

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropsine 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Ropsine 2 mg/ml:

Cada ml de solución inyectable contiene 2 mg de hidrocloreuro de ropivacaína

Cada ampolla de 10 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de ropivacaína

Cada ampolla de 20 ml contiene 40 mg de hidrocloreuro de ropivacaína

Excipientes:

Ropsine 2 mg/ml:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,47 mmol (o 33,9 mg) de sodio

Cada ampolla de 20 ml contiene 2,95 mmol (o 67,8 mg) de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución inyectable acuosa transparente, incolora, estéril, isotónica, isobárica con un pH de 4.0 a 6.0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ropsine 2 mg/ml solución inyectable está indicado en el tratamiento del dolor agudo.

En adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:

- Perfusión epidural continua o administración en bolo intermitente durante el postoperatorio 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 y niños de hasta los 12 años de edad inclusive:

- Bloqueo nervioso periférico único y continuo

En neonatos, lactantes y niños de hasta 12 años de edad inclusive (peri- y post-operatorio)

- Bloqueo caudal epidural
- Perfusión epidural continua

4.2. Posología y forma de administración

Ropsine sólo debe ser usado por, o bajo la supervisión de, médicos experimentados en anestesia regional.

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

La tabla que se muestra a continuación es una guía sobre las dosis más habitualmente empleadas 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.

Indicación	Concentración	Volumen	Dosis	Inicio acción	Duración
	mg/ml	ml	mg	minutos	horas
Administración epidural lumbar					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Inyecciones intermitentes (top-up) por ejemplo. tratamiento del dolor en el parto	2,0	10-15 (intervalo mínimo 30 minutos)	20-30	--	--
Perfusión continua por ejemplo, dolor del parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	--	--
Tratamiento del dolor post-operatorio	2,0	6-14ml/h	12-28 mg/h		
Administración epidural torácica					
Perfusión continua (tratamiento del dolor post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	--	--
Bloqueo periférico					
por ejemplo, bloqueo 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 ejemplo, tratamiento del dolor post-operatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	--	--

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 necesarias 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.

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 Ropsine 10 mg/ml. Para la analgesia (por ejemplo, la administración epidural para el tratamiento del dolor agudo) se aconsejan las concentraciones y dosis más bajas.

Forma de administración

Administración perineural y epidural por inyección.

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 3-5 ml de lidocaína 2% (lignocaína) con adrenalina (epinefrina) 1:200.000. 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 Ropsine 2 mg/ml. Velocidades de perfusión de 6-14 ml (12-28 mg) por hora proporcionan una analgesia adecuada con sólo un ligero y no progresivo bloqueo motor en la mayoría de los casos con dolor post-operatorio y 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 hidrocloreto de ropivacaína 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 hidrocloreto de ropivacaína y fentanilo proporcionó un mejor alivio del dolor pero causó efectos secundarios de tipo opiáceo; se ha investigado dicha combinación sólo para hidrocloreto de ropivacaína 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 hidrocloreto de ropivacaína 7,5 mg/ml y un bloqueo interescaleno con 225 mg de hidrocloreto de ropivacaína 7,5 mg/ml, respectivamente, antes de la cirugía; manteniéndose entonces la analgesia con hidrocloreto de ropivacaína 2 mg/ml. Velocidades de perfusión o inyecciones intermitentes de 10-20 mg por hora durante 48 horas, provocaron una analgesia adecuada y fueron correctamente toleradas.

Insuficiencia renal

Normalmente no existe la necesidad de modificar la dosis en pacientes con alteración de la función renal cuando se administra para un tratamiento de dosis única o a corto plazo (ver sección 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Hidrocloreto de ropivacaína se metaboliza en el hígado y, por tanto, deberá emplearse con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave. Puede requerirse reducir la repetición de las dosis debido a una eliminación retardada. (ver sección 4.4 y 5.2).

Pacientes pediátricos de 0 hasta 12 años de edad inclusive

Indicación	Concentración mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg
Bloqueo epidural caudal único	2,0	1	2
Bloqueos inferiores a T12, en niños con un peso corporal de hasta 25 kg			
Perfusión epidural continua			
En niños con un peso corporal de hasta 25 kg			
<i>0 a 6 meses</i>			
Dosis en bolo ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfusión de hasta 72 horas	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6 a 12 meses</i>			
Dosis en bolo ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfusión de hasta 72 horas	2,	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>1 a 12 years</i>			

Dosis en bolo ^b	2,0	1	2
Perfusión de hasta 72 horas	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 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. 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.

- a 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.
- b Recomendada para el bloqueo epidural lumbar. Es apropiado reducir la dosis en bolo para la analgesia epidural torácica.

