

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NAROPIN POLYBAG 2 mg/ml, solución para perfusión

NAROPIN POLYAMP 2 mg/ml, solución inyectable

NAROPIN POLYAMP 7,5 mg/ml, solución inyectable

NAROPIN POLYAMP 10 mg/ml, solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NAROPIN POLYBAG 2 mg/ml, solución para perfusión:

1 ml de solución inyectable contiene clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 2 mg de clorhidrato de ropivacaína.

Cada bolsa de perfusión de 100 ml contiene: Clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 200 mg de clorhidrato de ropivacaína,.

NAROPIN POLYAMP 2 mg/ml, solución inyectable:

1 ml de solución inyectable contiene clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 2 mg de clorhidrato de ropivacaína.

Cada ampolla de 10 ml contiene: Clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 20 mg de clorhidrato de ropivacaína.

NAROPIN POLYAMP 7,5 mg/ml, solución inyectable:

1 ml de solución inyectable contiene clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 7,5 mg de clorhidrato de ropivacaína.

Cada ampolla de 10 ml contiene: Clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 75 mg de clorhidrato de ropivacaína.

NAROPIN POLYAMP 10 mg/ml, solución inyectable:

1 ml de solución inyectable contiene clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 10 mg de clorhidrato de ropivacaína.

Cada ampolla de 10 ml contiene: Clorhidrato de ropivacaína monohidrato equivalente a 100 mg de clorhidrato de ropivacaína.

Excipientes:

2 mg/ml:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,48 mmol (34 mg) de sodio

Cada bolsa de perfusión de 100 ml contiene 14,8 mmol (340 mg) de sodio

7,5 mg/ml:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,3 mmol (29,9 mg) de sodio

10 mg/ml:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,2 mmol (28 mg) de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Naropin 7,5 mg/ml y 10 mg/ml está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad para:

Anestesia en cirugía:

- Bloqueo epidural para cirugía, incluyendo cesárea
- Bloqueo de troncos nerviosos
- Bloqueos periféricos

Naropin 2 mg/ml está indicado para el tratamiento del dolor agudo

En adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad para:

- Perfusión epidural continua o administración en bolo intermitente durante el post-operatorio o en dolor de parto
- Bloqueos periféricos
- Bloqueo nervioso periférico continuo mediante perfusión continua o inyecciones intermitentes en bolo, por ejemplo: tratamiento del dolor post-quirúrgico

En lactantes a partir de 1 año de edad y niños de hasta 12 años (peri- y post-quirúrgico):

- Bloqueo único y continuo de nervios periféricos

En neonatos, lactantes y niños de hasta 12 años de edad para (peri- y post-quirúrgico):

- Bloqueo epidural caudal
- Perfusión epidural continua

4.2 Posología y forma de administración

NAROPIN únicamente se administrará por, o bajo la supervisión de, un médico con amplia experiencia en anestesia regional.

4.2.1 Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:

La Tabla que se presenta a continuación recoge unas recomendaciones sobre la dosis más habitualmente empleada en los diferentes tipos de bloqueo. Deberá emplearse la dosis más pequeña requerida para producir un bloqueo eficaz. La experiencia clínica y el conocimiento de la condición clínica del paciente son factores importantes a la hora de decidir la dosis.

Tabla 1 Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

	Conc.	Volumen	Dosis	Inicio acción	Duración
	mg/ml	ml	mg	minutos	horas
ANESTESIA EN CIRUGIA					
Administración epidural lumbar					
Cirugía	7,5 10,0	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Cesárea	7,5	15-20	113-150 ¹	10-20	3-5
Administración epidural torácica	7,5	5-15 (dependiendo del nivel de la inyección)	38-113	10-20	n/p ²
Establecer un bloqueo para el alivio del dolor en el post-operatorio					
Bloqueo de troncos nerviosos*					
Bloqueo plexo braquial	7,5	30-40	225-300 ³	10-25	6-10
Bloqueo periférico (por ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO					
Administración epidural lumbar					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Inyecciones intermitentes (top-up) (por ej. tratamiento del dolor en el parto)	2,0	10-15 (intervalo mínimo 30 minutos)	20-30		
Perfusión continua por. ej dolor de parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/p	n/p
Tratamiento del dolor post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Administración epidural torácica	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Perfusión continua (tratamiento del dolor post-operatorio)					
Bloqueo periférico (por ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Bloqueo nervioso periférico (bloqueo femoral o interescaleno)					
Perfusión continua o inyecciones intermitentes (por ej. tratamiento del dolor post-quirúrgico)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/p	n/p

Las dosis expuestas en la Tabla son las consideradas necesarias para producir un bloqueo adecuado y deberán considerarse como recomendaciones de uso en adultos. Tienen lugar variaciones individuales en el inicio y duración de la acción. Las cifras de la columna "Dosis" reflejan el intervalo de dosis promedio necesario esperado. Se consultará bibliografía adecuada para los factores que afectan a las técnicas de bloqueo específicas y a los requerimientos de cada uno de los pacientes.

