

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable EFG

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable EFG

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable:

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

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

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable:

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

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

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable:

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,45 mmol (33,4 mg) de sodio.

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,36 mmol (31,5 mg) de sodio.

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable:

Cada ampolla de 10 ml contiene 1,31 mmol (30,3 mg) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable .

Solución transparente e incolora.

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable:

pH: 4,5-6,0

Osmolaridad: 252-308 mOsmol/kg

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable:

pH: 4,5-6,0
Osmolaridad: 261-319 mOsmol/kg

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable:
pH: 4,5-6,0
Osmolaridad: 270-330 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ropivacaína Altan 10 mg/ml está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años para Anestesia en cirugía:

- Bloqueos epidurales para cirugía.

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años para Anestesia en cirugía:

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

Ropivacaína Altan 2 mg/ml está indicado en el tratamiento del dolor agudo en adultos y adolescentes mayores de 12 años para:

- 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 de edad y niños de hasta los 12 años de edad inclusive (peri- y post-operatorio):

- 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

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

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 CIRUGÍA					
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					
Establece un bloqueo para el alivio del dolor en el post-operatorio	7,5	5-15 (dependien do nivel de la inyección)	38-113	10-20	n/p ²
Bloqueo de troncos nerviosos*					
Bloqueo plexo braquial	7,5	30-40	225-300 ³	10-25	6-10
Bloqueo periférico (por ej. bloqueo 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		
Bloqueo periférico (por ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
<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.</p> <p>* 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.</p> <p>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.</p> <p>2) n/p = no procede</p> <p>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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).</p>					

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.

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

Hidrocloruro 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).

Forma de administración

Administración epidural y perineural.

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) (lidocaína al 2% 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 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 Ropivacaína Altan 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.

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 Ropivacaína 7,5 mg/ml y un bloqueo interescaleno con 225 mg de Ropivacaína 7,5 mg/ml, respectivamente, antes de la cirugía; manteniéndose entonces la analgesia con 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 adecuadamente toleradas.

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

La solución deberá ser inspeccionada visualmente antes de su uso, no utilizar a no ser que la solución sea transparente e incolora y el envase esté intacto.

Para un único uso.

Población pediátrica

Tabla 2 Bloqueo epidural: Pacientes pediátricos de 0 hasta 12 años de edad inclusive

	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	2,0	0,5-1	1-2
<i>6 a 12 meses</i> Dosis en bolo ^a	2,0	0,5-1	1-2
<i>1 a 12 años</i> Dosis en bolo ^a	2,0	1	1-2
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>b Recomendada para el bloqueo epidural lumbar. Es apropiado reducir la dosis en bolo para la analgesia epidural torácica.</p>			

El uso de Ropivacaina 7,5 y 10 mg/ml puede estar asociado con eventos tóxicos sistémicos y centrales en niños. Las concentraciones más bajas (2 mg/ml) son más apropiadas para administración a esta población.

Tabla 3 Bloqueo nervioso periférico: Lactantes y niños con edades comprendidas entre 1-12 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 por ej. bloqueo del nervio ilioinguinal, bloqueo del plexo braquial, bloqueo del compartimento de la fascia iliaca	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Bloqueos múltiples	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
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.			

Lactantes y niños con edades comprendidas entre 1-12 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 superar los 2,5-3,0 mg/kg.

Forma de administración

Administración epidural y perineural.

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 postquirúrgica 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.

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

La solución deberá ser inspeccionada visualmente antes de su uso, no utilizar a no ser que la solución sea transparente e incolora y el envase esté intacto.

Para un único uso.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la ropivacaína, a otros anestésicos locales de tipo amida o 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 Posología y forma de administración) y estará debidamente entrenado y familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos, toxicidad sistémica y otras complicaciones (ver sección 4.8 Reacciones adversas y 4.9 Sobredosis) 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.

Se requiere precaución para evitar inyecciones en áreas inflamadas.

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.

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.

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.

Efecto cardiovascular

La anestesia epidural (y la administrada accidentalmente por vía intratecal) puede provocar hipotensión y bradicardia. La hipotensión debe ser tratada rápidamente con un vasopresor intravenoso y con un volumen vascular adecuado.

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 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.

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

Ropivacaína Altan 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.

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.

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).

Hipersensibilidad

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

Condrólisis

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

Advertencias sobre excipientes

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene 3,34 mg de sodio por ml, equivalente a 0.17% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene 3,15 mg de sodio por ml, equivalente a 0.16% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene 3,03 mg de sodio por ml, equivalente a 0.15% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Pacientes pediátricos

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 ropivacaína 7,5 mg/ml y 10 mg/ml en niños de hasta 12 años de edad inclusive.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ropivacaína 2 mg/ml para los bloqueos periféricos en niños hasta 12 años de edad inclusive.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ropivacaína 2 mg/ml para bloqueo nervioso periférico en lactantes menores de 1 año.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ropivacaína Altan 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 Ropivacaína Altan 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 sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 Ropivacaína Altan, pueden interactuar con Ropivacaína Altan. 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

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 Datos preclínicos sobre seguridad.).

Lactancia

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

Fertilidad

No existen datos acerca de la fertilidad.

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.