Lactantes a partir de un año y niños de hasta 12 años:

Las dosis de ropivacaína propuestas para el bloqueo nervioso periférico en lactantes y niños proporcionan directrices para el uso en niños sin enfermedad grave. Para niños con enfermedades graves se recomienda una dosis más conservadora y una estrecha monitorización.

Las inyecciones únicas para el bloqueo nervioso periférico (por ejemplo, bloqueo del nervio ilioinguinal, bloqueo del plexo braquial) no deben exceder de 2,5-3,0 mg/kg.

La perfusión continua para bloqueo nervioso periférico se recomienda a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/k/h) hasta las 72 h.

El empleo de hidrocloreuro de ropivacaína en niños prematuros no se ha documentado.

Forma de administración

Administración epidural por inyección.

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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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.

En caso que se recomiende la perfusión de hidrocloreuro de ropivacaína, puede utilizarse Ropsine solución inyectable.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a otros anestésicos locales de tipo amida, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- 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.

Efectos cardiovascular

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona) deben ser estrechamente supervisados y se considerará la realización de un ECG, debido a que los efectos cardiacos pueden ser acumulativos (ver sección 4.5).

Se han registrado casos raros de paro cardíaco durante el empleo de hidrocloreuro de ropivacaína 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 (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.3).

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 cardiaca, 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

Hidrocloruro de 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

Ropsine solución inyectable 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.

Condrólisis

Ha habido informes post-marketing de condrólisis en pacientes que en el post-operatorio recibieron perfusión intra-articular continua de anestésicos locales, incluyendo ropivacaína. La mayoría de casos notificados de condrólisis han implicado la articulación del hombro. La perfusión intra-articular continua no es una indicación aprobada para Ropsine. Se debe evitar la perfusión intra-articular continua con Ropsine, debido a que no se ha establecido la eficacia y seguridad.

Administración prolongada

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

Población pediátrica

Los neonatos pueden necesitar atención especial debido a la inmadurez de sus rutas metabólicas. Las altas variaciones en las concentraciones plasmáticas de hidrocloruro 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 hidrocloreuro de 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 Ropsine 2 mg/ml para bloqueo nervioso periférico en lactantes menores de 1 año.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ropsine 2 mg/ml para los bloqueos periféricos en niños hasta 12 años.

Ropsine 2 mg/ml:

Este medicamento contiene 3,39 mg de sodio por ml, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2g de sodio para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hidrocloreuro de ropivacaína 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 Ropsine 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 hidrocloreuro de 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 hidrocloreuro 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 Ropsine, pueden interactuar con éste. Se evitará una administración prolongada de hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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.

Hidrocloreuro de 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

Fertilidad

No existe datos acerca de la fertilidad.

Embarazo

Aparte de la administración epidural para su empleo en obstetricia, no existen datos suficientes sobre el uso de hidrocloreuro 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).

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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

El perfil de reacciones adversas de Ropsine 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, y acontecimientos causados por punción de aguja (por ejemplo, hematoma espinal, dolor de cabeza de punción postdural, meningitis y absceso epidural).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, náuseas, vómitos e hipertensión, son muy habituales durante la anestesia y cirugía en general y no es posible distinguir aquellas causadas por la situación clínica de aquellas causadas por el fármaco o el bloqueo.

El porcentaje de pacientes que pueden sufrir reacciones adversas varía con la ruta de administración de Ropsine. Reacciones adversas sistémicas y localizadas de Ropsine normalmente ocurren debido a un exceso de dosis, absorción rápida, o inyección intravascular inadvertida.

La frecuencia de los efectos adversos listados abajo se define usando la siguiente convención:

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 $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea, parestesias, mareo

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

Frecuencia no conocida: Discinesia

Trastornos cardiacos:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Elevación de la temperatura, escalofríos
Poco frecuentes: Hipotermia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, edema angioneurótico y urticaria)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor de espalda

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

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

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

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 por 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, cefalea ligera, 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 tónico-clónicas (gran 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 aumenta y extiende 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 hidrocloreuro de ropivacaína provocó signos de depresión de la conductividad y contractilidad cardíacas.

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.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de reacciones adversas en niños se espera que sea igual que en adultos, excepto para la hipotensión que se produce con menos frecuencia en niños (<1 en 10) y el vómito que ocurre 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 porque es posible que no sean capaces de expresarlos verbalmente (Ver también sección 4.4).

Tratamiento de la toxicidad sistémica aguda

Ver sección 4.9.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

La inyección intravascular accidental de anestésicos locales puede provocar efectos tóxicos sistémicos inmediatos (desde segundos a algunos 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, “Toxicidad sistémica aguda”, “Sistema nervioso central” y “Sistema cardiovascular”).