- * Con respecto al bloqueo de troncos nerviosos, únicamente puede darse una recomendación posológica para el plexo braquial. Para otros bloqueos del tronco nervioso, pueden requerirse dosis menores. Sin embargo, actualmente no existe experiencia para recomendaciones de dosis específicas para otros bloqueos.
- 1) Deberá administrarse la dosis de forma creciente. La dosis inicial de unos 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) se administrará durante 3-5 minutos y en caso necesario pueden administrarse dos dosis extra, hasta un total de 50 mg adicionales.
- 2) n/p = no procede
- 3) La dosis empleada para el bloqueo de troncos nerviosos debe ajustarse según el lugar de administración y el estado del paciente. Los bloqueos interescaleno y del plexo braquial supraclavicular pueden estar asociados a una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local utilizado (ver sección 4.4).

Generalmente, la anestesia en cirugía (por ejemplo administración epidural) requiere el uso de concentraciones y dosis más altas. Para los procesos quirúrgicos en los cuales es necesario un bloqueo motor profundo, se recomienda la anestesia epidural empleando la formulación de 10 mg/ml. Para la analgesia (por ejemplo administración epidural en el tratamiento del dolor agudo) se recomiendan concentraciones y dosis inferiores.

4.2.2 Forma de administración

Antes y durante la inyección se recomienda realizar una aspiración cuidadosa para prevenir una inyección intravascular. Cuando se va a inyectar una dosis más alta, se aconseja una dosis de prueba de 3-5 ml de lidocaína con adrenalina (epinefrina) . Una inyección intravascular accidental puede reconocerse por un incremento temporal en la frecuencia cardíaca y una inyección intratecal accidental por signos de bloqueo espinal.

Se realizará una aspiración antes y durante la administración de la dosis principal, que se inyectará de forma lenta o en dosis crecientes, a una velocidad de 25-50 mg/minuto, mientras se vigilan constantemente las funciones vitales del paciente y se mantiene el contacto verbal con él. Si aparecen síntomas tóxicos, la administración del fármaco deberá interrumpirse inmediatamente.

En el bloqueo epidural para cirugía, se han empleado dosis únicas de hasta 250 mg de ropivacaína que fueron bien toleradas.

En el bloqueo del plexo braquial en un número limitado de pacientes se ha utilizado una dosis única de 300 mg que ha resultado ser bien tolerada.

Cuando se requieren bloqueos prolongados, mediante una perfusión continua o la administración en bolo repetida, deberá tenerse en cuenta los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o la posibilidad de inducir lesión neural local. Dosis acumuladas de hasta 675 mg de ropivacaína para cirugía y

analgesia post-operatoria administradas durante 24 horas fueron bien toleradas en adultos, así como las perfusiones epidurales continuas post-operatorias a velocidades de hasta 28 mg/hora durante 72 horas. En un número limitado de pacientes se han administrado dosis superiores de hasta 800 mg/día con relativamente pocas reacciones adversas.

Para el tratamiento del dolor post-operatorio, se recomienda la siguiente técnica: A no ser que se inicie el tratamiento con ropivacaína previamente a la intervención, se induce un bloqueo epidural con ésta a una concentración de 7,5 mg/ml empleando un catéter epidural. La analgesia se mantiene con una perfusión de NAROPIN de 2 mg/ml. Velocidades de perfusión de 6-14 ml (12-28 mg) por hora proporcionan una analgesia adecuada con solo un ligero y no progresivo bloqueo motor en la mayoría de los casos de dolor post-operatorio con carácter de moderado a severo. La duración máxima del bloqueo epidural es de 3 días. Sin embargo, deberá realizarse un seguimiento estrecho del efecto analgésico con el fin de extraer el catéter tan pronto como el dolor lo permita. Con esta técnica se ha observado una reducción significativa de la necesidad de utilizar opiáceos.

En estudios clínicos, se ha administrado una perfusión epidural de 2 mg/ml de NAROPIN sola o mezclada con 1-4 µg/ml de fentanilo para el tratamiento del dolor post-operatorio durante un periodo de hasta 72 horas. Esta combinación de NAROPIN y fentanilo proporcionó un mejor alivio del dolor pero causó efectos secundarios opiáceos; investigándose dicha combinación sólo para NAROPIN 2 mg/ml.

Cuando se aplican bloqueos nerviosos periféricos prolongados, bien a través de una perfusión continua o mediante inyecciones repetidas, se deben considerar los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o de inducir lesión neural local. En estudios clínicos, se estableció un bloqueo nervioso femoral con 300 mg de NAROPIN 7,5 mg/ml y un bloqueo interescaleno con 225 mg de NAROPIN 7,5 mg/ml, respectivamente, antes de la cirugía; manteniéndose entonces la analgesia con NAROPIN 2 mg/ml. Velocidades de perfusión o inyecciones intermitentes de 10-20 mg por hora durante 48 horas, provocaron una analgesia adecuada y fueron adecuadamente toleradas.

Concentraciones por encima de 7,5 mg/ml de NAROPIN no han sido estudiadas en las intervenciones de cesárea.

Población pediátrica

Tabla 2 Bloqueo Epidural: Pacientes pediátricos de 0 (recién nacidos a término) a 12 años de edad

	Concentración mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (peri- y post-quirúrgico)			
Bloqueo epidural caudal único Bloqueos inferiores a T12, en niños con un peso corporal de hasta 25 kg	2,0	1	2
Perfusión epidural continua En niños con un peso corporal de hasta 25 kg			
<i>0 a 6 meses</i> Dosis en bolo ^a Perfusión de hasta 72 horas	2,0 2,0	0,5-1 0,1 ml/kg/h	1-2 0,2 ml/kg/h
<i>6 a 12 meses</i> Dosis en bolo ^a Perfusión de hasta 72 horas	2,0 2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/h	1-2 0,4 ml/kg/h
<i>1 a 12 años</i> Dosis en bolo ^b Perfusión de hasta 72 horas	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/h	2 0,4 ml/kg/h

Las dosis incluidas en la Tabla deberán considerarse como directrices para el empleo en pediatría. Existen variaciones individuales. En niños con un peso corporal elevado, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis, que deberá basarse en el peso corporal ideal. El volumen para el bloqueo epidural caudal único y el volumen para las dosis epidurales en bolo no deben sobrepasar los 25 ml en ningún paciente. Se deberá consultar bibliografía adecuada en cuanto a los factores que afectan a las técnicas de bloqueo específicas y a los requerimientos individuales del paciente.

- Se recomienda emplear 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 del intervalo.
- Recomendada para el bloqueo epidural lumbar. Es apropiado reducir la dosis en bolo para la analgesia epidural torácica.

En niños, el uso de ropivacaína 7,5 y 10 mg/ml puede estar asociado a acontecimientos de toxicidad sistémica y central. En esta población es más apropiada la administración de las dosis menores (2 mg/ml y 5 mg/ml).

No se ha documentado el uso de ropivacaína en niños prematuros.

Tabla 3 Bloqueo de nervios periféricos. Lactantes a partir de 1 año de edad y niños de hasta 12 años

	Concentración mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (peri- y post-quirúrgico)			
Inyecciones únicas para el bloqueo de nervios periféricos p. ej., bloqueo del nervio ilioinguinal, bloqueo del plexo braquial, bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Bloqueos múltiples	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Perfusión continua para el bloqueo de nervios periféricos en niños de 1 a 12 años Perfusión de hasta 72 horas	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

Las dosis incluidas en la Tabla deberán considerarse como directrices para el empleo en pediatría. Existen variaciones individuales. En niños con un peso corporal elevado, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis, que deberá basarse en el peso corporal ideal. Se deberá consultar bibliografía adecuada en cuanto a los factores que afectan a las técnicas de bloqueo específicas y a los requerimientos individuales del paciente.

Las inyecciones únicas para el bloqueo de nervios periféricos (por ejemplo, bloqueo del nervio ilioinguinal, bloqueo del plexo braquial, bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca) no deben exceder de 2,5-3,0 mg/kg.

Las dosis de bloqueo periférico en lactantes y niños proporcionan orientación para su uso en niños sin enfermedades graves. Para niños con enfermedades graves se recomiendan dosis más conservadoras y una estrecha vigilancia.

Forma de administración

Se recomienda una aspiración cuidadosa antes y durante la inyección para prevenir la inyección intravascular. Se observarán estrechamente las funciones vitales del paciente durante la inyección. Si se producen síntomas tóxicos, la inyección deberá interrumpirse inmediatamente.

Una inyección epidural caudal única de 2 mg/ml de ropivacaína produce una analgesia post-quirúrgica idónea por debajo de T12 en la mayoría de los pacientes cuando se emplea una dosis de 2 mg/kg en un volumen de 1 ml/kg. Se puede ajustar el volumen de la inyección epidural caudal para obtener una distribución diferente del bloqueo sensorial, tal como se recomienda en la bibliografía. Se han estudiado dosis de hasta 3 mg/kg de una concentración de ropivacaína de 3 mg/ml en niños mayores de 4 años; sin embargo, esta concentración se asocia a una mayor incidencia de bloqueo motor.

Se recomienda fraccionar la dosis de anestésico local calculada, independientemente de la vía de administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la ropivacaína o a otros anestésicos locales de tipo amida.

Deberán considerarse las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia epidural, independientemente del anestésico local empleado.

Anestesia regional intravenosa.

Anestesia paracervical obstétrica.

Hipovolemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los procedimientos de anestesia regional deberán siempre realizarse en un área con equipamiento y personal adecuados. Deberá estar disponible en cualquier momento el equipo y fármacos necesarios para la monitorización y reanimación de emergencia. Los pacientes que van a recibir un bloqueo mayor deberán presentar un estado general óptimo y se les insertará una vía intravenosa antes de practicar el procedimiento de bloqueo. El responsable clínico tomará las precauciones necesarias para evitar la inyección intravascular (ver sección 4.2) y estará debidamente entrenado y familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos, toxicidad sistémica y otras complicaciones (ver secciones 4.8 y 4.9) tales como inyección subaracnoidea accidental que puede provocar un bloqueo espinal de la parte superior, con apnea o hipotensión. Se han producido más frecuentemente convulsiones tras el bloqueo del plexo braquial y tras el bloqueo epidural. Ello probablemente sea debido a una inyección intravascular accidental o a una rápida absorción desde el lugar de inyección.

Es necesario tener precaución para evitar inyecciones en zonas inflamadas.

Cardiovascular

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona) deben ser estrechamente supervisados. Se considerará la realización de un ECG, debido a que los efectos cardiacos pueden ser acumulativos.

Se han registrado casos raros de paro cardíaco durante el empleo de Naropin en anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico, especialmente después de la administración intravascular accidental en pacientes ancianos y en pacientes con enfermedad cardíaca concomitante. En algunos casos, la reanimación ha sido dificultosa. En caso de paro cardíaco, puede ser necesario realizar maniobras de reanimación prolongadas para aumentar la probabilidad de éxito.

Bloqueo de cabeza y cuello

Ciertos procedimientos de anestesia local tales como inyecciones en zonas de la cabeza y cuello pueden asociarse a una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local empleado.

Bloqueo de los troncos nerviosos periféricos

El bloqueo de los troncos nerviosos periféricos puede suponer la administración de un gran volumen de anestésico local en zonas altamente vascularizadas, a menudo cercanas a grandes vasos, en las que existe

un alto riesgo de inyección intravascular y/o una rápida absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Hipersensibilidad

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que se presente una hipersensibilidad cruzada con otros anestésicos locales tipo amida.

Hipovolemia

Los pacientes con hipovolemia debida a cualquier causa, pueden desarrollar una súbita hipotensión de carácter grave durante la anestesia epidural, independientemente del anestésico local empleado.

Pacientes con un mal estado general

Los pacientes con un mal estado general debido a edad avanzada u otros factores comprometedores tales como bloqueo parcial o completo de la conducción cardíaca, enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave requieren especial atención, aunque la anestesia regional esté frecuentemente indicada en este tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Ropivacaína se metaboliza en el hígado y, por lo tanto, deberá emplearse con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave; puede requerirse la reducción de la repetición de las dosis debido a una eliminación retardada. Normalmente no existe la necesidad de modificar la dosis en pacientes con alteración renal cuando se administra para un tratamiento de dosis única o a corto plazo. La acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas, frecuentemente observada en pacientes con insuficiencia renal crónica, puede aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

Porfiria aguda

Naropin solución inyectable o solución para perfusión es posiblemente porfiriogénico y sólo debe ser prescrito en pacientes con porfiria aguda en casos en los que no exista una alternativa más segura. En el caso de pacientes que sean sensibles, deberán tomarse las debidas precauciones, de acuerdo con la bibliografía adecuada y/o consultarse a expertos en la enfermedad.

Condrolisis

Se han notificado casos de condrolisis en pacientes que han recibido una perfusión intra-articular continua post-operatoria con anestésicos locales, incluyendo ropivacaína. La mayoría de los casos notificados de condrolisis han afectado a la articulación del hombro. La perfusión intra-articular continua no es una indicación aprobada de Naropin. La perfusión intra-articular continua con Naropin debe evitarse, ya que no se ha establecido su eficacia ni seguridad.

Excipientes con acción/efecto reconocidos

Este medicamento contiene un máximo de 3,7 mg de sodio por ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Administración prolongada

Se deberá evitar la administración prolongada de ropivacaína en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes del CYP1A2, tales como fluvoxamina y enoxacino (ver sección 4.5).

4.4.1 Población pediátrica

Los neonatos pueden necesitar atención especial debido a la inmadurez de sus rutas metabólicas. Las mayores variaciones en las concentraciones plasmáticas de ropivacaína observadas en los ensayos clínicos en neonatos sugieren que puede haber un mayor riesgo de toxicidad sistémica en este grupo de edad,

especialmente durante la perfusión epidural continua. Las dosis recomendadas en neonatos se basan en datos clínicos limitados. Cuando se emplea ropivacaína en este grupo de pacientes, es necesario monitorizar regularmente la toxicidad sistémica (por ejemplo, vigilando la aparición de signos de toxicidad en el SNC, ECG, SpO₂) y la neurotoxicidad local (por ejemplo, recuperación prolongada). Esta monitorización debe continuarse después de terminar la perfusión de ropivacaína debido a su lenta eliminación en neonatos.

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ropivacaína 7,5 mg / ml y 10 mg / ml en niños de hasta 12 años.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ropivacaína 2 mg / ml para bloqueos periféricos en niños menores de 12 años.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ropivacaína 2 mg / ml para el bloqueo nervioso periférico en lactantes menores de 1 año.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

NAROPIN debe emplearse con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o fármacos estructuralmente relacionados con los anestésicos locales tipo amida, por ejemplo ciertos antiarrítmicos, tales como lidocaína y mexiletina, debido a que los efectos tóxicos sistémicos son acumulativos. El uso simultáneo de NAROPIN con anestésicos generales u opiáceos puede hacer que se potencien mutuamente los efectos (adversos) de los fármacos. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con ropivacaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona), pero se recomienda tener precaución (ver también la sección 4.4).

El citocromo P450 (CYP) 1A2 está involucrado en la formación de 3-hidroxi-Ropivacaína, el metabolito principal. El aclaramiento plasmático *in vivo* de ropivacaína se redujo hasta un 77% durante la administración conjunta de fluvoxamina, un inhibidor selectivo y potente del CYP1A2. Así, los inhibidores potentes del CYP1A2, tales como fluvoxamina y enoxacino, administrados concomitantemente durante la administración prolongada de NAROPIN, pueden interaccionar con éste. Se evitará una administración prolongada de ropivacaína en pacientes que se estén tratando de forma concomitante con inhibidores potentes del sistema CYP1A2 (ver también sección 4.4.).

El aclaramiento plasmático de ropivacaína *in vivo* se redujo en un 15% durante la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor selectivo y potente del sistema 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Aparte de la administración epidural para su empleo en obstetricia, no existen datos suficientes sobre el uso de ropivacaína durante el embarazo en humanos. Los estudios experimentales en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

4.6.2 Lactancia

No existen datos acerca de la excreción de ropivacaína en la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos disponibles. Dependiendo de la dosis, los anestésicos locales pueden presentar una pequeña influencia sobre la función y coordinación mental incluso en ausencia de toxicidad del SNC y pueden deteriorar temporalmente la locomoción y el nivel de alerta.

4.8 Reacciones adversas

Generales

El perfil de reacciones adversas de NAROPIN es similar al que presentan otros anestésicos locales tipo amida de acción prolongada. Las reacciones adversas al fármaco deberán distinguirse de los efectos fisiológicos debidos al bloqueo nervioso en sí, por ejemplo disminución en la presión sanguínea y bradicardia durante el bloqueo espinal/epidural.

Tabla 4 Tabla de reacciones adversas al fármaco

Las frecuencias utilizadas en la tabla de la sección 4.8 son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, mareo, cefalea.
	Poco frecuentes	Síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, convulsiones Grand mal, crisis epiléptica, sensación de mareo, parestesia peribucal, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, tinnitus, alteraciones de la visión, disartria, espasmos musculares, temblores)*, Hipoestesia.
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia, taquicardia.
	Raras	Paro cardíaco, arritmias cardíacas.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión ^a .
	Frecuentes	Hipertensión.
	Poco frecuentes	Síncope.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas.
	Frecuentes	Vómitos ^b .
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Retención de orina.
Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración	Frecuentes	Elevación de la temperatura, rigidez, dolor de espalda.
	Poco frecuentes	Hipotermia.
	Raras	Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, edema angioneurótico y urticaria)

^a La hipotensión es menos frecuente en niños ($> 1/100$).

^b Los vómitos son más frecuentes en niños ($> 1/10$).

* Estos síntomas suelen aparecer debido a una inyección intravascular accidental, sobredosis o absorción rápida, ver sección 4.9.

Reacciones adversas al fármaco relacionadas con la clase

Complicaciones neurológicas

Se han asociado con la anestesia regional, independientemente del anestésico local empleado, neuropatía y disfunción de la médula espinal (por ejemplo síndrome de la arteria espinal anterior, aracnoiditis, cola de caballo) que raramente pueden ocasionar secuelas permanentes.

Bloqueo espinal total

Puede darse un bloqueo espinal total si se administra accidentalmente una dosis epidural vía intratecal.

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 concentración elevada de anestésico local en sangre, que puede ser debido a una inyección intravascular (accidental), sobredosis o una absorción excepcionalmente rápida de zonas altamente vascularizadas, ver también sección 4.4. Las reacciones del SNC son similares para todos los anestésicos locales tipo amida, mientras que las reacciones cardíacas dependen más del fármaco, tanto cuantitativamente como cualitativamente.

Toxicidad del sistema nervioso central

La toxicidad del sistema nervioso central es una respuesta graduada con un aumento de gravedad de los síntomas y signos. Inicialmente, se observan síntomas tales como las alteraciones visuales o auditivas, entumecimiento peribucal, mareo, sensación de mareo, hormigueo y parestesia. La disartria, rigidez muscular y espasmos musculares son más graves y pueden preceder el inicio de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben ser interpretados como comportamiento neurótico. Puede seguir inconsciencia y convulsiones Grand mal, que podrían durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia e hipercapnia aparecen rápidamente durante las convulsiones debido al aumento de la actividad muscular junto con la interferencia con la respiración. En casos graves incluso puede aparecer apnea. La acidosis respiratoria y metabólica aumentan y extienden los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación ocurre después de la redistribución del fármaco anestésico local desde el sistema nervioso central y el subsiguiente metabolismo y excreción. La recuperación puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades de fármaco.

Toxicidad del sistema cardiovascular

La toxicidad cardiovascular indica una situación más grave. Pueden darse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas elevadas de anestésicos locales. En voluntarios, la perfusión intravenosa de ropivacaína provocó signos de depresión de la conductividad y contractilidad.

Los efectos tóxicos cardiovasculares vienen precedidos, generalmente, por signos de toxicidad del sistema nervioso central, a menos que el paciente esté recibiendo un anestésico general o esté profundamente sedado con fármacos tales como benzodiazepinas o barbitúricos.

En niños, los primeros signos de toxicidad por el anestésico local pueden ser difíciles de detectar debido a que puede que no sean capaces de expresarlos verbalmente. Ver también sección 4.4.

4.8.1 Población pediátrica

En niños, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sean las mismas que en adultos, excepto la hipotensión, que ocurre con menos frecuencia en niños (<1 de cada 10) y los vómitos, que ocurren con más frecuencia en niños (> 1 de cada 10).

En niños, los primeros signos de toxicidad por el anestésico local pueden ser difíciles de detectar debido a que puede que no sean capaces de expresarlos verbalmente. (Ver también sección 4.4).

Tratamiento de la toxicidad sistémica aguda

Ver sección 4.9.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La inyección intravascular accidental de anestésicos locales pueden provocar efectos tóxicos sistémicos inmediatos (desde segundos a unos minutos). En caso de sobredosis, es posible que las concentraciones plasmáticas máximas no se alcancen hasta pasadas una o dos horas, dependiendo del lugar de inyección, pudiendo por tanto, retrasarse la aparición de los signos de toxicidad. (Ver sección 4.8).

Tratamiento de la toxicidad sistémica aguda

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, debe interrumpirse inmediatamente la inyección de anestésico local y se deben tratar rápidamente los síntomas del SNC (convulsiones, depresión del SNC) con una adecuada ventilación/respiración asistida y la administración de fármacos anticonvulsivantes.

Si se produjese paro circulatorio, debe aplicarse inmediatamente reanimación cardiopulmonar. Una oxigenación y ventilación óptimas, el mantenimiento de la circulación, así como el tratamiento para la acidosis son de vital importancia.

Si se observa depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia), debe considerarse un tratamiento adecuado con fluidos intravenosos, vasopresores y/o fármacos cardiotónicos. Los niños deberán recibir dosis proporcionales a su edad y peso.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos locales, amidas

Código ATC: N01B B09

Ropivacaína es un anestésico local tipo amida de acción prolongada con efectos tanto analgésicos como anestésicos. A altas dosis produce anestesia quirúrgica, mientras que a dosis bajas origina un bloqueo sensorial acompañado de un bloqueo motor limitado y no progresivo.

El mecanismo es una reducción reversible de la permeabilidad de la membrana de la fibra nerviosa a los iones de sodio. Como consecuencia, la velocidad de despolarización disminuye y se incrementa el umbral necesario para producirse excitación, dando lugar a un bloqueo local de los impulsos nerviosos.

La propiedad más característica de ropivacaína es la prolongada duración de acción. El inicio y la duración de la acción de la eficacia anestésica local dependen del lugar de administración y de la dosis, pero no están influidas por la presencia de un agente vasoconstrictor (por ejemplo adrenalina-epinefrina). Una información más detallada del inicio y la duración de la acción de NAROPIN, se expone en la Tabla 1 incluida en “Posología y forma de administración”.

Los voluntarios sanos expuestos a perfusiones intravenosas toleraron bien ropivacaína a dosis bajas y con síntomas del SNC esperados a la dosis máxima tolerada. La experiencia clínica con este fármaco indica un buen margen de seguridad cuando se emplea idóneamente a las dosis recomendadas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ropivacaína posee un centro quiral y está disponible como el enantiómero-S(-) puro. Es altamente soluble a los lípidos. Todos los metabolitos poseen un efecto anestésico local pero una potencia considerablemente menor y una duración más corta que las de ropivacaína.

La concentración plasmática de ropivacaína depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del lugar de la inyección. Ropivacaína sigue una cinética lineal y la Cmax es proporcional a la dosis.

En adultos, ropivacaína muestra una absorción completa y bifásica desde el espacio epidural con vidas medias de las dos fases del orden de 14 minutos y 4 horas. La absorción lenta es el factor limitante en la eliminación de ropivacaína y explica por qué la vida media de eliminación aparente es superior después de la administración epidural que tras la administración intravenosa. En niños, ropivacaína también muestra una absorción bifásica desde el espacio epidural caudal.

Ropivacaína presenta un aclaramiento plasmático total medio del orden de 440 ml/minuto, un aclaramiento renal de 1 ml/minuto, un volumen de distribución en la fase estacionaria de 47 litros y una vida media terminal de 1,8 horas tras la administración intravenosa. Ropivacaína presenta un índice de extracción hepática intermedia de aproximadamente 0,4. A nivel plasmático, se une mayoritariamente a la glicoproteína ácida α_1 con una fracción libre del 6%.

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas totales durante la perfusión interescalena y epidural continuas, relacionado con un aumento post-operatorio de la glicoproteína ácida α_1 . Las variaciones en la concentración de sustancia libre, sustancia farmacológicamente activa, han sido menores que en las de la concentración plasmática total.

Debido a que la ropivacaína presenta una tasa de extracción hepática de intermedia a baja, la duración de su eliminación debería depender de la concentración plasmática libre. Un aumento post-quirúrgico en la AAG disminuirá la fracción libre debido a un aumento de la unión a proteínas, lo que disminuirá el aclaramiento total y tendrá como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas totales, tal y como se ha observado en los estudios en pediatría y en adultos. El aclaramiento de la ropivacaína libre no se ve alterado tal y como se demuestra por la estabilidad de las concentraciones libres, durante la perfusión post-quirúrgica. La concentración plasmática libre es la que está relacionada con los efectos farmacodinámicos sistémicos y la toxicidad.

Ropivacaína cruza fácilmente la barrera placentaria, alcanzándose rápidamente el equilibrio con la concentración libre. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que resulta en unas concentraciones plasmáticas totales menores en el feto que en la madre.

Ropivacaína se metaboliza extensamente, predominantemente por hidroxilación aromática. Un total del 86% de la dosis se excreta por la orina después de la administración intravenosa, de la cual sólo un 1% se elimina como fármaco inalterado. El metabolito principal es 3-hidroxi-Ropivacaína, del cual un 37% se excreta por la orina, fundamentalmente en forma de compuesto conjugado. La excreción urinaria de 4-hidroxi-Ropivacaína, el metabolito N-dealquilado (PPX) y el metabolito 4-hidroxi-dealquilado corresponde a un 1-3%. 3-hidroxi-Ropivacaína conjugada y no conjugada muestra sólo concentraciones detectables en plasma.

Se ha observado un patrón similar de metabolitos en niños mayores de 1 año de edad.

La alteración de la función renal tiene poca o nula influencia sobre la farmacocinética de la ropivacaína. El aclaramiento renal del PPX está significativamente correlacionado con el aclaramiento de la creatinina. Una falta de correlación entre la exposición total, expresada como AUC, con el aclaramiento de la creatinina indica que el aclaramiento total del PPX incluye una eliminación no renal, además de excreción renal. Algunos pacientes con alteración de la función renal pueden mostrar una mayor exposición al PPX como resultado de un aclaramiento no renal bajo. Debido a la reducida toxicidad del PPX sobre el SNC, en comparación con ropivacaína, las consecuencias clínicas se consideran insignificantes en el tratamiento a corto plazo. No se han estudiado pacientes con enfermedad renal en estadio final sometidos a diálisis.

No existe evidencia de racemización *in vivo* de ropivacaína.

Pediatría

La farmacocinética de ropivacaína se determinó en un análisis farmacocinético poblacional conjunto con los datos obtenidos en 192 niños de 0 a 12 años de edad. Hasta que se alcanza la madurez de la función hepática, tanto el aclaramiento de ropivacaína libre y el del PPX, como el volumen de distribución de la ropivacaína libre, dependen del peso corporal y de la edad. Una vez alcanzada dicha madurez, dependen principalmente del peso corporal. Parece ser que la madurez en el aclaramiento de la ropivacaína libre se alcanza a los 3 años de edad; la del PPX, al año de edad; y la del volumen de distribución de la ropivacaína libre, a los 2 años de edad. El volumen de distribución del PPX libre depende únicamente del peso corporal. Debido a que el PPX presenta una mayor vida media y un aclaramiento menor, puede acumularse durante la perfusión epidural.

El aclaramiento de la ropivacaína libre (Cl_u) en mayores de 6 meses ha alcanzado valores comprendidos dentro del intervalo observado en adultos. Los valores de aclaramiento total (CL) de ropivacaína recogidos en la Tabla 5 son aquellos no modificados por el aumento post-quirúrgico de AAG.

Tabla 5 Estimación de los parámetros farmacocinéticos derivados del análisis farmacocinético poblacional conjunto en pediatría

Grupo de edad	Peso Corporal ^a kg	Cl_u ^b (l/h/kg)	V_u ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	$t_{1/2}$ ^e (h)	$t_{1/2PPX}$ ^f (h)
---------------	----------------------------------	---------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	----------------------------------

Recién nacido	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mes	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 meses	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 año	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 años	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 años	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

- a Mediana de peso corporal medio para la correspondiente edad tomada de la base de datos de la OMS.
- b Aclaramiento de ropivacaína libre.
- c Volumen de distribución de ropivacaína libre.
- d Aclaramiento total de ropivacaína.
- e Semivida terminal de la ropivacaína.
- f Semivida terminal del PPX.

La media simulada de la concentración plasmática máxima libre (Cu_{max}) después de un bloqueo caudal único tendió a ser más elevada en neonatos. El tiempo hasta la Cu_{max} (t_{max}) disminuyó al aumentar la edad (Tabla 6). La media simulada de las concentraciones plasmáticas libres al terminar una perfusión epidural continua de 72 h en neonatos fue más elevada que en niños, aun siguiendo las recomendaciones en el ritmo de infusión. Ver también sección 4.4.

Tabla 6 Media simulada e intervalo observado de Cu_{max} tras el bloqueo caudal único

Grupo de edad	Dosis (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (h)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 mes	2,00	0,0582	2,00	0,05 –0,08 (n=5)
1-6 meses	2,00	0,0375	1,50	0,02 –0,09 (n=18)
6-12 meses	2,00	0,0283	1,00	0,01 –0,05 (n=9)
1-10 años	2,00	0,0221	0,50	0,01 –0,05 (n=60)

a Concentración plasmática máxima libre.

b Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima libre.

c Concentración plasmática máxima libre observada y normalizada por dosis.

A los 6 meses, el punto crítico para modificar el ritmo de infusión recomendado para la perfusión epidural continua, el aclaramiento de ropivacaína libre ha alcanzado el 34% y el PPX libre, el 71% de su valor maduro. La exposición sistémica es mayor en neonatos y también algo más elevada en niños de entre 1 y 6 meses en comparación con niños mayores, lo que está relacionado con la inmadurez de su función hepática. Sin embargo, este aumento en la exposición sistémica se compensa parcialmente disminuyendo un 50 % el ritmo de infusión de la perfusión continua en menores de 6 meses.

