

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 2 mg de hidrocloreuro de ropivacaína (en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato).

1 ampolla de 10 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 20 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

1 ampolla de 20 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 40 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

1 frasco de 100 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 200 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

1 frasco de 200 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 400 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

1 frasco de 400 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 800 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

1 frasco de 500 ml de solución inyectable y para perfusión contiene 1000 mg de hidrocloreuro de ropivacaína en forma de hidrocloreuro de ropivacaína monohidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml contiene 3,3 mg/ml de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora con un pH de 4-6 y una osmolaridad de 270 -320 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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, p.ej. tratamiento del dolor posoperatorio

Tratamiento del dolor agudo en pediatría:

- Bloqueo individual y continuo de los nervios periféricos en niños pequeños (a partir de 1 año) y niños (≤ 12 años).
- Bloqueo epidural caudal en recién nacidos (0-27 días), lactantes y niños pequeños (de 28 días a 23 meses) y niños (hasta 12 años) (preoperatorio y posoperatorio)

Perfusión epidural continua en recién nacidos (0-27 días), lactantes y niños pequeños (28 días a 23 meses) y niños (hasta 12 años) (preoperatorio y posoperatorio)

4.2. Posología y forma de administración

El hidrocloreuro de ropivacaína debe ser utilizado únicamente por, o bajo la supervisión de, médicos expertos en anestesia regional.

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

La tabla que se presenta a continuación es una guía posológica para los bloqueos más habitualmente empleados en el adulto medio. Se deben consultar en la bibliografía estándar los factores relativos a las técnicas de bloqueo específicas, así como los requisitos individuales de los pacientes. Deberá emplearse la dosis más pequeña requerida para producir un bloqueo eficaz. La experiencia del médico y el conocimiento de la condición física del paciente son factores importantes a la hora de decidir la dosis.

	Concentración de hidrocloreuro de ropivacaína	Volumen	Dosis de hidrocloreuro de ropivacaína	Efecto inicial	Duración
	mg/ml	ml	mg	minutos	horas
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO					
Administración epidural lumbar					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Inyecciones intermitentes (top-up) (p.ej. tratamiento del dolor en el parto)	2,0	10-15 (intervalo mínimo 30 minutos)	20-30		
Perfusión continua p.ej. dolor de parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/p	n/p
Tratamiento del dolor postoperatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Administración epidural torácica					
Perfusión continua (tratamiento del dolor postoperatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p	n/p
Bloqueo periférico					
(p.ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
Bloqueo nervioso periférico (bloqueo femoral o interescaleno)					
Perfusión continua o inyecciones intermitentes (p.ej. tratamiento del dolor postoperatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/p	n/p
n/p = no procede					

Cuando se requieren bloqueos prolongados, bien mediante perfusión continua o mediante administración en bolo repetida, se deben considerar los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o la posibilidad de inducir una lesión neural local. Las dosis acumuladas de hasta 675 mg de hidrocloreuro de ropivacaína para cirugía y analgesia postoperatoria administradas durante 24 horas fueron bien toleradas en adultos, del mismo modo que las perfusiones epidurales continuas a velocidades de hasta 28 mg/hora de hidrocloreuro de ropivacaína durante 72 horas. En un número limitado de pacientes se han administrado dosis superiores, de hasta 800 mg/día, con la aparición de relativamente pocas reacciones adversas.

La duración máxima de bloqueo epidural es 3 días.

Combinación con opioides:

En estudios clínicos se ha administrado una perfusión epidural de 2 mg/ml de hidrocloreuro de ropivacaína mezclada con fentanilo a 1-4 µg/ml para el tratamiento del dolor postoperatorio durante un período de hasta 72 horas. La combinación de ropivacaína y fentanilo proporcionó una mejora en el alivio del dolor pero causó efectos secundarios opiáceos. La combinación de ropivacaína y fentanilo ha sido investigada únicamente para el hidrocloreuro de ropivacaína a 2 mg/ml.