Tratamiento de la sobredosis

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. Son de vital importancia una oxigenación y ventilación óptimas, el mantenimiento de la circulación, así como el tratamiento para la acidosis.

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: N01BB09

Hidrocloruro de 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 hidrocloruro 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 epinefrina). Para una información más detallada del inicio y la duración de la acción de Ropsine (ver sección 4.2).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Hidrocloruro de 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 con una potencia considerablemente menor y una duración más corta que las de hidrocloruro de ropivacaína.

La concentración plasmática de hidrocloruro de ropivacaína depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del lugar de la inyección. Hidrocloruro de ropivacaína sigue una cinética lineal y la C_{max} es proporcional a la dosis.

Hidrocloruro de 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 hidrocloruro 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 pacientes pediátricos, hidrocloruro de ropivacaína también muestra una absorción bifásica desde el espacio epidural caudal.

Hidrocloruro de 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. Hidrocloruro de ropivacaína presenta un índice de extracción hepática intermedia de aproximadamente 0,4. A nivel plasmático, se une mayoritariamente a la glicoproteína ácida $\alpha 1$ 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 $\alpha 1$.

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 el hidrocloruro de 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 del hidrocloruro de 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.

Hidrocloruro de 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.

Biotransformación y eliminación

Hidrocloruro de 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 ropivacaína hidrocloruro inalterada. 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- hidroxí-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.

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

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de hidrocloruro 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 hidrocloruro de ropivacaína libre y el del PPX libre, como el volumen de distribución de hidrocloruro de 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 hidrocloruro de ropivacaína libre se alcanza a los 3 años de edad; la del PPX, al año de edad; y la del volumen de distribución de hidrocloruro de 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 del hidrocloruro de 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) del hidrocloruro de ropivacaína recogidos en la tabla de abajo son aquellos no modificados por el aumento post-quirúrgico de AAG.

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

Grupo de edad	Peso corporal ^a	Cl_u^b	V_u^c	Cl^d	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2ppx}^f$
	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Recién nacido	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 m	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 m	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 a	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 a	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 a	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 OMS,

^b Aclaramiento de hidrocloruro de ropivacaína libre

^c Volumen de distribución de hidrocloruro de ropivacaína libre

^d Aclaramiento total de hidrocloruro de ropivacaína

^e Semivida terminal de la hidrocloruro de ropivacaína

^f Semivida terminal de 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 y el tiempo hasta la Cu_{max} (t_{max}) disminuyó al aumentar la edad. La media simulada de las concentraciones plasmáticas libres al terminar una perfusión epidural continua de 72 h en neonatos fue más elevada que en lactantes y niños, aun siguiendo las recomendaciones en el ritmo de perfusión. (ver sección 4.4).

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 m	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 m	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 m	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 a	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentración plasmática libre máxima

^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 perfusión recomendado para la perfusión epidural continua, el aclaramiento de hidrocóloruro 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 perfusión de la perfusión continua en menores de 6 meses.

Las simulaciones basadas en la suma de las concentraciones plasmáticas libres de hidrocóloruro 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.

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 hidrocóloruro de ropivacaína (por ejemplo, signos sobre el SNC, incluyendo convulsiones, y cardiotoxicidad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para el ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se han investigado compatibilidades con otras soluciones, por lo que este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Se puede producir precipitación en soluciones alcalinas ya que el hidrocloreto de ropivacaína muestra escasa solubilidad a $\text{pH} > 6,0$.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez previa apertura

3 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, la conservación durante la utilización y las condiciones antes de su empleo son responsabilidad del usuario y generalmente no deberían sobrepasar las 24 horas a 2-8°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Para almacenamiento después de la apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ropsine 2 mg/ml solución inyectable EFG

Ampollas de polipropileno:

10 ampollas de 10ml, 10 ampollas de 20ml – ampollas estériles, en blíster de plástico

Las ampollas de polipropileno 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

Manipulación

Los medicamentos Ropsine son productos sin conservantes y están destinados **para un solo uso**. Desechar cualquier solución no utilizada.

El medicamento deberá ser inspeccionado visualmente antes de su uso. La solución debe utilizarse únicamente si la solución es transparente, prácticamente libre de partículas y si en envase está intacto.

El envase intacto no se debe re-introducir en el autoclave.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LAPHYSAN S.A.U.

Anabel Segura, 11 Edificio B, Planta Baja, Puerta 3, Oficina 3

28108 Alcobendas

Madrid España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

XX.XXX

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

11/05/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023