Las simulaciones basadas en la suma de las concentraciones plasmáticas libres de ropivacaína y PPX, basadas en los parámetros farmacocinéticos y sus variaciones en los análisis poblacionales, indican que para el bloqueo caudal único, la dosis recomendada debería multiplicarse por 2,7 para el grupo más joven y por 7,4 en el grupo de 1 a 10 años de edad, para que el límite superior del intervalo de confianza al 90% alcanzara el umbral de toxicidad sistémica. Los factores correspondientes a la perfusión epidural continua son 1,8 y 3,8 respectivamente.

Las simulaciones basadas en la suma de las concentraciones plasmáticas libres de ropivacaína y PPX, basadas en los parámetros farmacocinéticos y sus varianzas en los análisis poblacionales, indican que para lactantes a partir de 1 año y niños de hasta 12 años de edad que recibieron un bloqueo nervioso periférico único (ilioinguinal) de 3 mg/kg, la mediana del límite de concentración libre alcanzada después de 0,8 h es 0,0347 mg/l, una décima parte del umbral de toxicidad (0,34 mg/l). El límite superior del intervalo de confianza del 90% para la concentración plasmática máxima libre es 0,074 mg/l, una quinta parte del umbral de toxicidad. De modo similar, para un bloqueo periférico continuo (0,6 mg de ropivacaína/kg durante 72 h) precedido por un bloqueo nervioso periférico único de 3 mg/kg, la mediana del límite de concentración libre alcanzada es 0,053 mg/l. El límite superior del intervalo de confianza del 90% para la concentración plasmática máxima libre es 0,088 mg/l, un cuarta parte del umbral de toxicidad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En base a estudios convencionales de farmacología sobre seguridad, toxicidad de dosis única y repetida, toxicidad reproductiva, potencial mutagénico y toxicidad local, no se identificaron riesgos en humanos a parte 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio.
Acido clorhídrico.
Hidróxido de sodio.
Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

No se han investigado compatibilidades con otras soluciones, a parte de las mencionadas en la sección 6.6. Se puede producir precipitación en soluciones alcalinas ya que ropivacaína muestra escasa solubilidad a pH > 6,0.

6.3 Periodo de validez

En ampollas (Polyamp) es de 3 años.

En las bolsas de perfusión (Polybag) es de 2 años.

Periodo de validez después de la apertura:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser empleado de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos para la realización de mezclas y condiciones de almacenamiento antes de su empleo son responsabilidad del usuario y generalmente no deberían sobrepasar las 24 horas a 2-8°C.

Para la realización de mezclas, ver sección 6.6.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 30°C. No congelar.

Para almacenamiento después de la apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

NAROPIN 2 mg/ml:

- 5 ampollas de polipropileno (Polyamp) de 10 ml envasadas en blister estéril.
- 5 bolsas de polipropileno (Polybag) de 100 ml envasadas en blister estéril.

NAROPIN 7,5 mg/ml:

- 5 ampollas de polipropileno (Polyamp) de 10 ml envasadas en blister estéril.

NAROPIN 10 mg/ml:

- 5 ampollas de polipropileno (Polyamp) de 10 ml envasadas en blister estéril.

Las ampollas de polipropileno (Polyamp) están especialmente diseñadas para ajustarse a los tipos de cierre de jeringa "Luer lock" y "Luer fit".

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

NAROPIN no contiene conservantes y está destinado sólo para un único uso. Desechar cualquier solución no utilizada.

El envase intacto no se debe re-introducir en el autoclave. Se deberá escoger un envase en blister cuando se requiera un entorno estéril.

La solución para perfusión de NAROPIN en bolsas de plástico para perfusión (Polybag) es química y físicamente compatible con los siguientes fármacos:

Concentración de NAROPIN: 1-2 mg/ml	
Aditivo	Concentración*
Citrato de fentanilo	1,0-10,0 microgramos/ml
Citrato de sufentanilo	0,4-4,0 microgramos/ml
Sulfato de morfina	20,0-100,0 microgramos/ml
Clorhidrato de clonidina	5,0-50,0 microgramos/ml

* Los intervalos de concentración establecidos en la tabla son más amplios que los empleados en la práctica clínica. Las perfusiones epidurales de NAROPIN/citrato de sufentanilo, NAROPIN/sulfato de morfina y NAROPIN/clorhidrato de clonidina no se han evaluado en estudios clínicos.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso. La solución sólo debe utilizarse si está clara, prácticamente libre de partículas y si el envase no está dañado.

Las mezclas son química y físicamente estables durante un periodo de 30 días a temperaturas de 20° a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, las mezclas se deberán emplear inmediatamente; si no fuese así, los tiempos y condiciones de almacenamiento internos antes de su utilización son responsabilidad del personal que las manipula y normalmente, no deberían prolongarse más de 24 horas a una temperatura de 2° a 8°C.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, nº 56
Edificio Alamo
28033 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NAROPIN POLYAMP 2 mg/ml, solución inyectable: 61.273
NAROPIN POLYAMP 7,5 mg/ml, solución inyectable: 61.275
NAROPIN POLYAMP 10 mg/ml, solución inyectable: 61.276
NAROPIN POLYBAG 2 mg/ml, solución para perfusión (bolsas de 100 ml): 61.279

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Octubre 1997

Fecha de la última renovación: 1 Agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

22.May.14 (073 Chondrolysis + 074/G WS Paed + elim 200ml) / 23.Apr.2013 (SmPC)