

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Naropin 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Naropin 7,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Naropin 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Ropivacaini hydrochloridum

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną odpowiednio 2 mg,

7,5 mg lub 10 mg ropiwakainy chlorowodoru, w postaci jednowodnego chlorowodoru ropiwakainy.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji (2 mg/ml).

Roztwór do wstrzykiwań (7,5 mg/ml; 10 mg/ml).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Znieczulenie w chirurgii:

- znieczulenie zewnątrzoponowe do zabiegów chirurgicznych (w tym cięcie cesarskie),
- blokady dużych nerwów obwodowych,
- blokady małych nerwów obwodowych.

Zwalczanie ostrego bólu

- ciągły wlew do przestrzeni zewnątrzoponowej lub powtarzane wstrzyknięcia np. w zwalczaniu bólu pooperacyjnego lub porodowego.
- blokady nerwów obwodowych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Naropin powinien być stosowany wyłącznie przez lub pod nadzorem specjalistów doświadczonych w wykonywaniu znieczuleń przewodowych.

Obowiązuje zasada podawania najmniejszej dawki skutecznej. Dawkowanie preparatu Naropin należy ustalić na podstawie doświadczenia specjalisty oraz znajomości stanu ogólnego pacjenta.

Zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego do zabiegów chirurgicznych powoduje konieczność podania większych stężeń i dawek. W zabiegach chirurgicznych, w których konieczne jest wykonanie całkowitej blokady nerwów ruchowych i czuciowych zaleca się podanie preparatu Naropin o stężeniu 10 mg/ml. Zastosowanie preparatu Naropin w leczeniu ostrego bólu wymaga mniejszych dawek i stężeń leku.

Sposób podawania

Zaleca się uważną aspirację przed i podczas podawania leku w celu uniknięcia podania donaczyniowego. W przypadku konieczności podania dużych dawek zaleca się zastosowanie próbnej dawki 3 do 5 ml roztworu lidokainy z adrenaliną (Xylocaine 2% z adrenaliną 1:200 000). Niezamierzone podanie donaczyniowe można rozpoznać na podstawie przemijającego przyspieszenia czynności serca, a niezamierzone podanie podpajęczynówkowe na podstawie objawów blokady podpajęczynówkowej. Aspirację należy powtarzać przed i w czasie podawania dawki głównej, którą należy wstrzykiwać powoli lub w dawkach podzielonych, z szybkością 25 do 50 mg/minutę. Jednocześnie należy uważnie kontrolować czynności życiowe i utrzymywać kontakt słowny z pacjentem. W przypadku wystąpienia działań toksycznych, należy natychmiast przerwać podawanie leku.

Do znieczulenia zewnątrzoponowego w chirurgii stosowano maksymalne dawki do 250 mg ropiwakainy. Były one dobrze tolerowane.

Do znieczulenia splotu ramiennego u pojedynczych pacjentów były stosowane dawki do 300 mg ropiwakainy. Były one dobrze tolerowane.

Podczas długotrwałych blokad - ciągły wlew lub powtarzane pojedyncze dawki - należy pamiętać o ryzyku wystąpienia w osoczu stężenia toksycznego lub ryzyku miejscowego uszkodzenia nerwu. Dotychczasowe doświadczenie ze stosowaniem leku wskazuje, że skumulowana dawka do 675 mg ropiwakainy podawana w okresie 24 godzin jest dobrze tolerowana przez dorosłych pacjentów. Ropiwakaina podawana we wlewie z szybkością 28 mg/ml przez 72 godziny w okresie pooperacyjnym była również dobrze tolerowana. W ograniczonej grupie pacjentów stosowano dawki do 800 mg na dobę; w tych przypadkach działania niepożądane obserwowano rzadko.

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dotyczące dawkowania w najczęściej wykonywanych blokadach.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

	Stężenie ropiwakainy	Objętość	Dawka	Początek działania	Czas działania
	mg/ml	ml	mg	minuty	godziny
ZNIECZULENIA CHIRURGICZNE					
Zewnątrżoponowe z dostępu łędźwiowego					
Zabiegi chirurgiczne	7,5 10,0	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Cięcie cesarskie	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Zewnątrżoponowe z dostępu piersiowego					
Leczenie bólu pooperacyjnego	7,5	5-15 (zależy od poziomu podania)	38-113	10-20	n/d ²⁾
Blokady dużych nerwów obwodowych*					
(blokada splotu ramiennego)	7,5	30-40	225-300	10-25	6-10
Inne blokady obwodowe (np.: blokada małych nerwów, znieczulenie nasiękowe)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
LECZENIE OSTREGO BÓLU					
Zewnątrżoponowe z dostępu łędźwiowego					
Szybkie wstrzyknięcie	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Wstrzyknięcia powtarzane (np. znieczulenie podczas porodu)	2,0	10-15 (minimalny odstęp czasowy - 30 minut)	20-30		
Wlew ciągły (np.: - znieczulenie podczas porodu - leczenie bólu pooperacyjnego)	2,0 2,0	6-10 ml/h 6-14 ml/h	12-20 mg/h 12-28 mg/h	n/d n/d	n/d n/d
Zewnątrżoponowe z dostępu piersiowego					
Wlew ciągły (leczenie bólu pooperacyjnego)	2,0	4-8 ml/h	8-16 mg/h	N/d	n/d
Blokady obwodowe (np.: blokada małych nerwów, znieczulenie nasiękowe)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Przedstawione w tabeli dawki są uważane za konieczne do wytworzenia skutecznej blokady i należy je traktować jako wytyczne dla dorosłych. Mogą występować indywidualne wahania dotyczące czasu wystąpienia i trwania blokady. Liczby w kolumnie „Dawka” odzwierciedlają spodziewany średni zakres dawek. W przypadku stosowania innych technik znieczulenia lub konieczności dostosowania dawki dla indywidualnego pacjenta należy korzystać z danych znajdujących się w podręcznikach anestezjologii.					
* W przypadku znieczuleń dużych nerwów obwodowych podane dawki dotyczą tylko znieczulenia splotu ramiennego. Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących dawkowania ropiwakainy w przypadku innych blokad dużych nerwów obwodowych.					
¹⁾ Należy zastosować podawanie powtarzane; dawkę początkową około 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) należy podawać przez 3-5 minut. Można podać dwie dawki dodatkowe, maksymalnie 50 mg łącznie.					
²⁾ n/d - nie dotyczy					

Leczenie bólu pooperacyjnego podaniem zewnątrzoponowym leku należy prowadzić w następujący sposób:

- indukcja blokady (w przypadku gdy preparat nie był stosowany do znieczulenia) – przez cewnik zewnątrzoponowy należy podać preparat Naropin 7,5 mg/ml;
- kontynuacja znieczulenia - wlew preparatu Naropin 2 mg/ml z szybkością 6 do 14 ml (12 do 28 mg) na godzinę zapewnia właściwe znieczulenie z nieznaczną i nie postępującą blokadą ruchową, w większości przypadków umiarkowanego lub silnego bólu pooperacyjnego. Znieczulenie zewnątrzoponowe można prowadzić maksymalnie przez 3 dni. W trakcie znieczulenia należy monitorować nasilenie bólu i zakończyć znieczulenie najszybciej jak jest to możliwe (zakończyć podawanie leku i usunąć cewnik zewnątrzoponowy). W przypadku zastosowania tej techniki obserwuje się znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na opioidowe leki przeciwbólowe.

W położnictwie do operacji cięcia cesarskiego nie stosowano stężeń większych niż 7,5 mg/ml

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ropiwakainę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwością na leki miejscowo znieczulające z grupy amidów.
- Ogólne przeciwwskazania do znieczulenia zewnątrzoponowego, niezależnie od rodzaju stosowanego leku znieczulającego.
- Odcinkowe znieczulenie dożylnie.
- Znieczulenie okołoszyjkowe w położnictwie.
- Hipowolemia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Techniki znieczulenia przewodowego mogą być stosowane w ośrodkach zatrudniających przeszkolony personel. Dostępne musi być wyposażenie i leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. Podczas wykonywania blokad, w których konieczne jest stosowanie dużych dawek leku, przed zabiegiem należy zapewnić dostęp do żyły pacjenta. Lekarz prowadzący znieczulenie powinien być odpowiednio wyszkolony oraz znać metody diagnozowania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, objawów toksyczności oraz innych

powikłań (patrz punkt. 4.9). Zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego i blokady splotu ramiennego wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia drgawek. Jest to związane z częstszymi podczas tych blokad przypadkami niezamierzonego podania donaczyniowego lub szybkiego wchłonięcia dużej ilości leku do krążenia obwodowego. Zgłaszano rzadkie przypadki zatrzymania akcji serca podczas stosowania preparatu Naropin w znieczuleniu zewnątrzoponowym lub podczas blokady nerwu obwodowego, zwłaszcza po niezamierzonym podaniu donaczyniowym u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca. W niektórych przypadkach resuscytacja była utrudniona. W przypadku wystąpienia nagłego zatrzymania akcji serca, może być konieczna przedłużona resuscytacja, w celu zwiększenia szansy przeżycia pacjenta.

Niektóre techniki znieczulenia miejscowego, tj. wstrzyknięcia w obrębie głowy i szyi, mogą częściej wywoływać ciężkie działania niepożądane, bez względu na zastosowany lek. Nie należy stosować leku do znieczuleń okolic objętych stanem zapalnym.

Preparatu Naropin nie zaleca się u dzieci poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej. Pacjenci w złym stanie ogólnym - podeszły wiek lub stany chorobowe, np. częściowy lub całkowity blok przewodnictwa w mięśniu serca, zaawansowana choroba wątroby lub ciężka niewydolność nerek - wymagają specjalnej uwagi, szczególnie że w tej grupie pacjentów często wskazane jest znieczulenie przewodowe.

U pacjentów z hipowolemią, niezależnie od przyczyny, może wystąpić nagle i znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego podczas stosowania któregośkolwiek z leków miejscowo znieczulających do znieczulenia zewnątrzoponowego.

Ropiwakaina jest metabolizowana w wątrobie i dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, a odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami mogą wymagać wydłużenia ze względu na spowolnione wydalanie leku. Praktycznie nie istnieje potrzeba modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w przypadku stosowania pojedynczej dawki lub krótkotrwałego leczenia. Kwasica oraz zmniejszone stężenie białka w osoczu, często obserwowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów toksyczności podczas stosowania leku.

Należy pamiętać o możliwości wystąpienia nadwrażliwości na ropiwakainę u pacjentów z nadwrażliwością na inne leki miejscowo znieczulające z grupy amidów (nadwrażliwość krzyżowa).

Należy unikać przedłużonego podawania ropiwakainy u pacjentów równocześnie otrzymujących silne inhibitory izoenzymu CYP1A2, takie jak enoksacyna czy fluwoksamina (patrz punkt 4.5).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Naropin należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne leki miejscowo znieczulające lub leki o podobnej strukturze chemicznej do anestetyków z grupy amidów (np. niektóre leki przeciwwarytmiczne), ponieważ w tych przypadkach występuje nasilenie działania uszkadzającego narządy. Równoczesne podawanie preparatu Naropin i leków ogólnie znieczulających lub opioidowych środków przeciwbólowych może powodować wzajemne nasilenie działań niepożądanych.

Cytochrom P-450 (CYP) 1A2 jest enzymem biorącym udział w metabolizmie ropiwakainy do 3-hydroksyropiwakainy, głównego metabolitu ropiwakainy.

W badaniach *in vivo* podczas jednoczesnego stosowania ropiwakainy i fluwoksaminy (selektywny, silny inhibitor enzymu CYP1A2) zaobserwowano zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 70%. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji, należy zwrócić szczególną uwagę podczas jednoczesnego stosowania ropiwakainy i silnych inhibitorów enzymu CYP1A2, takich jak enoksacyna, fluwoksamina i werapamil. Możliwa jest również interakcja z innymi lekami metabolizowanymi przez enzym CYP1A2, jak np. z teofiliną. W tym przypadku interakcja nie jest jednak tak istotna klinicznie. Należy unikać przedłużonego podawania preparatu Naropin pacjentom leczonym jednocześnie silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2.

W badaniach *in vivo* zaobserwowano również zmniejszenie klirensu ropiwakainy o 15% w czasie równoczesnego stosowania ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4. Równoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu CYP3A4 i ropiwakainy nie ma znaczenia klinicznego.

Ropiwakaina w badaniach *in vivo* wykazuje konkurencyjne hamowanie izoenzymu CYP2D6. W stężeniach osiągniętych w surowicy nie ma to znaczenia klinicznego.

4.6. Cięża lub laktacja

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania ropiwakainy u kobiet ciężarnych. Wyniki doświadczalnych badań na zwierzętach nie potwierdzają występowania bezpośrednich lub pośrednich działań szkodliwych. Zastosowanie ropiwakainy w zalecanych dawkach podczas porodu nie powodowało do tej pory działań niepożądanych.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania ropiwakainy do mleka kobiecego.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W zależności od dawki, środki znieczulające miejscowo mogą wywierać łagodny wpływ na czynności psychiczne i koordynację ruchową. Brak objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego nie wyklucza zaburzenia czynności psychomotorycznych.

4.8. Działania niepożądane

Ogólne

Profil działań niepożądanych preparatu Naropin jest podobny do występującego w przypadku stosowania innych długo działających leków miejscowo znieczulających z grupy amidów.

Działania niepożądane związane z lekami miejscowo znieczulającymi są bardzo rzadkie, o ile nie wystąpi przedawkowanie lub niezamierzone podanie donaczyniowe. Reakcje te należy odróżnić od fizjologicznych objawów blokady współczulnej, tj. nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii w następstwie znieczulenia zewnątrzoponowego. Skutki układowego przedawkowania i niezamierzonego podania donaczyniowego mogą mieć ciężki przebieg (patrz punkt 4.9).

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne (w najcięższych przypadkach - wstrząs anafilaktyczny) występują bardzo rzadko.

Powikłania neurologiczne

Neuropatia oraz dysfunkcja rdzenia kręgowego (np. zespół tętnicy rdzeniowej przedniej,

zapalenie pajęczynówki, zespół ogona końskiego), które w rzadkich przypadkach mogą nie przemijać, są związane ze znieczuleniem przewodowym bez względu na zastosowany środek znieczulający.

Ostre ogólne objawy toksyczności

Naropin może spowodować wystąpienie ostrych objawów toksyczności po stosowaniu dużych dawek lub po szybkim zwiększeniu stężenia we krwi, po przypadkowym podaniu donaczyniowym lub przedawkowaniu (patrz punkt 4.9 i 5.1).

Zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego i blokady splotu ramiennego wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia drgawek. Jest to związane z częstszymi, w przypadku tych technik znieczulenia, przypadkami niezamierzonego podania donaczyniowego lub szybkiego wchłonięcia dużej ilości leku do krążenia obwodowego.

Najczęstsze działania niepożądane

Podczas badań klinicznych obserwowano wiele działań niepożądanych, z których ogromna większość była związana z oczekiwanym skutkiem blokady oraz stanem klinicznym pacjenta, a nie z reakcją na sam lek. Najczęstsze działania niepożądane to nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i nudności.

Następujące zestawienie obejmuje działania niepożądane, które uznaje się za istotne klinicznie, bez względu na związek przyczynowy: bradykardia, wymioty, parestezje, zwiększenie ciepłoty ciała, ból głowy, zatrzymanie moczu, zawroty głowy, nadciśnienie, dreszcze, tachykardia, stany lękowe, osłabienie czucia.

4.9. Przedawkowanie

Ostre objawy toksyczności

Przypadkowe podanie donaczyniowe leków miejscowo znieczulających może powodować wystąpienie natychmiastowych objawów toksyczności. Maksymalne stężenie ropiwakainy w osoczu i objawy toksyczności mogą wystąpić dopiero po 1 do 2 godzin od chwili nieprawidłowego podania, w zależności od miejsca wstrzyknięcia. Objawy toksyczności mogą dotyczyć ośrodkowego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego.

Ośrodkowy układ nerwowy

Objawy toksyczności ze strony ośrodkowego układu nerwowego szybko się nasilają. Początkowo obserwuje się takie objawy jak zaburzenia widzenia i słuchu, drętwienie

wokół ust, zawroty głowy, mrowienia i parestezje. Następnie występują zaburzenia mowy oraz sztywność i skurcze mięśni, które mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawów tych nie należy błędnie oceniać jako zachowania neurotyczne. Do kolejnych objawów należą utrata przytomności i drgawki typu *grand mal*, które trwają od kilku sekund do kilku minut. Podczas drgawek szybko dochodzi do hipoksji i hiperkapnii ze względu na zwiększoną aktywność mięśniową oraz zaburzenia oddychania. W ciężkich przypadkach może dojść nawet do zatrzymania oddechu. Kwasica metaboliczna i oddechowa nasila działanie toksyczne i zwiększa ilość objawów uszkodzenia powodowanych przez leki miejscowo znieczulające. Objawy ustępują po redystrybucji leku z ośrodkowego układu nerwowego oraz w wyniku jego metabolizmu i wydalania. Powrót do stanu sprzed podania leku następuje szybko, jeśli nie zostały podane bardzo duże dawki leku.

Układ sercowo-naczyniowy

Objawy toksyczności dotyczące układu sercowo-naczyniowego mają cięższy przebieg. Duże układowe stężenia leków znieczulających miejscowo mogą prowadzić do nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego, bradykardii, zaburzeń rytmu oraz nawet zatrzymania czynności serca. U badanych ochotników, dożylny wlew ropiwakainy powodował wystąpienie objawów zaburzenia przewodnictwa i kurczliwości mięśnia serca. Wystąpienie objawów toksyczności dotyczących układu sercowo-naczyniowego jest zwykle poprzedzone wystąpieniem objawów toksyczności dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, jeśli pacjent nie otrzymuje leków znieczulających ogólnie lub dużych dawek leków uspokajających, np. benzodiazepin lub barbituranów.

Postępowanie w przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności

Dostępne musi być wyposażenie i leki konieczne do monitorowania i resuscytacji pacjenta. W przypadku wystąpienia ostrych objawów toksyczności, należy natychmiast przerwać podawanie leku miejscowo znieczulającego.

W przypadku drgawek konieczne jest specyficzne leczenie. Celem tego leczenia jest:

- zapewnienie prawidłowego utlenowania krwi,
- przerwanie napadu drgawek,
- utrzymanie prawidłowej czynności układu krążenia.

Należy podać tlen i zastosować metody oddechu wspomaganego (w razie konieczności - maska lub intubacja). Jeżeli drgawki nie ustąpią samoistnie w okresie 15 do 20 sekund, należy podać dożylnie lek przeciwdrgawkowy. Szybko działającym lekiem przeciwdrgawkowym jest tiopental w dawce 100 do 150 mg podany dożylnie. Można również zastosować dożylnie diazepam w dawce 0,1 mg/kg mc. Działanie tego leku występuje później. Szybko i skutecznie działa także suksametonium, ale po jego zastosowaniu pacjenta należy intubować dotchawiczo i zastosować oddychanie kontrolowane.

W przypadku objawów zapaści sercowo-naczyniowej (nagle obniżenie ciśnienia, bradykardia), należy podać dożylnie efedrynę w dawce 5 do 10 mg lub więcej, a w razie konieczności dawkę powtórzyć po 2 - 3 minutach.

W przypadku zatrzymania krążenia, należy natychmiast wdrożyć pełne postępowanie resuscytacyjne uwzględniające optymalne utlenowanie krwi i wentylację oraz podtrzymanie czynności serca, a także przeciwdziałanie kwasicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki miejscowo znieczulające; amidy; ropiwakaina;
kod ATC: N01B B09

Ropiwakaina jest długo działającym, miejscowo znieczulającym lekiem z grupy amidów, uzyskiwanym w postaci czystego enancjomeru.

Ropiwakaina działa znieczulająco i przeciwbólowo. Duże dawki leku powodują znieczulenie chirurgiczne, natomiast małe - blokadę czuciową (analgezję) z ograniczoną blokadą ruchową.

Ropiwakaina powoduje odwracalne zmniejszenie przepuszczalności błony komórkowej neuronu dla jonów sodowych. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia szybkości depolaryzacji oraz zwiększenia progu pobudliwości, co powoduje miejscową blokadę przewodnictwa impulsów nerwowych.

Najbardziej charakterystyczną cechą ropiwakainy jest długi czas działania. Wystąpienie oraz czas skutecznego działania leku miejscowo znieczulającego są zależne od miejsca podania. Jednoczesne podanie leku kurczącego naczynia (np. adrenaliny) nie wpływa na te parametry.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie ropiwakainy w osoczu zależy od dawki, drogi podania i unaczynienia w miejscu podania. Farmakokinetyka ropiwakainy jest liniowa, a maksymalne stężenie leku w osoczu jest proporcjonalne do wielkości dawki.

Ropiwakaina całkowicie, dwufazowo wchłania się z przestrzeni zewnątrzoponowej, a okresy półtrwania w obu fazach wynoszą około 14 min i 4 godz. Powolne wchłanianie jest czynnikiem zmniejszającym szybkość wydalania ropiwakainy, co wyjaśnia, dlaczego rzeczywisty okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy po podaniu zewnątrzoponowym niż po podaniu dożylnym.

Całkowity klirens osoczowy ropiwakainy wynosi około 440 ml/min, klirens nerkowy 1 ml/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 47 l, a końcowy okres półtrwania 1,8 godz. Średni współczynnik ekstrakcji wątrobowej (tj. zdolność wątroby do wychwytywania i biotransformacji leku) ropiwakainy wynosi 0,4. Ropiwakaina wiąże się głównie z kwaśną alfa₁-glikoproteiną, frakcja nie związana stanowi około 6%. Podczas stałego wlewu zewnątrzoponowego obserwuje się zwiększenie całkowitego stężenia w surowicy, co wiąże się z pooperacyjnym zwiększeniem stężenia kwaśnej alfa₁-glikoproteiny.

Wahania stężenia niezwiązanej, tzn. farmakologicznie czynnej frakcji leku są o wiele mniejsze niż wahania całkowitego stężenia leku we krwi.

Ropiwakaina łatwo przenika przez łożysko i szybko osiąga stan równowagi frakcji niezwiązanej. Stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, co powoduje również mniejsze całkowite stężenie we krwi płodu.

Ropiwakaina jest w dużym stopniu metabolizowana, głównie na drodze hydroksylacji pierścieni aromatycznych. Po podaniu dożylnym, 86% podanej dawki ulega wydalaniu przez nerki, z czego jedynie 1% przypada na niezmienioną postać leku. Głównym metabolitem jest 3-hydroksyropiwakaina, której 37% jest wydalane przez nerki, głównie w postaci sprzężonej. Około 1 do 3% metabolitów wydalanych w moczu przypada na 4-hydroksy-ropiwakainę, oraz metabolity N-dealkilowane i 4-hydroksydealkilowane. Stężenia sprzężonej i niesprzężonej 3-hydroksyropiwakainy we krwi są na granicy wykrywalności. Metabolity 3-hydroksy i 4-hydroksyropiwakaina mają mniejszą

Charakterystyka Produktu Leczniczego

aktywność miejscowo znieczulającą niż ropiwakaina.

Nie ma dowodów na występowanie *in vivo* procesu racemizacji ropiwakainy.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nie stwierdzono, aby preparat Naropin miał właściwości mutagenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, sodu wodorotlenek lub kwas solny, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu Naropin nie należy rozcieńczać ani mieszać z innymi roztworami.

Alkalizacja może prowadzić do wytrącenia leku, ponieważ rozpuszczalność ropiwakainy zmniejsza się, jeśli pH jest większe niż 6,0 (pH > 6).

6.3. Okres ważności

Ampułki polipropylenowe - 3 lata; worki polipropylenowe – 2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, nie zamrażać.

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, podanego na opakowaniu.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Naropin, 2 mg/ml

- 5 ampulek polipropylenowych po 10 ml, pakowanych w blistry PP/papier, w tekturowym pudełku;
- 5 worków polipropylenowych po 100 ml, w tekturowym pudełku.

Naropin, 7,5 mg/ml

- 5 ampulek polipropylenowych po 20 ml, pakowanych w blistry PP/papier, w tekturowym pudełku.

Naropin, 10 mg/ml

- 5 ampulek polipropylenowych po 10 ml, pakowanych w blistry PP/papier, w tekturowym pudełku;
- 5 ampulek polipropylenowych po 20 ml, pakowanych w blistry PP/papier, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania
i usuwania jego pozostałości**

Produkt jest wolny od środków konserwujących i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie wolno używać roztworu pozostałego w otwartym opakowaniu.

Nie wolno poddawać ponownemu wyjałowieniu nienaruszonych opakowań.

Opakowanie blistrowe zawiera jałową ampulkę, która może być wykorzystana, jeśli konieczne jest zachowanie pełnej jałowości przy wykonywaniu znieczulenia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

AstraZeneca AB

S-151 85 Sodertalje

Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Naropin 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji – pozwolenie MZ nr 8497.

Naropin 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań – pozwolenie MZ nr 8498.

Naropin 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań – pozwolenie MZ nr 8499.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Naropin 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji: 29.12.2000 r./02.11.2005 r.

Naropin 7,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: 29.12.2000 r./26.10.2005 r.

Naropin 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań: 29.12.2000 r./26.10.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

„Naropin” jest znakiem towarowym zastrzeżonym dla firm grupy AstraZeneca.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobu Medycznych i Produktów Biobójczych
ZATWIERDZA

dn. 4.12.2006 r.

13(13)

z up. Przewodniczący
WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych
dr n. farm. Elżbieta Wojtasik