

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Naropin 2 mg/ml
Infuzní roztok

Naropin 2 mg/ml
Naropin 7,5 mg/ml
Naropin 10 mg/ml
Injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ropivacaini hydrochloridum 2,0 mg; resp. 7,5 mg; resp. 10,0 mg v 1 ml roztoku.
Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Naropin 2 mg/ml, Naropin 7,5 mg/ml, Naropin 10 mg/ml: injekční roztok.

Naropin 2 mg/ml: infuzní roztok.

Popis přípravků: čirý, bezbarvý roztok.

Sterilní, isotonické vodné roztoky na injekce (infuze) s aktuální aciditou pH = 4,0-6,0. Roztoky neobsahují konzervační látky a jsou určeny pro jednorázové použití.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Anestezie v chirurgii:

epidurální anestezie, včetně porodnictví - při Sectio caesarea (S.c.), blokády velkých nervů, lokální anestezie (infiltrace)

Léčba akutní bolesti:

pooperační nebo porodní bolest, a to formou kontinuální epidurální infuze nebo jako opakovaný bolus, lokální anestezie, intraartikulární injekce, kontinuální periferní nervová blokáda podáním infuze nebo opakované injekce

Léčba akutní bolesti u dětí (peroperační i pooperační):

- kaudální epidurální blokáda u novorozenců, kojenců a dětí do 12 let včetně
- periferní nervová blokáda u dětí od 1-12 let včetně
- kontinuální epidurální infuze u novorozenců, kojenců a dětí do 12 let včetně

4.2. Dávkování a způsob podání

Naropin by měl být při epidurální anestezii používán jen anesteziologem.

Dospělí a děti starší než 12 let:

Následující tabulka uvádí přehled orientačního dávkování u nejčastěji prováděných blokad. O konkrétní dávce rozhoduje fyzický stav pacienta. Obecně zde platí pravidlo, že k navození chirurgické anestezie (epidurální podání) je nutné podat vyšší dávky a koncentrace lokálního anestetika. Pro účely analgezie (epidurální podání pro léčbu akutní bolesti) se doporučují nižší dávky a koncentrace.

Dávkovací tabulka pro Naropin u dospělých pacientů

Způsob podání	Koncentrace [mg/ml]	Objem [ml]	Dávka [mg]	Nástup účinku [min]	Trvání účinku [h]
Chirurgická anestezie					
Lumbální epidurální (chirurgie)	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Lumbální epidurální (pro Sectio caesarea)	7,5	15-20	113-150	10-20	3-5

Thorakální epidurální (pro pooperační analgezií)	7,5	5-15	38-113	10-20	-*
Blokáda velkých nervů (např. brachiálního plexu)	7,5	10-40	75-300	10-25	6-10
Lokální anestezie (blokáda periferních nervů, infiltrační anestezie)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
Léčba akutní bolesti					
Lumbální epidurální (např. léčba porodní bolesti) bolus jednorázově bolus opakovaně	2,0 2,0	10-20 10-15 (minimální interval je 30 min.)	20-40 20-30	10-15	0,5-1,5
Lumbální epidurální kontinuální infuze Porodní bolest Pooperační léčba bolesti	2,0 2,0	6-10 ml/h 6-14 ml/h	12-20mg/h 12-28mg/h	-* -*	-* -*
Thorakální epidurální kontinuální infuze (pooperační léčba bolesti)	2,0	6-14 ml/h	12-28mg/h	-*	-*
Lokální anestezie (blokáda malých nervů a infiltrace)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
Intraartikulární injekce (např. po artroskopii kolena)	7,5	20	150 ¹⁾	-*	2-6
Periferní nervová blokáda (např. blokáda n. femoralis nebo plexus brachialis interskalenickým přístupem podáním kontinuální infuze nebo opakované injekce pro tlumení akutní, zejména pooperační bolesti)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	-*	-*

* - není relevantní

¹⁾ - pokud je ropivakain používán i jinou technikou u téhož pacienta, neměla by celková dávka překročit 225 mg

Dávky uvedené v tabulce by měly být považovány za dostatečné pro dosažení účinné blokády u průměrného dospělého člověka. Existují individuální rozdíly v nástupu i trvání účinku ropivakainu.

Pro prevenci náhodné intravaskulární aplikace se doporučuje pečlivě aspirovat. Pokud je třeba podat vysoké dávky, např. při epidurálním bloku, je vhodné nejprve podat testovací dávku 3-5 ml 2% lidokainu s adrenalinem. Intravaskulární aplikace se projeví dočasným vzestupem tepové frekvence, náhodná intratékální aplikace se projeví symptomy odpovídajícími navození subarachnoidálního bloku. Aspirace by měla být opakována před vlastní aplikací a v průběhu podávání hlavní dávky. Tato by měla být podána pomalu nebo intermitentně rychlostí 25-50 mg/min. Vždy sledujeme vitální funkce pacienta a udržujeme s ním verbální kontakt. Pokud dojde k toxickým projevům, je třeba okamžitě injekci přerušit.

Při epidurálních blocích v chirurgii byly použity a dobře tolerovány jednotlivé dávky ropivakainu do 250 mg.

Při podávání vysokých dávek formou kontinuální infuze nebo intermitentní injekce existuje vždy určité riziko projevů celkové toxicity nebo lokální neurotoxicity. Dobře tolerovaná kumulativní denní dávka u dospělého člověka je 800 mg ropivakainu a rychlost epidurální infuze v pooperačním stádiu až 28 mg/h po dobu 72 hodin.

Pro léčbu pooperační bolesti lze doporučit následující postup: epidurální blok navodíme podáním Naropin 7,5 mg/ml cestou epidurálního katetru. Analgezií dále udržujeme zavedením infuze Naropin 2 mg/ml. Klinické studie prokázaly, že rychlost infuze 6-14 ml/h (12-28 mg) poskytuje dostatečnou

analgezií s minimální stabilizovanou motorickou blokadou u většiny případů střední až intenzivní pooperační bolesti. Tímto postupem lze významně snížit spotřebu opioidů.

V klinických studiích byla hodnocena epidurální infuze Naropin 2 mg/ml samotného nebo v kombinaci s fentanylem 1-4 µg/ml pro léčbu pooperační bolesti po dobu až 72 hodin. Po podání samotného Naropin 2 mg/ml (6-14 ml/h) byla analgezie u většiny sledovaných pacientů dostatečně účinná. Kombinace s fentanylem poskytovala zlepšenou úroveň analgezie, avšak analgezie byla doprovázena nežádoucími účinky opioidů.

Koncentrace přípravku vyšší než 7,5 mg/ml nejsou klinicky ověřeny pro Sectio caesarea.

Při použití dlouhodobé blokády periferních nervů, ať již cestou kontinuální infuze nebo přerušované injekce, je vždy nutné mít na paměti riziko možného dosažení toxických plazmatických koncentrací či lokálního nervového poškození. V klinických studiích, které byly provedeny, bylo dosaženo blokády nervus femoralis podáním 300 mg Naropin 7,5 mg/ml, resp. 225 mg Naropin 7,5 mg/ml při blokadě brachiálního plexu před chirurgickým výkonem. Analgezie byla dále udržována použitím Naropin 2 mg/ml. Rychlost infuze nebo přerušované injekce 10-20 mg za hodinu po dobu 48 hodin vyvolala účinnou analgezií. Tento léčebný postup byl dobře tolerován.

Novorozenci, kojenci a děti od 1-12 let:

Dávkovací tabulka pro novorozence, kojence a děti od 1-12 let

Způsob podání	Koncentrace [mg/ml]	Objem [ml/kg]	Dávka [mg/kg]
Léčba akutní bolesti (per- a pooperační)			
Kaudální epidurální (blok až do výše Th ₁₂ u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 25 kg)	2,0	1	2
Periferní nervová blokáda u dětí od 1-12 let (např. blokáda nervus ilioinguinalis)	5,0	0,6	3
Kontinuální epidurální infuze u novorozenců, kojenců a dětí s tělesnou hmotností do 25 kg			
0 - 6 měsíců			
bolusová dávka ¹	2,0	0,5-1	1-2
infuze až po dobu 72 hodin	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6 – 12 měsíců			
bolusová dávka ¹	2,0	0,5-1	1-2
infuze až po dobu 72 hodin	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1-12 let včetně			
bolusová dávka ²	2,0	1	2
infuze až po dobu 72 hodin	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

¹ Dávky při spodním okraji dávkového rozmezí se doporučují pro thorakální epidurální blokádu, dávky při horním okraji dávkového rozmezí pro lumbální nebo kaudální epidurální blokádu.

² Doporučeno pro lumbální epidurální blokádu. Bolusová dávka pro analgezií thorakálním epidurálním přístupem by měla být snížena.

Dávkování uvedené v tabulce je třeba považovat za bezpečné pro použití v pediatrii. Existují však individuální rozdíly. Dětem s vyšší tělesnou hmotností je nezbytně nutné celkovou dávku redukovat. Snížení dávky by mělo být založeno na znalosti ideální tělesné hmotnosti. Objem anestetika pro jednorázovou kaudální epidurální blokádu a objem bolusové dávky pro epidurální podání by neměl překročit 25 ml. Při aplikaci většího celkového objemu ropivakainu kaudálním epidurálním přístupem může dojít k vzestupu bloku nad úroveň Th₁₂. Z bezpečnostních důvodů je proto nutné podávat celkovou dávku pomalu a frakcionovaně. Faktory, které ovlivňují specifické postupy nervové blokády a jejich důsledky pro pacienty, jsou popsány v učebnicích regionální anestezie.

Pro prevenci náhodné intravaskulární aplikace se doporučuje pečlivě aspirovat před podáním injekce i při něm. V průběhu aplikace injekce je třeba pečlivě sledovat vitální funkce pacienta. Pokud se objeví příznaky toxicity, aplikaci je nutné ihned přerušit.

Jednorázová kaudální epidurální injekce přípravku Naropin 2 mg/ml (dávka 2 mg/kg a aplikovaný objem 1 ml/kg) vyvolá přiměřenou pooperační analgezií až do výše Th₁₂ u většiny pacientů. Bezpečně

byly použity dávky až 3 mg/kg. Objem podávané kaudální epidurální injekce lze upravit za účelem dosažení odlišného rozsahu senzoričké blokády podle doporučení standardních učebnic.

Jednorázová blokáda n. ilioinguinalis přípravkem Naropin 5 mg/ml (dávka 3 mg/kg a aplikovaný objem 0,6 ml/kg) vyvolá účinnou analgezii.

Bez ohledu na způsob aplikace se doporučuje podávat vypočtenou dávku lokálního anestetika frakcionovaně.

Koncentrace přípravku Naropin vyšší než 5 mg/ml nebyly u dětí do 12 let klinicky hodnoceny. Ropivakain nebyl klinicky hodnocen u předčasně narozených dětí.

4.3 Kontraindikace

Podání přípravku Naropin je kontraindikováno u pacientů s anamnézou přecitlivělosti na lokální anestetika amidového typu a látky strukturně podobné.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Postupy regionální anestezie by měly být vždy prováděny na pracovišti přiměřeně vybaveném personálně i materiálně. Okamžitě dostupná musí být léčiva, přístroje a pomůcky nutné pro neodkladnou resuscitaci a monitorování pacienta. Stejně tak musí být zajištěn přístup do cévního řečiště ještě před zahájením anestezie zvláště tam, kde plánujeme zavedení rozsáhlejšího bloku. Ošetřující personál by měl být obeznámen s postupy diagnostiky a léčby projevů nežádoucích účinků, systémové toxicity a jiných komplikací.

Některé postupy lokální anestezie, např. aplikace v oblasti hlavy a krku, jsou spojeny s vyšším rizikem závažných nežádoucích účinků, bez ohledu na použité lokální anestetikum.

Starci, pacienti s poruchami atrioventrikulárního vedení, nemocní s poškozením jater nebo ledvin vyžadují speciální pozornost. Pro snížení rizika potenciálně závažných nežádoucích účinků, je třeba nemocné na výkon v předoperačním období připravit a současně upravit dávkování v průběhu chirurgické intervence.

Pacienti, kterým jsou podávána antiarytmika třídy III (např. amiodaron), by měli být pečlivě sledováni, popřípadě monitorováno EKG, neboť kardiální účinky obou léčiv mohou být aditivní.

Při použití přípravku Naropin k epidurální anestezii či periferní nervové blokáde byly hlášeny případy srdeční zástavy, zvláště po náhodné intravaskulární aplikaci přípravku u starších pacientů a u pacientů s poruchou srdce. Resuscitace byla v některých případech obtížná. Pokud dojde k zástavě srdce, může úspěšná resuscitace trvat déle než je obvyklé v této situaci.

Naropin by měl být podáván obezřetně u pacientů s insuficiencí jater, protože účinná látka je metabolizována v játrech. Protože je degradace farmaka při jaterní nedostatečnosti zpomalena, je třeba, aby opakované dávky byly menší než u zdravých jedinců. U pacientů s insuficiencí ledvin není obvykle nutné jednotlivou dávku modifikovat. Stejně je tomu při krátkodobé léčbě. Acidóza a snížená plazmatická koncentrace proteinů, často diagnostikovaná u pacientů s chronickým selháním ledvin, může zvyšovat riziko projevů systémové toxicity.

Epidurální anestezie může vyvolat hypotenzi a bradykardii. Riziko těchto projevů může být sníženo např. doplněním intravaskulárního objemu před operací. Hypotenze vzniklá v průběhu výkonu musí být léčena rychle a adekvátně.

Novorozenci vyžadují zvýšenou pozornost s ohledem na nezralost některých orgánových soustav a funkcí. Tato okolnost je zvláště důležitá v průběhu podávání kontinuální epidurální infuze.

Pokud je Naropin podáván jako intraartikulární injekce, je třeba postupovat opatrně tam, kde je možno předpokládat značné poškození tkání kloubu úrazem nebo chirurgickým výkonem. V těchto případech lze předpokládat zrychlenou absorpci léčiva a z toho resultující vyšší plazmatické koncentrace.

4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce

Naropin by měl být podáván obezřetně u pacientů užívajících jiná lokální anestetika nebo látky strukturně podobné lokálním anestetikům amidového typu, např. některá antiarytmika (lidokain, mexiletin) protože jejich systémové účinky se sčítají a mohou vyústit v toxické projevy. Ačkoliv nebyly provedeny specifické interakční studie s ropivakainem a antiarytmiky třídy III (např. amiodaron), doporučuje se zvýšená opatrnost (viz 4.4).

Při současném podání fluvoxaminu, účinného inhibitoru enzymového systému cytochromu P₄₅₀1A₂, dochází u zdravých dobrovolníků k snížení celkové plazmatické clearance ropivakainu o 70 %. Dlouhodobé podávání ropivakainu pacientům léčeným fluvoxaminem se proto nedoporučuje.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici klinické studie sledující vliv podání ropivakainu na vývoj plodu u člověka. Z tohoto důvodu lze považovat ropivakain v těhotenství za relativně kontraindikovaný. Použití

ropivakainu pro porodnickou anestezii nebo analgezii je však dobře dokumentováno a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Nebyla sledována exkrece ropivakainu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Na základě koncentračních poměrů mezi mateřským mlékem a plazmou u laboratorních potkanů a za předpokladu, že koncentrační poměry jsou stejné i u člověka, lze odhadovat, že denní dávka pro kojence představuje asi 4 % dávky podané matce. To je podstatně méně než dávka, které je plod vystaven v děloze v průběhu porodu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V závislosti na dávce mohou mít lokální anestetika velmi mírný vliv na duševní funkce a koordinaci pohybů a mohou dočasně zhoršit schopnost pohybu a pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně

Profil nežádoucích účinků přípravku Naropin je podobný jako u ostatních dlouhodobě působících lokálních anestetik amidového typu.

Podobně jako u jiných lokálních anestetik zahrnují hlášené nežádoucí účinky po aplikaci přípravku Naropin i fyziologické projevy nervové blokády, např. hypotenzi, bradykardii a retenci moči po epidurální a intratekální aplikaci. Dalšími projevy mohou být přímé efekty způsobené punkcí (např. spinální hematoma, postpunkční bolest hlavy), nebo nepřímé efekty zavlečením mikroorganismů (např. meningitida a epidurální absces).

Přehledná tabulka uvádí jak nežádoucí účinky léčiva samotného, tak i související fyziologické projevy nervové blokády.

Podíl pacientů, u kterých lze předpokládat výskyt nežádoucích účinků, kolísá podle způsobu podání přípravku. Systémové nežádoucí účinky se obvykle objevují při náhodné intravaskulární aplikaci, předávkování nebo rychlé absorpci léčivé látky.

Dále je uveden přehled nežádoucích účinků přípravku (celkové údaje pro všechny typy blokad)

Velmi časté (>1/10): cévní poruchy – hypotenze***, gastrointestinální poruchy – nauzea

Časté (>1/100<1/10): poruchy nervového systému – parestézie, závratě, bolest hlavy*, srdeční poruchy – bradykardie*, tachykardie, cévní poruchy – hypertenze, gastrointestinální poruchy – zvracení*†, poruchy ledvin a močových cest – retence moči*, celkové poruchy a lokální reakce po podání – zvýšená teplota, třes, bolest zad

Méně časté (>1/1000<1/100): psychiatrické poruchy – úzkost, poruchy nervového systému – symptomy CNS toxicity (křeče, křeče typu Grand mal, záchvaty, necitlivost okolo úst, necitlivost jazyka, hyperakúze, zvonění v uších, poruchy vidění, dysartrie, svalové záškuby, třesavka)**; hypoestézie*, srdeční poruchy – synkopa*, respirační, hrudní a mediastinální poruchy – dyspnoe*, celkové poruchy a lokální reakce po podání – hypotermie*

Vzácné (>1/10000<1/1000): srdeční poruchy – srdeční zástava, srdeční arytmie, celkové poruchy a lokální reakce po podání – alergické reakce (anafylaktické reakce, angioneurotický edém, kopřivka)

* Tyto reakce jsou častější po spinální anestézii

** Tyto symptomy se obvykle objevují po náhodné intravaskulární aplikaci, předávkování nebo rychlé absorpci léčivé látky (viz 4.9)

*** Hypotenze je méně častá u dětí (>1/100<1/10)

† Zvracení je častější u dětí (>1/10)

Skupinové nežádoucí účinky

Zde jsou uvedeny nežádoucí účinky, které souvisejí s použitou technikou aplikace a nikoliv s použitým anestetikem.

Neurologické komplikace

Neuropatie a dysfunkce míchy (např. syndrom přední spinální artérie, zánět pavučnice, syndrom cauda equina) byly hlášeny ve spojitosti se spinální i epidurální anestézií.

Totální spinální blokáda

K totální spinální blokádě může dojít v případě, že dávka k epidurální anestézii je náhodně podána subdurálně nebo je podána vysoká dávka subdurálně.plazm

4.9 Předávkování

Náhodná intravaskulární aplikace léčiva může vyvolat okamžitou toxickou reakci. Tam, kde nastalo předávkování mimo cévní systém, mohou se projevy intoxikace objevit opožděně. Intoxikace se projevuje ovlivněním centrálního nervového systému a/nebo systému kardiovaskulárního.

Pokud probíhá aplikace ropivakainu při celkové anestézii, může být obtížné rozlišit časné příznaky toxicity lokálního anestetika.

Projevy toxicity ropivakainu na centrální nervový systém jsou různě závažné. Zprvu jde o poruchy vidění a slyšení, sníženou periorální citlivost, závratě, pocit opojení a parestézie. V některých případech pacient udává zvonění v uších. Závažnější symptomy, které předcházejí nástupu generalizovaných křečí, zahrnují dysartrii, svalovou ztuhlost a svalové záškuby. Tyto známky nesmí být nikdy přehlédnuty. Obvykle následuje závažná porucha vědomí se záchvatem tonicko-klonických křečí trvajících několik sekund až minut. V průběhu křečí se rychle vyvíjí hypoxie a hyperkapnie jako výsledek zvýšené svalové aktivity a zhoršené plicní ventilace. V těžkých případech se objevuje apnoe. Rozvíjí se metabolická a respirační acidóza, která zvyšuje toxický účinek lokálního anestetika. Jsou-li projevy intoxikace včas a řádně léčeny, obnovují se vitální funkce velmi rychle díky rychlé redistribuci a metabolismu a rychlému vyloučení látky z organismu.

Kardiovaskulární projevy toxicity jsou také velmi závažné. Důsledkem vysokých systémových koncentrací lokálního anestetika je bradykardie, arytmie a někdy i srdeční zástava. Intravenózní aplikace ropivakainu u dobrovolníků měla za následek zhoršení vedení a stažlivosti myokardu. Centrální projevy toxicity obvykle předcházejí projevům kardiovaskulárním. Výjimku tvoří nemocní v celkové anestezii nebo pacienti tlumení barbituráty nebo benzodiazepiny.

Časné známky toxicity lokálního anestetika u nejmenších dětí mohou být obtížně rozpoznatelné díky neschopnosti tyto projevy verbálně komunikovat s lékařem či zdravotní sestrou (viz 4.4).

Léčba předávkování

V případě toxických projevů je nutné okamžitě přerušit aplikaci lokálního anestetika. Základem léčby intoxikace lokálními anestetiky je udržování dostatečné saturace hemoglobinu kyslíkem racionální oxygenoterapií třeba pomocí umělé plicní ventilace. Nastanou-li křeče, které trvají déle než 20 sekund, je na místě nitrožilní aplikace léků s antikonvulzivním účinkem (thiopental, benzodiazepiny [nejlépe midazolam]). Později, jakmile nastane útlum vědomí, přicházejí v úvahu periferní svalová relaxancia (suxametonium, nebo některé rychle účinkující nedepolarizační kurarimimetikum) s následnou endotracheální intubací. Při projevech selhávání kardiovaskulárního systému je indikováno podání vasopresorických látek a β -sympatomimetik dle aktuální symptomatologie.

Při selhání oběhu zahajujeme kardiopulmonální resuscitaci. Při srdeční zástavě může úspěšná resuscitace trvat déle než je obvyklé v této situaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lokální anestetikum amidového typu

ATC klasifikace: N01B B09

Ropivakain je prvním lokálním anestetikem amidového typu, které bylo vyvinuto jako čistý optický isomer. Má jak analgetický, tak anestetický účinek. Ve vysokých dávkách vyvolává chirurgickou anestezii, v nižších dávkách vyvolává senzickou blokádu (analgezií) s omezenou a stabilizovanou blokádu motorickou. Délka a intenzita blokády vyvolané ropivakainem není ovlivněna přísadou adrenalinu.

Ropivakain způsobuje reverzibilní blokádu šíření vzruchů nervovým vláknem tím, že brání průniku sodíkových iontů přes membránu nervového vlákna. Podobný účinek vykazují lokální anestetika i na jiných excitabilních membránách, např. v mozku a myokardu. Pokud je rychle dosaženo vysokých plazmatických koncentrací, objevují se známky toxicity. V podmínkách in vivo ve studiích na zvířatech byla prokázána velmi dobrá tolerance ropivakainu s ohledem na kardiovaskulární systém. Přímé účinky léčiva na srdce zahrnují negativně dromotropní a negativně inotropní účinek a eventuálně vznik arytmií a srdeční zástavu. Účinek vysokých intravenózních dávek ropivakainu na srdce je podobný. Resuscitační opatření u psů předávkovaných ropivakainem byla velmi účinná. Srovnatelné výsledky byly získány i v podmínkách in vitro na izolovaném srdci.

Tolerance ropivakainu po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků byla dobrá. Klinické zkušenosti s léčivem ukazují na velmi dobrý bezpečnostní profil ropivakainu. Nepřímé kardiovaskulární účinky (hypotenze a bradykardie) se mohou objevit při epidurálním bloku, závisí na rozsahu současné blokády sympatiku a jsou méně časté u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ropivakain je čistým S-(-)- enantiomerem. Ropivakain má hodnotu disociační konstanty (pK_a) 8,1 a hodnotu rozdělovacího koeficientu (D) = 141; 25°C n-oktanol/fosfátový pufr pH 7,4. Plazmatické koncentrace ropivakainu jsou ovlivněny především podanou dávkou, aplikační cestou a vaskularizací

místa aplikace. Plazmatická koncentrace ropivakainu závisí na podané dávce, t.j. farmakokinetika ropivakainu je lineární.

Ropivakain vykazuje úplnou absorpci bifázického charakteru z epidurálního prostoru s poločasem absorpce (k_0) 14 min., resp. 4 h. Druhá fáze absorpce je limitujícím faktorem pro eliminaci ropivakainu. Proto je zdánlivý eliminační poločas ropivakainu po epidurální aplikaci delší než po intravenózním podání. Ropivakain vykazuje bifázickou absorpci z kaudálního epidurálního prostoru také u dětí.

Ropivakain má hodnotu celkové plazmatické clearance (Cl_p) 0,44 l/min; clearance volné plazmatické frakce (Cl_p volná) 8 l/min; renální clearance (Cl_r) 1 ml/min; distribuční objem v ustáleném stavu ($V_{d\ ss}$) 47 l a eliminační biologický poločas ($t_{1/2}$) 1,8 h. Ropivakain má průměrnou hepatální frakční extrakci (E_H) 0,4. V plazmě se váže z 94 % na plazmatický kyselý- α_1 -glykoprotein, volná frakce tvoří 6 %.

Celkové plazmatické koncentrace ropivakainu se během kontinuální epidurální infuze a během infuze k nervovým pletením či k velkým nervům (např. nerv sedací či stehenní) zvyšují v závislosti na pooperačním zvýšení koncentrace kyselého- α_1 -glykoproteinu. Variabilita koncentrací volné frakce je daleko menší.

Ropivakain velmi snadno přechází přes placentární bariéru a brzy dosahuje rovnovážné koncentrace volné frakce. Stupeň vazby na plazmatické proteiny u plodu je menší, takže celková koncentrace ropivakainu v plazmě plodu je nižší než v plazmě matky.

Ropivakain je intenzivně metabolizován, a to především hydroxylací aromatického jádra. Osmdesát šest procent podané dávky se po i.v. aplikaci vylučuje ledvinami. Z toho pouze 1 % v nezměněné formě. Hlavním metabolitem je 3-hydroxyropivakain, který je z 37 % vylučován ledvinami, především v konjugované formě. 1-3 % metabolitů vylučovaných ledvinami tvoří 4-hydroxyropivakain, N-dealkylovaný a 4-hydroxydealkylovaný metabolit. Konjugovaný a nekonjugovaný 3-hydroxyropivakain je detekovatelný pouze v plazmě. 3-hydroxy- a 4-hydroxyropivakain mají nižší lokálně anestetickou aktivitu ve srovnání s ropivakainem.

Nejsou důkazy o tom, že by docházelo k racemizaci ropivakainu in vivo.

Farmakokinetika ropivakainu u dětí

Farmakokinetika ropivakainu byla charakterizována analýzou sumárních farmakokinetických dat získaných v 6 klinických studiích u 192 dětí ve věku 0-12 let. Clearance volného ropivakainu a PPX a distribuční objem volného ropivakainu závisí na tělesné hmotnosti a věku až do období zralosti jaterní funkce. Od této doby závisí především na tělesné hmotnosti. Zralosti je v této souvislosti s volným ropivakainem dosaženo asi ve 3 letech, zralosti ve vztahu k PPX okolo 1 roku a zralosti ve vztahu k distribučnímu objemu volného ropivakainu okolo 2 let věku. Distribuční objem volného PPX závisí pouze na tělesné hmotnosti.

Clearance volného ropivakainu se zvyšuje z hodnoty 2,4 - 3,6 l/h/kg u novorozenců do 1 měsíce až na hodnoty 8-16 l/h/kg u dětí ve věku nad 6 měsíců, které jsou srovnatelné s hodnotami u dospělých. Celková clearance ropivakainu vztážená na kg tělesné hmotnosti se zvyšuje z 0,1-0,15 l/h/kg u novorozenců do jednoho měsíce věku až na hodnoty 0,3-0,6 l/h/kg u dětí ve věku 6 měsíců a více. Distribuční objem volného ropivakainu přepočtený na kg tělesné hmotnosti se zvyšuje z 22-26 l/kg u novorozenců do 1 měsíce na 42-66 l/kg u dětí ve věku 6 měsíců a více. Celkový distribuční objem ropivakainu přepočtený na kg tělesné hmotnosti se zvyšuje z 0,9-1,0 l/kg u novorozenců do 1 měsíce na 1,7-2,6 l/kg u dětí ve věku 6 měsíců a více. Terminální poločas eliminace ropivakainu je delší, 6-5 hodin u novorozenců do 1 měsíce na asi 3 hodiny u starších dětí. Terminální poločas eliminace PPX je také delší, ze srovnatelných hodnot 43-26 hodin klesá na 15 hodin u starších dětí.

Ve věku 6 měsíců, kdy se doporučuje jiná rychlost kontinuální epidurální infuze, dosahuje clearance volného ropivakainu, resp. volného PPX 34 %, resp. 71 % konečných hodnot (hodnot v období zralosti jater). Systémová expozice je vyšší u novorozenců a také u kojenců ve věku mezi 1-6 měsíci ve srovnání se staršími dětmi, což je vázáno na nezralost funkce jater. To je však částečně kompenzováno doporučenou rychlostí infuze, která je poloviční pro děti do 6 měsíců věku.

Simulace s celkovými plazmatickými koncentracemi volného ropivakainu a PPX, založená na farmakokinetických parametrech a jejich variabilitě v populační analýze, ukazuje, že pro jednorázové podání doporučené dávky kaudálním přístupem musí být dávka násobena faktorem 2,7 v nejmladší populaci a faktorem 7,4 v populaci 1-10 let, aby došlo k překročení horního předpovědního limitu pro 90% interval spolehlivosti systémové toxicity. Obdobné srovnatelné faktory pro kontinuální epidurální infuzi jsou 1,8 a 3,8.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Studie na ovlivnění reprodukčních vlastností byly realizovány u laboratorních potkanů a králíků. Nebyl pozorován žádný vliv na plodnost a celkové reprodukční schopnosti u laboratorních potkanů v průběhu dvou generací. V experimentu na zvířatech byla při nejvyšším použitém dávkování ropivakainu pozorována zvýšená úmrtnost mládat do tří dnů po narození. Toto pozorování je pravděpodobně projevem toxických účinků léčiva na matku vedoucím ke zhoršení mateřské péče.

Studie na teratogenitu u laboratorních potkanů a králíků neprokázaly žádné nežádoucí účinky ropivakainu na organogenezu v časných fetálních obdobích. Stejně tak nebyl prokázán vliv ropivakainu na pozdní stádia vývoje plodu, průběh vrhu, laktaci, životaschopnost mládat a jejich růst v perinatální i postnatální studii u laboratorních potkanů při aplikaci maximální tolerované dávky.

Další peri- a postnatální studie u laboratorních potkanů, ve které byl ropivakain srovnáván s bupivakainem, prokázala, že toxické projevy u samic laboratorních potkanů byly u bupivakainu pozorovány při nižších dávkách a při nižších plazmatických koncentracích volného léčiva než u ropivakainu.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, roztok hydroxidu sodného 2 mol/l a roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l k úpravě pH 4,0-6,0, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Alkalizace roztoku ropivakainu může vést k precipitaci léčivé látky, která je nerozpustná při pH > 6,0.

6.3 Doba použitelnosti

Ampule: 3 roky

Infuzní vaky: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C; chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Naropin 2 mg/ml, Naropin 7,5 mg/ml, Naropin 10 mg/ml, injekční roztok:

PP ampule (Luer), PP tvarovaná vložka překrytá papírem, krabička.

Velikost balení: 5x10 ml v jednom balení.

Naropin 2 mg/ml, infuzní roztok:

PP vak s pryžovým uzávěrem, PP tvarovaná vložka překrytá papírem, krabička.

Velikost balení: 5x100 ml v jednom balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny roztoky jsou sterilní a jsou určeny pro jednorázové použití. Nespotřebovaný podíl je nutné bezpečně zlikvidovat podle platných předpisů. Roztoky v neporušeném obalu nelze znovu autoklávovat.

Naropin 2 mg/ml na infuze je chemicky a fyzikálně kompatibilní s následujícími léčivy:

Koncentrace ropivakainu: 1-2 mg/ml	
léčivo	koncentrace
fentanyl-citrát	1,0-10,0 µg/ml
sufentanil-citrát	0,4-4,0 µg/ml
pentahydrát morfin-sulfátu	20,0-100,0 µg/ml
klonidin-hydrochlorid	5,0-50,0 µg/ml

Roztoky ropivakainu a přidaného léčiva jsou chemicky a fyzikálně stálé po dobu 30 dnů při teplotě do 30°C. Z mikrobiologického hlediska je nutné roztoky použít ihned po smísení. Pokud uživatel nepoužije směs ropivakainu a přidaného léčiva bezprostředně po smísení, nese za stav roztoků plnou odpovědnost sám.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován podle platných předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Naropin 2 mg/ml (inj.sol.) 01/1145/97-C

Naropin 7,5 mg/ml (inj.sol.) 01/1146/97-C

Naropin 10 mg/ml (inj.sol.) 01/1144/97-C

Naropin 2 mg/ml (inf.sol.) 01/1109/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3.12.1997 /

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.5.2010