Población pediátrica

La dosis en la tabla se debe considerar como una guía para el uso en población pediátrica. Existen variaciones individuales. Se pueden proporcionar recomendaciones de dosis para niños con un peso corporal de hasta 25 kg. El volumen durante la aplicación de un bloqueo epidural caudal individual y durante la administración epidural en bolo no debe superar un total de 25 ml. No se dispone de datos suficientes en niños con un peso corporal superior, para poder proporcionar recomendaciones detalladas. En niños con un peso corporal elevado, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis y ésta deberá basarse en el peso corporal ideal. Se deberá consultar la bibliografía estándar para los factores que afecten a técnicas de bloqueo específicas y para los requerimientos individuales del paciente.

	Concentración de hidrocloreuro de ropivacaína	Volumen	Dosis de hidrocloreuro de ropivacaína
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (preoperatorio y postoperatorio)			
Administración epidural caudal Inyección única 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 - 6 meses</i> Dosis en bolo ^a Perfusión hasta 72 horas	2,0 2,0	0,5-1 0,1 ml/kg/h	1-2 0,2 mg/kg/h
<i>6 hasta 12 meses</i> Dosis en bolo ^a Perfusión hasta 72 horas	2,0 2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/h	1-2 0,4 mg/kg/h
<i>≥1 año</i> Dosis en bolo ^b Perfusión hasta 72 horas	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/h	2 0,4 mg/kg/h
<p>a Las dosis más bajas se recomiendan para los bloqueos epidurales torácicos mientras que las dosis más altas se recomiendan para bloqueos epidurales lumbares o caudales</p> <p>b Recomendado para bloqueos epidurales lumbares. Es apropiado reducir la dosis en bolo para la analgesia epidural torácica.</p> <p>c Una inyección epidural caudal única de hidrocloreuro de ropivacaína 2 mg/ml produce una analgesia postoperatoria idónea por debajo de T12 en la mayoría de los pacientes cuando se utiliza una dosis de 2 mg/kg en un volumen de 1 ml/kg. El volumen de la inyección</p>			

epidural caudal se puede ajustar para obtener una distribución diferente del bloqueo sensorial, tal como se recomienda en la bibliografía estándar. En niños de más de 4 años de edad se han estudiado dosis de hasta 3 mg/kg de una concentración de hidrocloreuro de ropivacaína a 3 mg/ml. Sin embargo, esta concentración se asocia con una mayor incidencia de bloqueo motor.

Lactantes y niños de 1 a 12 años de edad:

	Concentración	Volumen	Dosis
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (periperatorio y postoperatorio)			
Inyecciones individuales para el bloqueo nervioso periférico (p. ej., bloqueo del nervio ileoinguinal, bloqueo del plexo braquial, bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca)	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
Múltiples bloqueos	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Perfusión continua para el bloqueo nervioso periférico en niños de 1 a 12 años de edad Perfusión de hasta 72 horas	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

La dosis en la tabla se debe considerar como una guía para el uso en población pediátrica. Existen variaciones individuales. En niños con un peso corporal elevado, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis y ésta deberá basarse en el peso corporal ideal. Se deberá consultar la bibliografía estándar para los factores que afecten a técnicas de bloqueo específicas y para los requerimientos individuales del paciente.

Las dosis propuestas de ropivacaína para el bloqueo periférico en lactantes y niños, proporcionan pautas para el uso en niños sin enfermedad grave. Se recomiendan dosis más conservadoras y una vigilancia estrecha para los niños con enfermedad grave.

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

El uso de hidrocloreuro de ropivacaína en recién nacidos prematuros no está establecido.

Forma de administración

Para las vías perineural y epidural.

Se recomienda una aspiración cuidadosa antes y durante la inyección para evitar la inyección intravascular. Cuando se va a inyectar una dosis más alta, se aconseja una dosis de prueba 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.

El hidrocloreuro de ropivacaína se debe inyectar lentamente o en dosis crecientes, a una velocidad de 25-50 mg/min, mientras se observan constantemente las funciones vitales del paciente y se mantiene

contacto verbal con él. Si aparecen síntomas de toxicidad, se debe interrumpir inmediatamente la administración.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la ropivacaína, a otros anestésicos locales del tipo amida o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Deberán considerarse las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia regional, incluyendo la anestesia neuroaxial
- Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)
- Anestesia paracervical obstétrica

Hipovolemia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los procedimientos de anestesia regional deberán realizarse siempre en una zona equipada adecuadamente y dotada de personal especializado. Deberán estar disponibles en cualquier momento los equipos 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 tener insertada una vía intravenosa antes de aplicar el procedimiento de bloqueo.

El médico responsable deberá tomar las precauciones necesarias para evitar una inyección intravascular (ver sección 4.2) y estar adecuadamente entrenado y familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de efectos adversos, toxicidad sistémica y otras complicaciones (ver las secciones 4.8 y 4.9) tales como una inyección subaracnoidea accidental que puede provocar un bloqueo espinal de la parte superior con apnea e hipotensión. Se han producido convulsiones con mayor frecuencia tras el bloqueo del plexo braquial y tras el bloqueo epidural. Ello probablemente sea debido a una inyección intravascular accidental o a una absorción rápida desde el lugar de inyección.

Se requiere precaución para evitar inyecciones en zonas inflamadas.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes tratados con agentes antiarrítmicos clase III (p.ej. amiodarona) deberán estar bajo estrecha supervisión y debe considerarse la realización de un control por ECG, puesto que los efectos cardíacos pueden ser acumulativos. Se han registrado casos raros de paro cardíaco durante el uso de hidrocloreto de ropivacaína en anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico, especialmente tras la administración intravascular accidental en pacientes de edad avanzada 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 incrementar la probabilidad de éxito.

Bloqueos de cabeza y cuello

Determinados procedimientos de anestesia local, tales como las inyecciones en la región en las zonas de la cabeza y cuello, se pueden asociar a una mayor frecuencia de efectos adversos graves, independientemente del anestésico local utilizado.

Bloqueos de nervios periféricos mayores

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

Hipovolemia

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

Pacientes con deterioro del estado general de salud

Los pacientes con un estado general deteriorado debido a la edad avanzada, a otros factores tales como bloqueo de la conducción cardíaca parcial o completa, enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave requieren una especial atención, aunque la anestesia regional está indicada frecuentemente en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

La ropivacaína se metaboliza en el hígado y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave; puede ser necesario reducir las dosis repetidas debido a retraso en la eliminación.

Normalmente no es necesario modificar la dosis en pacientes con alteración de la función renal cuando se administra para un tratamiento de dosis única o a corto plazo. La acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas, observada frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal crónica, pueden incrementar el riesgo de toxicidad sistémica.

Porfiria aguda

Ropivacaína es posiblemente porfirinógena y debe ser prescrita únicamente a pacientes con porfiria aguda cuando no exista otra alternativa más segura. Se deberán tomar las precauciones adecuadas en el caso de pacientes vulnerables, de acuerdo con los manuales estándar y/o consultando con expertos en ese tipo de patologías.

Condrólisis

Se han notificado casos de condrolisis poscomercialización en pacientes que recibieron una perfusión intraarticular continua posoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos notificados de condrolisis afectaban a la articulación del hombro. La perfusión intraarticular continua no es una indicación aprobada de Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG. La perfusión intraarticular continua de Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG debe evitarse, ya que no se ha establecido su eficacia ni su seguridad.

Administración prolongada

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

Advertencias y precauciones especiales relativas a los excipientes

Este medicamento contiene 3,3 mg de sodio por ml, que equivale al 0,17% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Pacientes pediátricos

Los recién nacidos pueden requerir una especial atención debido a la inmadurez de las rutas metabólicas. Las mayores variaciones en las concentraciones plasmáticas de ropivacaína observadas en los ensayos clínicos en recién nacidos sugieren que puede existir un mayor riesgo de toxicidad sistémica en este grupo de edad, especialmente durante la perfusión epidural continua. Las dosis recomendadas en recién nacidos se basan en datos clínicos limitados. Cuando se utiliza ropivacaína en este grupo de pacientes, es necesario monitorizar regularmente la toxicidad sistémica (p.ej. mediante signos de toxicidad del SNC, ECG, SpO₂) y neurotoxicidad local (p.ej. recuperación prolongada), que debe continuarse después de terminar la perfusión, debido a la lenta eliminación presentada en recién nacidos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml para bloqueos nerviosos periféricos en lactantes de menos de 1 año de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ropivacaína B. Braun 2 mg/ml para bloqueos de campo en niños de hasta 12 años de edad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hidrocloreto de ropivacaína debe utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo otros anestésicos locales o fármacos relacionados estructuralmente con los anestésicos locales de tipo amida, p.ej. ciertos antiarrítmicos, tales como la lidocaína y la mexiletina, debido a que los efectos sistémicos tóxicos son acumulativos. El uso simultáneo de hidrocloreto de ropivacaína con anestésicos generales u opiáceos puede potenciar los efectos (adversos) de ambos. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con ropivacaína y agentes antiarrítmicos clase III (p.ej. 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 de CYP1A2. Deberá evitarse la administración prolongada de ropivacaína en pacientes que se estén tratando simultáneamente con inhibidores potentes del sistema CYP1A2, tales como fluvoxamina y enoxacino, dado que pueden interaccionar con el hidruro de ropivacaína (ver sección 4.4).

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aparte de la administración epidural para uso 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 la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de ropivacaína en la leche materna.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos.

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.

En función de la dosis y el lugar de administración, los anestésicos locales pueden afectar la función mental y alterar temporalmente la locomoción y la coordinación. 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

El perfil de reacciones adversas del hidrocloreto de ropivacaína es similar al que presentan otros anestésicos locales de tipo amida de acción prolongada.

Las reacciones adversas deben distinguirse de los efectos fisiológicos debidos al propio bloqueo nervioso p.ej. hipotensión y bradicardia durante el bloqueo espinal/epidural.

El porcentaje de pacientes de los que se puede esperar que experimenten reacciones adversas varía en según la vía usada para la administración del hidrocloreto de ropivacaína. Las reacciones adversas sistémicas y localizadas del hidrocloreto de ropivacaína habitualmente ocurren debido a la administración de una dosis excesiva, a una rápida absorción, o a una inyección intravascular accidental.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente, 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 tipo de bloqueo.

Tabla de reacciones adversas

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)

Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se han estructurado bajo el encabezado de frecuencia, figurando en primer lugar las reacciones más frecuentes.

Clasificación por órganos y sistemas

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	<i>Raras</i> reacciones alérgicas (urticaria, edema angioneurótico y reacción anafiláctica, hasta choque anafiláctico)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i> ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuentes</i> parestias, mareo, cefalea <i>Poco frecuentes</i> Síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, convulsiones Grand mal, crisis epilépticas, sensación de mareo, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, acúfenos, alteraciones de la visión, espasmos musculares, disartria, temblor, hipoestesia)*
<i>Trastornos cardiacos</i>	<i>Frecuentes</i> bradicardia, taquicardia <i>Raras</i> paro cardiaco, arritmias

<i>Trastornos vasculares</i>	<i>Muy frecuentes</i> hipotensión <i>Frecuentes</i> hipotensión (niños), hipertensión <i>Poco frecuentes</i> síncope
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Poco frecuentes</i> disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Muy frecuentes</i> nausea, vómitos (niños) <i>Frecuentes</i> vómitos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>Frecuentes</i> dolor de espalda, rigor
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	<i>Frecuentes</i> retención urinaria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Frecuentes</i> elevación de la temperatura, escalofríos <i>Poco frecuentes</i> hipotermia

* Estos síntomas ocurren habitualmente por una inyección intravascular accidental, sobredosis o absorción rápida (ver sección 4.9).

Reacciones adversas relacionadas con la clasificación

Complicaciones neurológicas

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

Bloqueo espinal total

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

Población pediátrica:

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos, excepto para la hipotensión, que se produce con menos frecuencia en niños (<1 de cada 10) y los vómitos, que se producen con mayor frecuencia en niños (>1 de cada 10).

En niños, puede ser difícil detectar los síntomas tempranos de toxicidad anestésica local, puesto que no son capaces de expresarlos verbalmente (ver también la sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Toxicidad sistémica aguda

Las relaciones de toxicidad sistémica afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) y al sistema cardiovascular. Dichas reacciones son producidas por una elevada concentración del anestésico local en sangre, que puede ser debido a una inyección intravascular (accidental), 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 tipo amida, mientras que las relaciones cardiacas dependen más del fármaco, tanto cuantitativa como cualitativamente.

Las inyección intravascular accidental de anestésicos locales pueden provocar efectos tóxicos sistémicos inmediatos (desde en unos pocos 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.