Cuando se administre este medicamento el médico debe valorar en cada caso particular si la capacidad de reacción está comprometida y si el paciente puede conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Generales

El perfil de reacciones adversas de Ropivacaína Altan 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.

El porcentaje de pacientes que se puede esperar que experimente reacciones adversas varía según la vía de administración de Ropivacaína Altan. Las reacciones adversas sistémicas y localizadas de Ropivacaína Altan habitualmente se producen debido a una dosis excesiva, a una rápida absorción o a una inyección intravascular accidental. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, náuseas 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.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas abajo se definen 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).

Tabla 4 Tabla de reacciones de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, edema angioneurótico y urticaria)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesias, Mareo, Cefalea
	Poco frecuente	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	Disquinesia
Trastornos cardíacos	Frecuente	Bradicardia, Taquicardia
	Rara	Paro cardíaco, Arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión ^a
	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Vómitos ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Rigidez, Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Retención de orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Elevación de la temperatura, escalofríos
	Poco frecuente	Hipotermia

^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 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 la sección 4.4. Las reacciones sobre el SNC son similares para todos los anestésicos locales de 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 alteraciones visuales o de audición, entumecimiento perioral, mareos, ligeros desvanecimientos, hormigueo y parestesia. Disartria, rigidez muscular y espasmos musculares son más graves y pueden preceder a la aparición de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Se pueden presentar a continuación pérdida de la consciencia y convulsiones tipo gran mal de duración variable desde unos segundos a 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. En los casos graves se puede producir incluso apnea. La acidosis respiratoria y metabólica aumenta y prolonga los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación se produce tras la redistribución del anestésico local del sistema nervioso central y el consiguiente metabolismo y excreción. La recuperación puede ser rápida a no ser que se hayan inyectado grandes cantidades de fármaco.

Toxicidad cardiovascular

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

Los efectos tóxicos cardiovasculares están generalmente precedidos por signos de toxicidad en el sistema nervioso central, a no ser que el paciente reciba un anestésico general o esté fuertemente sedado con 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 de cada 10) y el vómito que ocurre con más frecuencia en niños (> 1 de cada 10).

En población pediátrica, puede ser difícil detectar los signos iniciales de toxicidad anestésica local debido a que pueden no ser capaces de expresarlos verbalmente. Ver también la 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: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas

La inyección intravascular accidental de anestésicos locales puede 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

Deberá estar disponible en cualquier momento el equipamiento y fármacos necesarios para la monitorización y reanimación de emergencia. 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 observa depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia), se administrarán 5-10 mg de efedrina por vía intravenosa y se repetirá en caso necesario una vez transcurridos 2-3 minutos. Los niños deberán recibir dosis proporcionales a su edad y peso.

Si se produjese paro circulatorio, aplicar inmediatamente reanimación cardiopulmonar. Son de vital importancia una oxigenación y ventilación óptimas, el mantenimiento de la circulación, así como el tratamiento para la acidosis.

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)). Para una información más detallada del inicio y la duración de la acción de Ropivacaína Altan, ver 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

Absorción

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.

Distribución

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.

Biotransformación y eliminación

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.

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 postquirúrgico de AAG.

Tabla 5 Estimación de los parámetros farmacocinéticos derivados del análisis farmacocinética 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 de PPX

La media simulada de la concentración plasmática máxima libre ($C_{u,max}$) después de un bloqueo caudal único tendió a ser más elevada en neonatos. El tiempo hasta la $C_{u,max}$ (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=6)

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 variaciones en los análisis poblacionales, indican que para los lactantes de 1 a 12 años de edad y los niños que reciben 3 mg/kg de bloqueo nervioso periférico único (ilioinguinal), la media de la concentración máxima libre alcanzada después de 0,8 h es de 0,0347 mg/L, es decir, una décima parte del umbral de toxicidad (0,34 mg/L). El límite superior del intervalo de confianza al 90% para la concentración plasmática máxima libre es de 0,074 mg/L, una quinta parte del umbral de toxicidad. De manera similar, para el bloqueo periférico continuo (0,6 mg de ropivacaína/kg durante 72 h) precedido de un bloqueo nervioso periférico único de 3 mg/kg, la media de la concentración máxima libre es de 0,053 mg/L. El límite superior del intervalo de confianza al 90% para la máxima concentración plasmática libre es de 0,088 mg/L, una 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

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Ampollas:3 años.

Periodo de validez después de la apertura:

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe ser empleado de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su uso y las condiciones son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Usar inmediatamente después de la apertura. Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ropivacaína Altan 2 mg/ml solución inyectable: 5 ampollas de vidrio de 10 ml.

Ropivacaína Altan 7,5 mg/ml solución inyectable: 5 ampollas de vidrio de 10 ml.

Ropivacaína Altan 10 mg/ml solución inyectable: 5 ampollas de vidrio de 10 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ropivacaína Altan 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.

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

Altan Pharmaceuticals S.A.

C/ Cólquide 6, Portal 2, 1ª Planta - Oficina F - Edificio Prisma

28230 Las Rozas (Madrid) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ropivacaina Altan 2 mg/ml Solución inyectable: nº 75.679

Ropivacaina Altan 7,5 mg/ml Solución inyectable: nº 75.682

Ropivacaina Altan 10 mg/ml Solución inyectable: nº 75.678

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

Marzo de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019