zur Verabreichung verbleibende Flüssigkeitsmenge anzeigen.

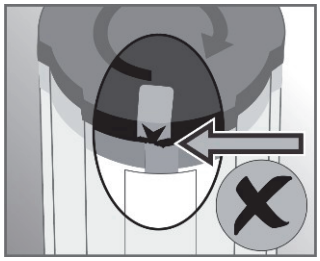
Da die Flussrate von 5 ml/Stunde auf Temperaturschwankungen reagiert, sollte das Applikationssystem bei Raumtemperatur angewendet werden, und der Durchflussbegrenzer muss immer mit einem Pflaster festgeklebt werden und mit der Haut des Patienten in Kontakt bleiben.

Siehe Abbildung und Anleitung auf Seite 5

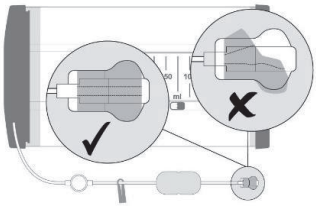


Anleitung zur Anwendung

1. Prüfen Sie das Applikationssystem, den Durchflussbegrenzer und den Schlauch auf Beschädigungen oder Anzeichen einer Manipulation.



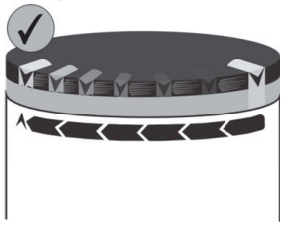
- Stellen Sie sicher, dass das orange Klebesiegel an der Aktivierungskappe unversehrt ist.
- Stellen Sie sicher, dass das orange Foliensiegel auf der Schutzkappe des Schlauchs unversehrt ist.



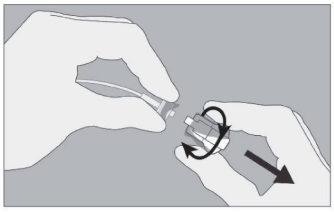
Verwenden Sie das Applikationssystem nicht, wenn Sie eine Beschädigung feststellen oder eines der Siegel entfernt wurde oder beschädigt ist.

2. Starten Sie die Flüssigkeitsabgabe, indem Sie die Aktivierungskappe im Uhrzeigersinn drehen, bis sich der Pfeil auf dem orangen Klebesiegel ungefähr auf der Höhe des Pfeils auf der Kennzeichnung befindet. Dafür ist ein hoher Kraftaufwand erforderlich. Dies ist normal und verhindert eine unbeabsichtigte Aktivierung. Während der Aktivierung werden sich Teile im Inneren der Infusionspumpe bewegen.

Das Applikationssystem ist aktiviert, wenn die grünen Pfeile der Restflüssigkeitsanzeige im Anzeigefenster sichtbar werden. Die Flüssigkeitsabgabe ist innerhalb von Sekunden vor dem Filter zu sehen, stoppt jedoch, bis die unbelüftete Schutzkappe des Schlauchs entfernt wird.



3. Drehen Sie die Schutzkappe vom Schlauch ab, um das Foliensiegel zu brechen.

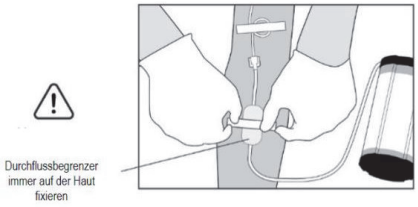


Stellen Sie sicher, dass die Schlauchklemme den Schlauch nicht abklemmt, und beobachten Sie, ob Flüssigkeit durch den Schlauch und den Durchflussbegrenzer fließt, um sicherzugehen, dass die Flüssigkeitsabgabe korrekt gestartet wurde.

Nach 1 – 2 Minuten wird sehr langsam Flüssigkeit aus dem Schlauch tropfen.

4. Verbinden Sie den Schlauch des Applikationssystems mit dem Zugang beim Patienten. **Nicht an einen intravenösen Zugang anschließen.**

5. Fixieren Sie den Durchflussbegrenzer (durchsichtiges Rechteck) auf der Haut des Patienten. Kleben Sie das Pflaster dabei wie gezeigt direkt über den Durchflussbegrenzer, abseits der Wundstelle, und achten Sie darauf, dass Sie nicht am Schlauch ziehen oder die Platzierung des Zugangs verändern. Fixieren Sie abschließend den Schlauch und die Anschlüsse mit Pflastern.



Achtung: Der Durchflussbegrenzer muss mit der Haut des Patienten in Kontakt bleiben. Wenn er den Kontakt verliert, könnte dies zu einer inkorrekten Flüssigkeitsabgabe führen.

Fortsetzung der Anleitung auf Seite 6

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioQ Pharma B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Niederlande

Mitvertrieb

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

98591.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Fortsetzung der Anleitung

6. Stecken Sie das Applikationssystem in die mitgelieferte Tragetasche. Die Tragetasche kann entweder mit der Schlinge über der Schulter oder wie ein Gürtel um die Hüfte getragen werden.

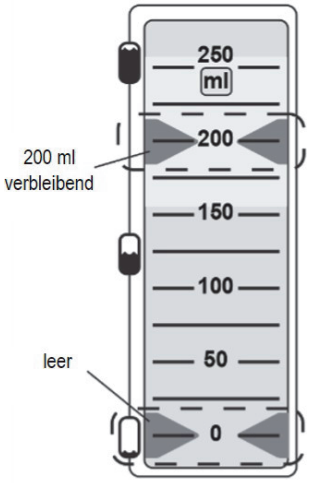
   Um zu verhindern, dass der Zugang herausgerissen wird, wird empfohlen, die Tragetasche mit dem darin befindlichen Applikationssystem immer am Patienten zu belassen.

7. Die Flüssigkeitsabgabe kann über das Anzeigefenster im Applikationssystem verfolgt werden. Das Applikationssystem wird ca. 5 ml Flüssigkeit pro Stunde abgeben.

   Die grünen Pfeile im Anzeigefenster zeigen die in dem Applikationssystem verbleibende Flüssigkeitsmenge (in ml) an.

   Überwachen Sie die Position der Pfeile der Flüssigkeitsanzeige regelmäßig hinsichtlich einer überhöhten Flussrate. Zu Symptomen einer Überdosierung, siehe Abschnitt 4.9.

8. Die Flüssigkeitsabgabe ist abgeschlossen, wenn das Applikationssystem leer ist. Dies wird dadurch angezeigt, dass die grünen Pfeile der Restflüssigkeitsanzeige im Anzeigefenster die „0“ erreichen.



9. Nach abgeschlossener Flüssigkeitsabgabe entfernen Sie das Applikationssystem vom Zugang des Patienten.
10. Entsorgen Sie das leere Applikationssystem nach der Anwendung, einschließlich nicht verwendeter Lösung, entsprechend den nationalen Anforderungen.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt