



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **7325**

BUENOS AIRES, **02 DIC 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010160-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto NAROPIN POLYAMP / CLORHIDRATO DE ROPIVACAINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2,0 mg/ml; 5,0 mg/ml; 7,5 mg/ml; 10,0 mg/ml, autorizado por el Certificado Nº 45.562.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 187 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7325**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 31 a 84, e información para el paciente de fojas 85 a 99, desglosando de fojas 31 a 48 y 85 a 89, para la Especialidad Medicinal denominada NAROPIN POLYAMP / CLORHIDRATO DE ROPIVACAINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2,0 mg/ml; 5,0 mg/ml; 7,5 mg/ml; 10,0 mg/ml, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.562 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010160-13-2

DISPOSICIÓN N° **7325**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

NAROPIN® Polyamp 2,0 mg/ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/ml y 10 mg/ml
CLORHIDRATO DE ROPIVACAÍNA 2,0 mg/ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/ml y 10 mg/ml.
Solución inyectable.

Industria Sueca

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada ml de **NAROPIN® Polyamp 2,0 mg/ml** contiene: Clorhidrato de ropivacaína 2,0 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio; Agua para inyección; c.s.

Cada ml de **NAROPIN® Polyamp 5,0 mg/ml** contiene: Clorhidrato de ropivacaína 5,0 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio; Agua para inyección; c.s.

Cada ml de **NAROPIN® Polyamp 7,5 mg/ml** contiene: Clorhidrato de ropivacaína 7,5 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio; Agua para inyección; c.s.

Cada ml de **NAROPIN® Polyamp 10,0 mg/ml** contiene: Clorhidrato de ropivacaína 10,0 mg.
Excipientes: Cloruro de sodio; Agua para inyección; c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anestésico local.

Código ATC: N01B B09.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**NAROPIN® Polyamp 2 mg/ml** está indicado para:

- adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad para alivio de dolor agudo:
 - Infusión epidural continua o administración en bolo intermitente para alivio de dolor post-quirúrgico o alivio de dolor de parto
 - bloqueo nervioso regional
 - bloqueo nervioso periférico continuo mediante Infusión continua o inyecciones intermitentes en bolo, por ejemplo: tratamiento del dolor post-quirúrgico
- bebés desde 1 año y niños hasta 12 años de edad para alivio de dolor agudo (peri- y post-quirúrgico):
 - bloqueo periférico único
- neonatos, bebés desde 1 año y niños hasta 12 años de edad (peri- y post-quirúrgico) para bloqueo epidural caudal.
 - infusión epidural continua.

NAROPIN® Polyamp 5 mg/ml está indicado para:

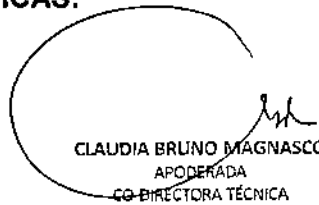
- adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad para anestesia quirúrgica:
 - administración intratecal
- bebés desde 1 año y niños hasta 12 años de edad para alivio de dolor agudo (peri- y post-quirúrgico):
 - bloqueo periférico único

NAROPIN® Polyamp 7,5 mg/ml y NAROPIN® Polyamp 10 mg/ml están indicados para:

- adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad para anestesia quirúrgica:
 - bloqueo epidural para cirugía, incluyendo cesárea
 - bloqueo de nervios principales
 - bloqueo nervioso regional

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**Propiedades farmacodinámicas:***Mecanismo de efecto:*

GEL ID: [PAIN.000-209-975]



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 1 de 18



NAROPIN® contiene ropivacaína, un enantiómero puro, que es un anestésico local de tipo amida. La ropivacaína bloquea de manera reversible la conducción de impulsos nerviosos mediante la inhibición del transporte de iones sódicos a través de la membrana nerviosa. También pueden observarse efectos similares en las membranas excitables en el cerebro y en el miocardio.

La ropivacaína posee efectos anestésicos y analgésicos. Con altas dosis se obtiene anestesia quirúrgica, mientras que con dosis menores se produce un bloqueo sensorial (analgesia) con bloqueo motor limitado y no progresivo. La duración e intensidad de un bloqueo de ropivacaína no mejora mediante el agregado de adrenalina.

Efectos farmacodinámicos:

La ropivacaína produjo un efecto inotrópico negativo más bajo *in vitro* que la levobupivacaína y la bupivacaína.

Los efectos cardiacos medidos *in vivo* en diversos estudios en animales demostraron que la ropivacaína posee una toxicidad cardiaca inferior que la de bupivacaína. Las diferencias son tanto cualitativas como cuantitativas. La ropivacaína produce menor ensanchamiento del complejo QRS que la bupivacaína y las alteraciones se producen a dosis más elevadas de ropivacaína y levobupivacaína que de bupivacaína.

Los efectos cardiovasculares directos de los anestésicos locales incluyen el retraso de la conducción, inotropismo negativo, y finalmente arritmia y paro cardíaco. Los perros a los que se les administró dosis intravenosas hasta el colapso cardiovascular fueron resucitados más fácilmente después de administrarles ropivacaína que después de administrarles levobupivacaína y bupivacaína, a pesar de la concentración plasmática libre más elevada. Esto indica un margen de seguridad más amplio para ropivacaína después de una inyección intravascular accidental o sobredosis.

Ovejas preñadas no demostraron una mayor sensibilidad a los efectos tóxicos sistémicos de ropivacaína que las ovejas no preñadas.

Los voluntarios sanos expuestos a infusiones intravenosas presentaron un potencial menos significativo para la toxicidad del SNC y toxicidad cardiaca después de ropivacaína que después de bupivacaína. Los síntomas del SNC son similares pero se producen a dosis y concentraciones plasmáticas más bajas y tienen una mayor duración para bupivacaína. La ropivacaína produce una menor ensanchamiento del QRS que la bupivacaína.

Los efectos cardiovasculares indirectos (hipotensión, bradicardia) pueden producirse después del bloqueo epidural, dependiendo de la extensión del bloqueo simpático concomitante. Sin embargo, estos efectos son menos pronunciados en niños.

Si grandes cantidades de la droga alcanzan la circulación rápidamente aparecen síntomas del sistema nervioso central y cardiovascular (ver *Sobredosis*).

Propiedades farmacocinéticas:

Ropivacaína posee un centro quiral y está disponible como el enantiómero S-(-) puro. Es altamente soluble en lípidos, el valor pKa de ropivacaína es de 8,1 y el coeficiente de distribución es de 141 (25°C n-octanol/ buffer fosfato con pH 7,4). Todos los metabolitos poseen un efecto anestésico local pero de una potencia considerablemente menor y una duración más corta que la ropivacaína.

Absorción:

La concentración plasmática de ropivacaína depende de la dosis administrada, el tipo de bloqueo y la vascularización en el sitio de la inyección. La ropivacaína muestra una farmacocinética lineal, es decir, las concentraciones plasmáticas máximas son proporcionales a la dosis.

La ropivacaína presenta absorción completa y bifásica del espacio epidural, con vidas medias para las dos fases en el orden de 14 minutos y 4 horas respectivamente. La absorción lenta es el factor limitante del porcentaje en la eliminación de la ropivacaína, lo

que explica por qué la vida media terminal es más prolongada después de la administración epidural que después de la administración intravenosa.

Distribución:

La ropivacaína se une principalmente a la glicoproteína ácida α_1 , con una fracción libre de aproximadamente 6%. Después de administración intravenosa, el volumen de distribución en el estado estacionario es de 47 litros. Se ha observado un aumento en la concentración plasmática total de ropivacaína y PPX durante la infusión epidural continua, relacionada al aumento postoperatorio de la glucoproteína ácida α_1 . El aumento en la ropivacaína libre, farmacológicamente activa, ha sido considerablemente menor al aumento en la ropivacaína total en plasma. El promedio de la concentración de PPX no unida es aproximadamente 7-9 veces mayor que la concentración promedio de ropivacaína no unida después de la infusión epidural continua de hasta 72 horas.

Ropivacaína atraviesa fácilmente la placenta con equilibrio entre la madre y el feto con respecto a la ropivacaína no unida. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que resulta en concentraciones plasmáticas totales menores en el feto que en la madre.

Metabolismo:

Ropivacaína se metaboliza principalmente en el hígado por hidroxilación aromática a 3-hidroxi-ropivacaína (mediada por CYP1A2) y N-desalquilación a PPX (catalizada por CYP3A4). PPX es un metabolito activo. El umbral para concentraciones plasmáticas no unidas tóxicas para el SNC de PPX en ratas es alrededor de doce veces superior que el de la ropivacaína no unida. PPX es un metabolito de menor importancia tras una dosis única, pero un metabolito mayor tras infusión epidural continua.

Eliminación:

Los metabolitos se excretan por la orina. Solamente alrededor del 1% de una dosis única de ropivacaína se excreta como ropivacaína inalterada. Ropivacaína tienen un clearance plasmático total medio en el orden de 440 ml/minuto, un clearance de ropivacaína no unida de 8 l/minuto, y un clearance renal de 1 ml/minuto. La vida media terminal es de 1,8 horas tras la administración intravenosa y la relación de extracción hepática intermedia, es aproximadamente 0,4.

La función renal deteriorada tiene poco o ningún efecto sobre la farmacocinética de ropivacaína. El clearance renal de PPX presenta una conexión significativa con el clearance de creatinina. La falta de correlación entre la exposición total y la no unida, expresada como AUC, y clearance de creatinina, indica que el clearance total de PPX incluye la eliminación no renal agregado a la excreción renal. Algunos pacientes con función renal deteriorada pueden presentar una exposición aumentada a PPX como resultado de clearance bajo no renal. Como la toxicidad en el SNC es inferior para PPX comparado con ropivacaína, las consecuencias clínicas de esto son consideradas como insignificantes en tratamientos a corto plazo.

Población pediátrica:

La farmacocinética de ropivacaína ha sido estudiada a través de un análisis de un grupo poblacional de seis estudios que comprendían una población de 192 niños, entre los 0 y los 12 años de edad.

Durante los primeros años de vida, la ropivacaína no unida y el clearance de PPX dependen del peso corporal y la edad. El efecto de la edad se interpreta como una función de la maduración de la función hepática y el clearance normalizado por peso corporal alcanza un máximo alrededor de los 1-3 años de edad. El clearance de ropivacaína no unida aumenta desde 2,4 l/h/kg en neonatos y 3,6 l/h/kg al mes respectivamente a alrededor de 8-16 l/h/kg para niños mayores de 6 meses.





De igual manera, el volumen de distribución de ropivacaína no unida, normalizado al peso corporal, aumenta con la edad y alcanza un máximo a la edad de 2 años. El volumen de distribución de ropivacaína no unida aumenta desde 22 l/kg en neonatos y 26 l/kg al mes de edad respectivamente a 42- 66 l/kg en bebés mayores de 6 meses.

La vida media terminal de ropivacaína es mayor, 5-6 horas en neonatos y bebés de un mes comparado con 3 horas en niños mayores.

La vida media terminal de PPX es aún mayor, alrededor de 43 horas en neonatos y 26 horas en bebés de un mes comparado con 15 horas en niños mayores.

Dependiendo de la inmadurez de la función hepática, la exposición sistémica es mayor en neonatos y algo más elevado en bebés de 1-6 meses, comparado con niños mayores. Las recomendaciones de dosificación para infusión epidural continua compensarán esta diferencia en parte (ver tablas con concentraciones simuladas y no unidas observadas).

Medias simulados para Cu_{max} no unida después de bloqueo epidural caudal (dosis única)

Grupo de edad	Dosis (mg/kg)	Cu_{max} (mg/l)
0-1 mes	2	0,058
1-6 meses	2	0,038
6-12 meses	2	0,028
1-10 años	2	0,022

Medias observadas (SD) y medias simuladas para Cu_{ss} no unida después de 72 horas de infusión epidural continua

Grupo de edad	Dosis (mg/kg/h)	n	$Cu_{ss,obs}$ (mg/l)	$Cu_{ss,sim}$ (mg/l)
0-1 mes	0,2	5	0,15 (0,07)	0,068
1-3 meses	0,2	7	0,04 (0,01)	0,030#
3-6 meses	0,2	3	0,02 (0,01)	
6-12 meses	0,4	4	0,03 (0,01)	0,034
1-9 años	0,4	24	0,02 (0,01)*	0,023

1-6 meses, * 59-72 h

Una cantidad de neonatos (n=81) expuestos a ropivacaína a través de la madre durante el parto presentó concentraciones máximas en sangre umbilical al nacimiento, del mismo orden que los bebés tratados con ropivacaína para bloqueo epidural caudal (0,03-0,11 mg/l).

Pa

[Signature]
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Las simulaciones de la suma de la concentración plasmática no unida de ropivacaína y PPX fueron realizadas para evaluar el margen de seguridad de la dosis recomendada. Las simulaciones estiman que un aumento de la dosis recomendada para bloqueo epidural caudal por un factor de 2,7 en el grupo de dosis más joven (0-1 mes) y por un factor de 7,4 en el grupo de dosis de 1-10 años da lugar a una concentración plasmática no unida que puede alcanzar el valor umbral para la toxicidad sistémica (0,34 mg/l) en el 5% de la población (el valor de umbral alcanza el percentilo 95 del intervalo de predicción). Se estima para infusión epidural continua que un aumento de la dosis recomendada en 1,8 veces en el grupo más joven de edad (0-1 mes) y en 3,8 veces el grupo de edad de 1-10 años puede resultar en que el valor umbral para toxicidad sistémica (0,34 mg/l) se alcance en el 5% de la población.

Las simulaciones de bloqueo periférico único en niños entre 1 y 12 años de edad indica que el valor medio de la concentración máxima no unida a 0,8 hora es hasta una décima parte del límite de toxicidad y el 90% superior del intervalo de confianza de la concentración plasmática no unida se acerca a una quinta parte del límite de toxicidad.

En bloqueo periférico continuo (0,6 mg ropivacaína/kg durante 72 horas) después de una inyección única en bolo (3 mg/kg), las simulaciones indican que el valor medio de la concentración máxima no unida alcanzan una sexta parte del límite de toxicidad. El 90% superior del intervalo de confianza de la concentración plasmática máxima no unida se acerca a la cuarta parte del límite de toxicidad.

Datos preclínicos de seguridad:

En base a estudios actuales de farmacología sobre seguridad, toxicidad de dosis única y repetida, toxicidad reproductiva, potencial mutagénico y toxicidad local, no se identificaron riesgos en humanos aparte de los que se pueden esperar en base a la acción farmacodinámica de dosis altas de ropivacaína (por ejemplo, signos sobre el SNC, incluyendo convulsiones, y cardiotoxicidad).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

NAROPIN® debe ser utilizado solamente por médicos con experiencia en anestesia regional o bajo la supervisión de los mismos. El objetivo debe ser la menor dosis posible para una anestesia adecuada.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:

Las dosis que se describen a continuación son pautas, y la posología debe ajustarse de acuerdo con el grado de bloqueo y el estado general del paciente.

Dosis:

La *anestesia quirúrgica* por lo general requiere dosis y concentraciones más altas que la analgesia para el *alivio del dolor agudo*, donde se recomienda generalmente una concentración de 2 mg/ml. Sin embargo, para inyección intra-articular se recomienda una concentración de 7,5 mg/ml.

Tabla 1. Adultos y niños mayores de 12 años de edad

Indicación	Concentración mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Comienzo minutos	Duración horas
ANESTESIA QUIRÚRGICA					
Inyección epidural lumbar para cirugía	7.5 mg/ml 10 mg/ml	15-25 ml 15-20 ml	113-188 mg 150-200 mg	10-20 min 10-20 min	3-5 h 4-6 h



Inyección epidural lumbar para parto por cesárea	7.5 mg/ml	15-20 ml	113-150 mg	10-20 min	3-5 h
Inyección epidural torácica para establecer el bloqueo para el alivio del dolor postoperatorio	7.5 mg/ml	5-15 ml Dependiend o del nivel de inyección	38-113 mg	10-20 min	--
Administración intratecal para cirugía	5 mg/ml	3-4 ml	15-20 mg	1 -5 min	2-6 h
Bloqueo del plexo braquial	7.5 mg/ml	10-40 ml	75-300 mg ¹⁾	10-25 min	6-10 h
Bloqueo de nervios pequeños o medios e infiltración	7.5 mg/ml	1-30 ml	7,5-225 mg	1-15 min	2-6 h
ALIVIO DEL DOLOR AGUDO					
<i>Administración epidural lumbar</i>					
Bolo	2 mg/ml	10-20 ml	20-40 mg	10-15 min	0,5-1,5 h
Inyecciones intermitentes (dosis altas) en por ejemplo parto vaginal	2 mg/ml	10-15 ml a intervalos de por lo menos 30 minutos	20-30 mg	-	-
Infusión continua por ejemplo, para el alivio del dolor postoperatorio o en el parto vaginal	2 mg/ml	6-14 ml/h	12-28 mg/h	-	-
<i>Administración epidural</i>					



<i>torácica</i>					
Infusión continua, por ejemplo para el alivio del dolor posoperatorio	2 mg/ml	6-14 ml/h	12-28 mg/h		
Bloqueo de nervios periféricos e infiltración	2 mg/ml	1-100 ml	2-200 mg	1-5 min	2-6 h
Inyección intraarticular ³⁾ (por ejemplo, dosis única después de una artroscopia de rodilla)	7,5 mg/ml	20 ml	150 mg ²⁾	-	2-6 h
Bloqueos del nervio periférico (bloqueo femoral o interescaleno) Infusión continua o inyecciones intermitentes (por ejemplo para el tratamiento del dolor postoperatorio)	2 mg/ml	5-10 ml/h	10-20 mg/h	-	-

Las dosis descritas en la tabla son las que se requieren con el fin de producir un bloqueo clínicamente aceptable y se deben considerar como pautas para adultos.

Existen grandes variaciones individuales en el tiempo de comienzo y la duración del efecto.

¹⁾ La dosis para el bloqueo de plexo debe ajustarse de acuerdo con el lugar de administración y el estado del paciente. Los bloqueos del plexo braquial interescaleno y supraclavicular pueden asociarse a una frecuencia más elevada de reacciones adversas serias, independientemente del anestésico local utilizado, ver Indicaciones.

²⁾ Si se utiliza ropivacaína adicional por cualquier otra técnica en el mismo paciente, no debe superar una dosis límite global de 225 mg.

³⁾ Después del lanzamiento del producto han habido reportes de condrolisis en pacientes administrados con Infusión continua de anestesia intra-articular local. La infusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para **NAROPIN®**.

Método de administración:

Con el fin de prevenir las inyecciones intravasculares accidentales es importante tener mucha precaución. Se recomienda la aspiración cuidadosa antes y durante la inyección de la dosis total. La dosis total se debe inyectar lentamente, 25-50 mg/ min. o en dosis divididas manteniendo el contacto continuo con el paciente. En la inyección epidural, se recomienda

una dosis de prueba de 3-5 ml de XYLOCAINA con ADRENALINA. Una inyección intravascular accidental puede producir, por ejemplo, un aumento breve en la frecuencia cardíaca y la inyección intratecal accidental puede producir signos de bloqueo espinal. Si ocurren síntomas tóxicos, la inyección se debe discontinuar de inmediato.

La inyección intratecal debe realizarse después de haber identificado un espacio subaracnoide y se observa un fluido cerebro-espinal claro que emerge de la aguja espinal, o aparece por aspiración.

En el bloque epidural para cirugía, se han utilizado dosis únicas de hasta 250 mg de ropivacaína y han sido bien toleradas.

En el bloqueo del plexo braquial con 40 ml de **NAROPIN**[®] 7,5 mg/ml la concentración plasmática máxima de ropivacaína en algunos pacientes puede alcanzar el nivel en el que se han descrito síntomas leves de toxicidad del SNC. Por lo tanto, no se recomiendan las dosis que exceden los 40 ml de **NAROPIN**[®] 7,5 mg/ml (300 mg de ropivacaína).

En casos de infusión continua o inyecciones repetidas en bolo, se debe tener en cuenta el riesgo de concentraciones plasmáticas tóxicas o daño local al nervio. Las dosis acumulativas de hasta 675 mg de ropivacaína, administradas durante un período de 24 horas, han sido bien toleradas por los adultos en la anestesia quirúrgica y el alivio del dolor postoperatorio. También se observó una buena tolerancia en adultos con infusiones epidurales continuas que se administraron en el postoperatorio durante 72 horas, con velocidades de infusión de hasta 28 mg/hora. Se han administrado dosis superiores de hasta 800 mg/día con relativamente pocas reacciones adversas en una cantidad limitada de pacientes.

Alivio del dolor postoperatorio: El bloqueo se establece ya sea de manera pre-operatoria con **NAROPIN**[®] 10 mg/ml o 7,5 mg/ml o de manera postoperatoria con **NAROPIN**[®] 7,5 mg/ml como una dosis epidural en bolo. Luego, el tratamiento continúa con **NAROPIN**[®] 2 mg/ml como una infusión epidural. Los ensayos clínicos han mostrado que una velocidad de infusión de 6-14 ml (12-28 mg) por hora por lo general proporciona una analgesia satisfactoria en el dolor postoperatorio de moderado a severo, y en la mayoría de los casos sólo se observa ligero bloqueo motor no progresivo. La duración máxima del bloqueo epidural es de 3 días. Sin embargo, se debe realizar un monitoreo cuidadoso del efecto analgésico con el fin de extraer el catéter tan pronto como el dolor lo permita. Con esta técnica se obtiene una reducción importante en cuanto al requerimiento de tratamiento opiáceo complementario.

También se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que **NAROPIN**[®] 2 mg/ml se administró, solo o en combinación con fentanilo 1-4 µg/ml, como una infusión epidural para el alivio del dolor postoperatorio durante hasta 72 horas. **NAROPIN**[®] 2 mg/ml (6-14 ml/hora) proporcionó un adecuado alivio del dolor para la mayoría de los pacientes. La combinación de **NAROPIN**[®] y fentanilo proporcionó un mejor alivio del dolor, pero causó efectos colaterales opioides.

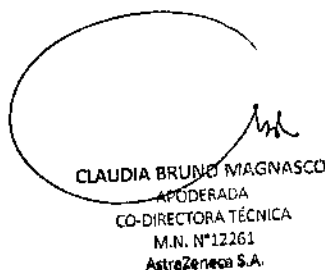
Para el parto por cesárea no se documentaron ni la administración epidural de ropivacaína en concentraciones superiores a 7,5 mg/ml ni la administración espinal para cesárea.

Cuando se aplican bloqueos prolongados del nervio periférico, ya sea a través de infusión continua o inyecciones repetidas, deben considerarse los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o de inducir una lesión neural local. En estudios clínicos, el bloqueo del nervio femoral se estableció con 300 mg de **NAROPIN**[®] 7,5 mg/ml y el bloqueo interescaleno con 225 mg de **NAROPIN**[®] 7,5 mg/ml antes de la cirugía. Luego la analgesia se mantuvo con **NAROPIN**[®] 2 mg/ml. Las velocidades de infusión o inyecciones intermitentes de 10-20 mg por hora durante 48 horas proporcionaron una analgesia adecuada y fueron bien toleradas.

Población pediátrica hasta 12 años:

Dosis:

GEL ID: [PAIN.000-209-975]



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 8 de 18

Tabla 2. Pacientes pediátricos hasta 12 años

TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (peri- y post-operatorio)	Concentración mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Bloqueo caudal en niños entre 0-12 años de edad	2 mg/ml	1 ml/kg	2 mg/kg
Bloqueos inferiores a T12, en niños con un peso corporal de hasta 25 kg			
Bloqueo nervioso periférico en niños entre 1-12 años de edad (ej. bloqueo ilioinguinal)	5 mg/ml	0,6 ml/kg	3 mg/kg
infusión epidural continua			
En niños hasta 25 kg			
0 a 6 meses			
Dosis en bolo ^a	2 mg/ml	0,5-1 ml/kg	1-2 mg/kg
Infusión hasta 72 horas	2 mg/ml	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
6 a 12 meses			
Dosis en bolo ^a	2 mg/ml	0,5-1 ml/kg	1-2 mg/kg
Infusión hasta 72 horas	2 mg/ml	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
1 a 12 años			
Dosis en bolo ^b	2 mg/ml	1 ml/kg	2 mg/kg
Infusión hasta 72 horas	2 mg/ml	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
Bloqueo del nervio periférico			
1-12 años			
Inyección única (ej. bloqueo del nervio ilioinguinal, bloqueo del plexo braquial)	5 mg/ml	0,5-0,6 ml/kg	2,5-3 mg/kg

Infusión continua	2 mg/ml	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h
Infusión hasta 72 horas			

^a Se recomienda utilizar dosis en el límite inferior del intervalo de dosis para los bloqueos epidurales torácicos mientras que para los bloqueos epidurales lumbares o caudales se recomienda administrar dosis en el límite superior.

^b Recomendado para bloqueos epidurales lumbares.

Las dosis descritas en la tabla deben considerarse como recomendaciones cuando se utilizan en niños. Pueden ocurrir variaciones individuales. Para niños con exceso de peso, por lo general es necesario una reducción gradual de la dosificación basada en el peso corporal ideal. El volumen para el bloqueo epidural caudal único y el volumen para las dosis epidurales en bolo no deben superar los 25 ml en ningún paciente

El uso de ropivacaína 7,5 y 10 mg/ml puede causar efectos tóxicos sistémicos y centrales en niños. Por lo tanto, las concentraciones más bajas (2 mg/ml y 5 mg/ml) son más adecuadas para la administración en esta población.

Las recomendaciones de dosis para el bloqueo periférico en bebés y niños son pautas para uso en niños con enfermedades graves. Se recomiendan las dosis más bajas y un estrecho control para niños con enfermedades graves.

No se estudió la administración intratecal en bebés, niños pequeños o niños.

El uso de ropivacaína en bebés prematuros no ha sido documentado.

Método de administración:

Para evitar inyecciones intravasculares accidentales, se debe tener la mayor precaución. Se recomienda una aspiración cuidadosa antes y durante la inyección del total de la dosis. Las funciones vitales de los pacientes deben ser cuidadosamente controladas durante la inyección. Si aparecen síntomas tóxicos, la inyección debe suspenderse de inmediato.

Se recomienda fraccionar la dosis total al administrar la dosis calculada independientemente de la vía de administración.

Una inyección epidural caudal de 2 mg/ml de ropivacaína produce una analgesia postquirúrgica adecuada inferior a T12 en la mayoría de los pacientes cuando se utiliza una dosis de 2 mg/kg en un volumen de 1 ml/kg. Se puede ajustar el volumen de la inyección epidural caudal para controlar la distribución del bloqueo sensorial. Dosis de hasta 3 mg/kg de una concentración de ropivacaína de 3 mg/ml han sido utilizadas con seguridad en niños mayores de 4 años de edad.

Se dispone de una experiencia limitada en bloqueos caudales para niños con un peso corporal superior a 25 kg.

Una inyección de **NAROPIN**[®] 5 mg/ml para bloqueo ilioinguinal proporciona un alivio al dolor adecuado cuando se administra 3 mg/kg como 0,6 ml/kg.

Instrucciones de uso y manipuleo, y para eliminación:

La solución **NAROPIN**[®] para inyección no contiene conservantes y está destinado para un único uso. La solución no utilizada debe ser desechada. El envase que no fue abierto no debe ser introducido nuevamente en el autoclave. Se deben escoger envases de blíster cuando se requieran superficies externas estériles de las ampollas o de las bolsas de infusión.


CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la ropivacaína o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida.

Se deben considerar contraindicaciones generales relacionadas con anestesia epidural o regional, independientemente del anestésico local utilizado.




 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.

Anestesia intravenosa regional.
Anestesia paracervical obstétrica.
Anestesia epidural e intratecal en pacientes hipovolémicos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Los procedimientos de anestesia regional deberán siempre realizarse en áreas equipadas adecuadamente. Se debe disponer inmediatamente de equipos y fármacos necesarios para el monitoreo y resucitación de emergencia.

Los pacientes que reciben bloqueos de plexo deben estar en buen estado y se les insertará una vía intravenosa antes del procedimiento de bloqueo. El responsable clínico debe tomar las precauciones necesarias para evitar la inyección intravascular (ver *Posología y modo de administración*) y estar correctamente entrenado y familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de los efectos colaterales, toxicidad sistémica y otras complicaciones, (ver *Reacciones adversas y Sobredosis*). Una complicación puede ser una inyección subaracnoidea accidental que puede producir un bloqueo espinal superior con apnea e hipotensión. Se han producido convulsiones más frecuentemente tras un bloqueo del plexo braquial y tras el bloqueo epidural. Esto es probablemente el resultado ya sea de una inyección intravascular accidental o una rápida absorción desde el lugar de la inyección.

Después de la administración intratecal, no se espera que se produzca una toxicidad sistémica, debido a la dosis baja administrada. Una dosis excesiva administrada en el espacio subaracnoide puede dar lugar a un bloqueo espinal total (ver *Sobredosis*).

Se requiere precaución para prevenir inyecciones en áreas inflamadas.

Cuando se administra **NAROPIN®** como una inyección intra-articular, se recomienda tener precaución cuando se espera un trauma intra-articular mayor reciente o se han creado superficies extensas lesionadas dentro de la articulación por medio del procedimiento quirúrgico, ya que pueden acelerar la absorción y resultar en concentraciones plasmática más elevadas.

Cardiovascular:

Los pacientes tratados con anti-arrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona) deben estar bajo estricta vigilancia y ser monitoreados por ECG debido a que las afecciones cardíacas pueden ser aditivas.

Ha habido casos raros de paro cardíaco durante el uso de **NAROPIN®** para anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico, especialmente después de la administración intravascular accidental en ancianos y en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante. En algunas instancias, la resucitación ha sido difícil. En caso que se produzca un paro cardíaco, pueden requerirse maniobras de resucitación prolongadas para mejorar la posibilidad de un resultado exitoso

Bloqueos de cabeza y cuello:

Ciertos procedimientos de anestesia local como inyecciones en las zonas de la cabeza y cuello pueden asociarse con una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local utilizado

Bloqueos de nervios periféricos principales:

Los bloqueos de nervios periféricos principales pueden implicar la administración de un gran volumen de anestesia local en áreas altamente vascularizadas, a menudo cerca de vasos grandes donde hay un riesgo aumentado de inyección intravascular y/o absorción sistémica rápida, que puede producir elevadas concentraciones plasmáticas.

Hipersensibilidad:

Se debe tener en cuenta una posible hipersensibilidad cruzada con otros anestésicos locales del tipo amida (*Contraindicaciones*).

Hipovolemia:



Los pacientes con hipovolemia debido a cualquier causa pueden desarrollar hipotensión repentina o severa durante la anestesia epidural, independientemente de la anestesia local utilizada (ver *Contraindicaciones*).

Pacientes con mal estado de salud:

Los pacientes con mal estado de salud debido a envejecimiento u otros factores de compromiso como bloqueo de conducción cardíaco parcial o completo, enfermedad hepática avanzada o disfunción renal severa requieren especial atención, aunque la anestesia regional es frecuentemente indicada en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático y renal:

La ropivacaína se metaboliza en el hígado, y por lo tanto debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa las dosis repetidas deben reducirse debido a una eliminación retardada. Generalmente no hay necesidad de modificar la dosis en pacientes con función renal alterada cuando se utiliza para tratamiento de dosis única o a corto plazo.

La acidosis y un nivel de proteínas plasmáticas reducido, observadas frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal crónica, pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

Este riesgo también debe considerarse en cuenta en pacientes desnutridos y en pacientes tratados por shock hipovolémico.

Porfiria aguda:

La solución de **NAROPIN®** para inyección e infusión es posiblemente porfirinogénica y solamente debe indicarse a pacientes con porfiria aguda cuando no se dispone de una alternativa más segura. Se deben tomar las precauciones apropiadas en el caso de pacientes vulnerables.

Condrolisis:

Después del lanzamiento del producto han habido reportes de condrolisis en pacientes administrados con Infusión continua de anestesia local intra-articular. La mayoría de los casos reportados con condrolisis comprometieron la articulación del hombro. Debido a una cantidad de causas que contribuían y datos científicos contradictorios sobre el mecanismo de acción, la conexión causal no ha sido establecida. La infusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para **NAROPIN®**.

Excipientes con acción/efecto reconocido:

Este producto medicinal contiene un máximo de 3,7 mg de sodio por ml. Para ser tenido en cuenta por pacientes con dietas controladas en sodio.

Administración prolongada:

La administración prolongada de ropivacaína debe ser evitada en pacientes tratados con inhibidores potentes de CYP1A2 (como fluvoxamina y enoxacina) (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Población pediátrica:

Los neonatos pueden necesitar atención especial debido a la inmadurez de ciertos órganos y funciones. Las mayores variaciones en las concentraciones plasmáticas de ropivacaína observadas en ensayos clínicos en neonatos sugieren que puede haber un mayor riesgo de toxicidad sistémica en este grupo de edad, especialmente durante la infusión epidural continua. Las dosis recomendadas en neonatos se basan en datos clínicos limitados. Cuando se utiliza ropivacaína en este grupo de pacientes, se requiere un monitoreo regular de la toxicidad sistémica (ej. por signos de toxicidad en el SNC, ECG, SpO₂) y neurotoxicidad local (ej. recuperación prolongada), que debe continuar después de terminar la infusión, debido a la eliminación lenta en neonatos.

No se han documentado concentraciones superiores a 5 mg/ml en niños. La administración intratecal para uso en bebés, o niños no ha sido documentada.

La seguridad y eficacia de ropivacaína 7,5 mg/ml y 10 mg/ml en niños hasta 12 años de edad no han sido establecidas.

La seguridad y eficacia de la administración intratecal de ropivacaína no han sido determinadas en niños.

La seguridad y eficacia de ropivacaína 2 mg/ml para bloqueo regional no han sido establecidas en niños <12 años de edad.

La seguridad y eficacia de ropivacaína 2 mg/ml y 5 mg/ml para bloqueos de nervios periféricos no han sido establecidas en bebés <1 año de edad.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La ropivacaína debe usarse con cautela cuando se administra junto con fármacos que son estructuralmente similares a los anestésicos locales, es decir, antiarrítmicos de clase IB, como lidocaína y mexiletina, debido a que los efectos tóxicos son aditivos. El uso simultáneo de **NAROPIN**® con anestésicos generales u opioides pueden potenciar los efectos (adversos) entre ellos.

Los estudios específicos de interacciones con anestésicos locales y anti-arrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona) no se han llevado a cabo pero se aconseja tener precaución (ver *Advertencias y precauciones*).

El citocromo P450 (CYP) 1A2 está involucrado en la formación de 3-hidroxi-ropivacaína, el metabolito principal. El clearance plasmático *in vivo* de ropivacaína se redujo hasta un 77% durante la administración conjunta de fluvoxamina, un inhibidor selectivo y potente del CYP1A2.

Cuando los inhibidores potentes del CYP1A2, tales como fluvoxamina y enoxacino, son administrados concomitantemente, se puede producir una interacción metabólica, con concentraciones de plasma elevadas de ropivacaína como consecuencia. Por lo tanto, se debe evitar la administración prolongada de ropivacaína en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP1A2 de manera concomitante (ver *Advertencias y precauciones*).

El clearance plasmático de ropivacaína *in vivo* se redujo en un 15% durante la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor selectivo y potente del CYP3A4. Sin embargo, la inhibición de este isoenzima no parece tener relevancia clínica.

Ropivacaína *in vitro* es un inhibidor competitivo del sistema CYP2D6 aunque no parece que inhiba a este isoenzima a las concentraciones plasmáticas alcanzadas clínicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

Aparte de la administración epidural para uso obstétrico, no existen datos adecuados en cuanto al tratamiento de mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con la preñez, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

No se documentó la administración espinal en cesárea.

Lactancia:

Se desconoce si la ropivacaína pasa a la leche materna.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

No se dispone de datos. Dependiendo de la dosis, los anestésicos locales pueden tener una influencia menor sobre la función mental y coordinación incluso ante la ausencia de toxicidad del SNC y pueden deteriorar temporariamente la locomoción y el nivel de alerta.

Incompatibilidades:

La alcalinización puede causar precipitación, debido a que la ropivacaína es poco soluble a un pH superior a 6,0.

REACCIONES ADVERSAS:

GEL ID: [PAIN.000-209-975]

Ra


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

El perfil de reacciones adversas de **NAROPIN®** es similar al que presentan otros anestésicos locales tipo amida de acción prolongada. Se han reportado una gran cantidad de síntomas en los ensayos clínicos. Esto puede ocurrir independientemente de la anestesia local utilizada, y son por lo general efectos fisiológicos del bloqueo del nervio y la situación clínica. Las reacciones adversas causadas por el mismo fármaco pueden ser difíciles de distinguir de los efectos fisiológicos causados por bloqueo del nervio o bloqueo del simpático (ej. hipotensión y bradicardia durante la anestesia intratecal), y eventos causados por la punción de la aguja directamente (ej. hematoma espinal, cefalea por punción post-dural, meningitis y absceso epidural). Muchas de las reacciones adversas más frecuentemente reportadas, como náuseas, vómitos e hipotensión, son muy frecuentes durante la anestesia y cirugía en general y no es posible distinguir las producidas por la situación clínica de las causadas por el fármaco o el bloqueo.

En la tabla a continuación se exponen las reacciones adversas:

Muy frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$) y muy raro ($< 1/10000$).

Tabla 1. Reacciones adversas durante la administración perineural y epidural

Sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesia, mareos, cefalea
	Poco frecuente	síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, convulsiones de Grand mal, aturdimiento, parestesia circunmoral, adormecimiento de la lengua, hiperacusia, tinnitus, trastornos visuales, disartria, tics musculares, temblor)*, hipoestesia
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia, taquicardia
	Raro	Paro cardiaco, arritmias
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión ^a
	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
Trastornos	Muy frecuente	Náusea

gastrointestinales	Frecuente	Vómitos ^b
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Retención urinaria
Trastornos generales y condición en el sitio de administración	Frecuente	Aumento de temperatura, rigor, dolor de espalda
	Poco frecuente	Hipotermia
	Raro	Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, edema angioneurótico y urticaria)

* Estos síntomas generalmente se producen por inyección intravascular accidental, sobredosis o absorción rápida (ver también *Sobredosis*).

^a Hipotensión es menos frecuente en niños (>1/100).

^b Vómitos son muy frecuentes en niños (>1/10).

Tabla 2. Reacciones adversas durante la administración intratecal

Sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Parestesia, mareos, hipoestesia
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
	Frecuente	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuente	Retención urinaria
Trastornos generales y condición en el sitio de	Frecuente	Dolor de espalda, hipotermia, rigor

10/

administración	Raro	Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, edema angioneurótico y urticaria)
----------------	------	---

Reacciones adversas relacionadas con la clase de droga:

Las reacciones adversas que se describen a continuación, incluyen complicaciones relacionadas con la técnica anestésica independientemente del anestésico local usado.

Complicaciones neurológicas:

Se han asociado con la anestesia epidural y espinal, independientemente del anestésico utilizado, neuropatía y disfunción de la médula espinal (por ej. síndrome de la arteria espinal anterior, aracnoiditis, cola de caballo) las cuales raramente pueden ocasionar secuelas permanentes.

Bloqueo espinal total:

El bloqueo espinal total se puede producir si una dosis epidural se administra intratecalmente de manera inadvertida, o si se administra una dosis espinal demasiado grande. Los efectos de las sobredosis sistémicas y las inyecciones intravasculares inadvertidas pueden ser serios (ver *Sobredosis*).

Toxicidad sistémica aguda:

Las reacciones de toxicidad sistémica afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) y al sistema cardiovascular (SCV). Tales reacciones están provocadas por una alta concentración del anestésico local en sangre, que puede ser debido a inyecciones intravasculares accidentales, sobredosis o una absorción excepcionalmente rápida en zonas altamente vascularizadas (ver también *Advertencias y precauciones*). Las reacciones sobre el SNC son similares para todos los anestésicos locales tipo amida, mientras que las reacciones cardíacas dependen más del fármaco, tanto cuantitativa como cualitativamente.

Toxicidad del Sistema nervioso central

La toxicidad del sistema nervioso central es una respuesta gradual con síntomas y signos de gravedad creciente. Inicialmente, se observan síntomas tales como aturdimiento, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, tinnitus y alteraciones visuales. Disartria, rigidez muscular y espasmos musculares son más serios y pueden preceder a la aparición de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Se pueden presentar a continuación pérdida del conocimiento y convulsiones tipo gran mal que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. Durante las convulsiones se presenta rápidamente hipoxia e hipercapnia debido al incremento de la actividad muscular junto con la alteración que se produce en la respiración. Incluso se puede producir apnea en los casos graves. La acidosis, hipercalemia, hipocalemia y deficiencia de oxígeno aumentan y prolongan los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación depende del metabolismo del anestésico local y su distribución a distancia del sistema nervioso central. Esto ocurre rápidamente salvo que se hayan inyectado grandes cantidades de fármaco.

Toxicidad del sistema cardiovascular:

Generalmente, la toxicidad cardiovascular constituye una situación más seria. Pueden producirse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como un resultado de concentraciones sistémicas altas de anestésicos locales. En voluntarios, la Infusión intravenosa de ropivacaína dio lugar a signos de depresión de la conductividad y contractilidad.

Los efectos tóxicos cardiovasculares están generalmente precedidos por signos de toxicidad en el sistema nervioso central. Los síntomas prodrómicos sobre el SNC pueden no



mb
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



presentarse en pacientes a quienes se les administra un anestésico general o que están fuertemente sedados con fármacos como benzodiacepinas o barbitúricos.

Población pediátrica:

La frecuencia, tipo y grado de gravedad de las reacciones adversas en niños se esperan que sean las mismas que en los adultos excepto por hipertensión, que se produce menos frecuentemente en niños (<1 en 10) y vómitos, que se producen más frecuentemente en niños (>1 en 10).

Los signos de toxicidad de la anestesia local pueden ser difíciles de detectar en niños, debido a que no se pueden expresar verbalmente (ver también *Advertencias y precauciones*).

En niños, el bloqueo se administra generalmente durante la anestesia general, por lo tanto el monitoreo cuidadoso para detectar signos de toxicidad es necesario en este grupo de pacientes.

Tratamientos de toxicidad sistémica aguda:

Ver *Sobredosis*.

SOBREDOSIS

Toxicidad:

Se han observado casos de convulsiones después de inyecciones intravasculares accidentales en el bloque del plexo y otros bloqueos periféricos.

Después de la administración espinal, no se espera que se produzca una toxicidad sistémica, debido a la dosis baja administrada. La administración de una dosis demasiado alta intratecal puede producir un bloqueo espinal total resultando en depresión cardiovascular y respiratoria grave.

Síntomas: Las reacciones tóxicas sistémicas involucran principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular. Tales reacciones son causadas por elevadas concentraciones de anestésicos locales en sangre, que pueden aparecer debido a la inyección intravascular accidental, sobredosis o excepcionalmente por absorción rápida de zonas altamente vascularizadas (ver también *Advertencias y precauciones*).

Los síntomas en el SNC son similares para todos los anestésicos locales tipo amida, mientras que los síntomas cardíacos dependen más del fármaco, tanto cuantitativa como cualitativamente.

Las inyecciones intravasculares accidentales de los anestésicos locales pueden causar reacciones sistémicas tóxicas inmediatas (dentro de unos segundos hasta unos pocos minutos). En el caso de sobredosis, la toxicidad sistémica aparece después (15-60 minutos después de la inyección) debido al aumento más lento en la concentración del anestésico local en sangre.

Tratamiento: Si se producen signos de toxicidad sistémica aguda, la administración de anestésicos locales debe discontinuarse de inmediato y el tratamiento debe dirigirse a la rápida detención de síntomas del SNC (convulsiones y depresión del SNC) para mantener la oxigenación y circulación. Siempre debe suministrarse oxígeno, y ventilación asistida si se requiere. Si las convulsiones no cesan de manera espontánea dentro de los 15-20 segundos, debe administrarse tiopentona sódica 1-3 mg/kg i.v para posibilitar una mejor ventilación o diazepam 0,1 mg/kg i.v (actúa un poco más lento). Las convulsiones prolongadas pueden comprometer la respiración y oxigenación del paciente. La inyección de un relajante muscular (ej. suxametonio 1 mg/kg) mejora las condiciones de la respiración y oxigenación del paciente pero requiere experiencia para la intubación traqueal y la ventilación asistida.

Si se produjera un paro circulatorio, se debe aplicar resucitación cardiopulmonar de inmediato. Son de vital importancia una oxigenación y ventilación óptima, el mantenimiento de la circulación, así como el tratamiento para la acidosis.

Si se produjera depresión cardiaca (caída de la presión arterial/bradicardia), debe considerarse un tratamiento adecuado con líquidos intravenosos, un vasopresor (ej. efedrina 5-10 mg administrados por vía intravenosa, que puede repetirse después de 2-3 minutos) y/o inotrópicos.

En caso de paro cardíaco, puede ser necesario realizar maniobras de reanimación prolongadas.

En el tratamiento de síntomas de toxicidad, se deben administrar dosis a los niños proporcionales a la edad y el peso.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Cajas conteniendo 5 ampollas Polyamp x 10 ml y 20 ml con y sin cuna estéril.

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.562

País de procedencia: Suecia

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, SUECIA

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro:

GEL ID: [PAIN.000-209-975]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NAROPIN® Polyamp 2,0 mg/ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/ml y 10 mg/ml
CLORHIDRATO DE ROPIVACAÍNA 2,0 mg/ml; 5 mg/ml; 7,5 mg/ml y 10 mg/ml.
Solución inyectable.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren Naropin.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas, puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermera.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Naropin y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren Naropin
3. Cómo se le administra Naropin
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Naropin
6. Información adicional

1. Qué es Naropin y para qué se utiliza

El nombre de su medicamento es Naropin solución inyectable.

- Contiene una droga llamada clorhidrato de ropivacaína.
- Pertenece a un grupo de medicamentos denominados anestésicos locales.
- Se le administrará en forma de inyección.

Naropin se utiliza para insensibilizar (anestesiarse) partes del cuerpo. Se utiliza para que no sienta dolor o para proporcionar alivio del dolor. Se puede utilizar para:

- Insensibilizar partes del cuerpo durante una operación, incluyendo el parto por cesárea.
- Aliviar el dolor durante el parto, después de una operación, o después de sufrir un accidente.

2. Antes de que le administren Naropin

No se le debe administrar Naropin:

- Si es alérgico (hipersensible) al clorhidrato de ropivacaína o a cualquiera de los demás componentes de Naropin (ver sección 6: Información adicional).
- Si es alérgico a cualquier otro anestésico local de la misma clase (como lidocaína o bupivacaína).
- Si le han dicho que presenta el volumen de sangre disminuido (hipovolemia).
- Directamente en un vaso sanguíneo para insensibilizarle una zona específica de su cuerpo o en el cuello del útero para aliviar el dolor durante el parto.

Si no está seguro si lo descripto anteriormente aplica a usted, consulte a su médico antes de que le administren Naropin.

Tenga especial cuidado con Naropin

- Si tiene problemas cardíacos, hepáticos o renales. Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos problemas, ya que puede necesitar que su médico le ajuste la dosis de Naropin.
- Si se le ha dicho que padece una enfermedad rara de los pigmentos sanguíneos, denominada "porfiria", o si alguien en su familia la padece. Informe a su médico si usted o algún miembro de su familia padece porfiria, ya que podría necesitar aplicarle un anestésico diferente.
- Antes del tratamiento, informe a su médico sobre cualquier enfermedad o condición médica que pueda presentar.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Esto incluye medicamentos que usted adquiere sin prescripción médica o plantas medicinales. Esto es debido a que Naropin puede afectar a la forma en que actúan algunos medicamentos, y otros medicamentos pueden tener efecto sobre Naropin.

En especial, informe a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Otros anestésicos locales.
- Medicamentos para el dolor potentes, como morfina o codeína.
- Medicamentos utilizados para tratar latidos cardíacos irregulares (arritmia), como lidocaina o mexiletina.

Su médico necesita saber sobre estos medicamentos para poder calcular la dosis correcta de Naropin para usted.

Además, informe a su médico si está utilizando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la depresión (como fluvoxamina).
- Antibióticos para tratar las infecciones producidas por bacterias (como enoxacina).

Esto se debe a que su organismo tarda más tiempo en eliminar Naropin si usted está tomando estos medicamentos. Si está utilizando cualquiera de estos medicamentos, se debe evitar el uso prolongado de Naropin.

Embarazo y lactancia

Antes que le administren Naropin, informe a su médico si está embarazada, planea estarlo o si se encuentra en período de lactancia. Se desconoce si el clorhidrato de ropivacaina afecta el embarazo o pasa a la leche materna.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o en período de lactancia.

Conducir y usar máquinas

Naropin puede hacer que usted sienta sueño y que afecte la velocidad de sus reacciones. Después de haberle administrado Naropin, no debe conducir ni utilizar herramientas o máquinas hasta el día siguiente.

Información importante sobre algunos componentes de Naropin

Naropin contiene hasta 3,7 miligramos (mg) de sodio por mililitro (ml) de solución. Esto deberá tenerlo en cuenta si está haciendo una dieta controlada en sodio.

3. Cómo se le administra Naropin

2323



Naropin le será administrado por un médico. La dosis que le administre su médico dependerá del tipo de alivio del dolor que usted necesite. También dependerá de su estatura, edad y condición física.

Naropin se le administrará como una inyección. La parte del cuerpo donde se utilizará dependerá del por qué se le está administrando Naropin. Su médico le administrará Naropin en uno de los siguientes sitios:

- La parte del cuerpo que necesita ser insensibilizada.
- Cerca de la parte del cuerpo que necesita ser insensibilizada.
- En una zona lejos de la parte del cuerpo que necesita ser insensibilizada. Este es el caso si se le administra una inyección epidural (en el área cercana a la columna vertebral).

Cuando Naropin se utiliza de una de estas formas, impide que los nervios transmitan mensajes de dolor al cerebro. Impide que usted sienta dolor, calor o frío en donde se utilice, sin embargo, usted puede todavía tener otras sensaciones como presión o tacto.

Su médico conoce la forma correcta de administrarle este medicamento.

Si se le administra más Naropin del que debiera:

Los efectos adversos graves debidos a la administración de más de Naropin del debido necesitan un tratamiento especial y el médico está preparado para ocuparse de estas situaciones. Los primeros signos de que se le ha administrado más Naropin del que debiera, son normalmente los siguientes:

- Sensación de mareo o aturdimiento.
- Entumecimiento de los labios y alrededor de la boca.
- Entumecimiento de la lengua.
- Problemas de audición.
- Problemas con la vista (visión).

Para reducir el riesgo de efectos adversos graves, su médico interrumpirá la administración de Naropin tan pronto como aparezcan estos signos. Esto significa que si usted experimenta cualquiera de estos signos, o piensa que se le ha administrado más Naropin del debido, **informe a su médico de inmediato.**

Efectos adversos más graves por administrarle más Naropin del debido incluyen problemas con el habla, rigidez de sus músculos, temblores, agitación, ataques (convulsiones) y pérdida de consciencia.

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Naropin puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos importantes a tener en cuenta:

Son raras las reacciones alérgicas de aparición repentina con amenaza para la vida (como anafilaxia), que afectan a 1 entre 10 pacientes de cada 10.000.

Los posibles síntomas incluyen erupción cutánea repentina, picazón o erupción con hinchazón (urticaria); hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, y falta de aire, sibilancia o dificultad al respirar. **Si piensa que Naropin le está causando una reacción alérgica, informe a su médico de inmediato.**

GEL ID:[PAIN.000-234-005]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Página 3 de 5

Otros posibles efectos adversos:**Muy frecuentes (afectan a más de 1 paciente de cada 10)**

- Tensión arterial baja (hipotensión). Esto podría hacerle sentir mareado o aturdido.
- Sensación de malestar (náuseas).

Frecuentes (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 100)

- Hormigueo.
- Sensación de mareo.
- Dolor de cabeza.
- Latido del corazón lento o rápido (bradicardia, taquicardia).
- Tensión arterial alta (hipertensión).
- Vómitos.
- Dificultad para orinar.
- Temperatura alta (fiebre) o rigidez (rigor).
- Dolor de espalda.

Poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 1000)

- Ansiedad.
- Disminución de la sensibilidad en la piel.
- Desmayo.
- Dificultad al respirar.
- Temperatura baja del cuerpo (hipotermia).
- Algunos síntomas pueden aparecer si la inyección se realizó por error en un vaso sanguíneo, o si se le ha administrado demasiado Naropin (ver también "Si se le administra más Naropin del que debiera"). Estos incluyen ataques (convulsiones), sensación de mareo o aturdimiento, entumecimiento de los labios y alrededor de la boca, entumecimiento de la lengua, problemas de audición, problemas con la vista (visión), problemas en el habla, rigidez de los músculos y temblor.

Raros (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 10000)

- Ataque al corazón (paro cardíaco).
- Latido irregular del corazón (arritmias).

Otros posibles efectos adversos incluyen:

- Entumecimiento, debido a la irritación de los nervios producida por la aguja o por la inyección. Esto, normalmente, no dura mucho.

Posibles efectos adversos observados con otros anestésicos locales que podrían también ser causados por Naropin, incluyen:

- Daño en los nervios. Raramente, puede producir problemas permanentes (afectan entre 1 y 10 pacientes cada 10000).
- Si se administra demasiado Naropin en el líquido espinal, todo el cuerpo puede entumecerse (anestesiado).

Niños

En niños, los efectos adversos son los mismos que en adultos a excepción de la tensión arterial baja, que ocurre menos frecuentemente en niños (afectan entre 1 y 10 niños cada 100), y vómitos, que ocurren con más frecuencia en niños (afectan a más de 1 niño cada 10).

Si alguno de los efectos adversos se toma grave, o si observa algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto, consulte a su médico.

5. Cómo conservar Naropin

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- No utilice Naropin después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes que se indica.

- Conservar por debajo de 30°C. No congelar.
- Normalmente, su médico o el hospital conservarán Naropin y son responsables de la calidad del producto si una vez abierto no se utiliza inmediatamente. El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso. La solución sólo debe utilizarse si está transparente, prácticamente libre de partículas y si el envase no está dañado.
- También son responsables de desechar correctamente todo el Naropin no utilizado.

6. Información adicional

Composición de Naropin

El principio activo es Clorhidrato de ropivacaína. Naropin se presenta en las siguientes concentraciones: 2 mg, 5mg, 7,5 mg ó 10 mg de Clorhidrato de ropivacaína por ml de solución.

Los otros componentes son cloruro de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio y agua para inyección.

Aspecto del producto y contenido del envase

Naropin es una solución inyectable transparente e incolora.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Venta bajo receta

PRESENTACION:

Cajas conteniendo 5 ampollas Polyamp x 10 ml y 20 ml con y sin cuna estéril.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.562

País de procedencia: Suecia

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, SE-151 85 Södertälje, SUECIA

Acondicionamiento secundario en: AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.