Los signos iniciales de toxicidad del anestésico local pueden ser difíciles de detectar si el bloqueo se realiza durante una anestesia general.

Sistema nervioso central

La toxicidad del sistema nervioso central es una respuesta gradual con síntomas y signos de gravedad creciente. Inicialmente, se observan síntomas como alteraciones visuales o auditivas, entumecimiento perioral, vértigo, mareo, hormigueo y parestesia. La disartria, rigidez muscular y temblor son más graves y pueden preceder la aparición de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con una enfermedad neurológica subyacente. La pérdida de conciencia y las convulsiones tónico clónicas (gran mal) pueden aparecer después, lo que puede durar desde algunos segundos a varios minutos. Durante las convulsiones se presenta rápidamente hipoxia e hipercapnia durante las convulsiones debido al incremento de la actividad muscular, junto con la alteración que se produce en la respiración. En casos graves se puede producir incluso apnea. La acidosis respiratoria y metabólica aumenta y prolonga los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

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

Toxicidad cardiovascular

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

Los efectos tóxicos cardiovasculares están precedidos generalmente por signos de toxicidad en el sistema nervioso central, a menos que el paciente esté recibiendo un anestésico general o esté fuertemente sedado con medicamentos, tales como benzodicepinas o barbitúricos.

Tratamiento

Deberán estar disponibles en cualquier momento los equipos y fármacos necesarios para la monitorización y reanimación de emergencia. Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, se deberá interrumpir inmediatamente la administración del anestésico local y se deberán tratar rápidamente los síntomas del

SNC (convulsiones, depresión del SNC) con una adecuada ventilación/respiración asistida y la administración de medicamentos anticonvulsivos.

Si se produjese un paro circulatorio, deberá realizarse inmediatamente una reanimación cardiopulmonar. Una oxigenación y ventilación óptimas, el mantenimiento de la circulación, así como el tratamiento de la acidosis, son de vital importancia.

Si se produce depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia) se deberá considerar un tratamiento adecuado con fluidos vasopresores y/o agentes inotrópicos.

En caso de parada cardíaca, se para obtener respuesta puede ser necesario realizar maniobras de reanimación prolongadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos; Anestésicos locales; Amidas, código ATC: N01BB09

Ropivacaína es un anestésico local de tipo amida de acción prolongada con efectos tanto anestésicos como analgésicos. A dosis altas ropivacaína produce anestesia quirúrgica, mientras que a dosis bajas produce 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. En consecuencia, la velocidad de despolarización disminuye e incrementa el umbral necesario para producirse la excitación, dando como resultado un bloqueo local de los impulsos nerviosos.

La propiedad más característica de la ropivacaína es la prolongada duración de su acción. El inicio y la duración de la acción de la eficacia del anestésico local dependen del lugar de administración y de la dosis, pero no están influidas por la presencia de un agente vasoconstrictor (p.ej. adrenalina (epinefrina)). Para información más detallada del inicio y la duración de la acción de la ropivacaína, ver sección 4.2.

Voluntarios sanos expuestos a transfusiones 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 utiliza adecuadamente a las dosis recomendadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ropivacaína tiene un centro quiral y está disponible en forma del enantiómero S(-) puro. Es altamente liposoluble. Todos los metabolitos poseen un efecto anestésico local pero una potencia considerablemente inferior y una duración más corta que ropivacaína.

Absorción

La concentración plasmática de ropivacaína depende de la dosis, la vía de administración y el grado de vascularización del lugar de la inyección. La ropivacaína, cuando se administra por vía intravenosa, sigue una farmacocinética lineal y la C_{max} es proporcional a la dosis hasta 80 mg.

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

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas totales durante la perfusión interescalena y continuas, relacionado con un aumento postoperatorio de la glicoproteína ácida α_1 .

Las variaciones en la concentración de sustancia libre, es decir farmacológicamente activa, han sido mucho 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 la eliminación debería depender de la concentración plasmática libre. Un aumento postoperatorio en la AAG disminuirá la fracción libre debido a un aumento de la unión a proteínas, lo que disminuirá el aclaramiento total y dará 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 ropivacaína libre no se ve alterado tal y como se demuestra por la estabilidad de las concentraciones libres, durante la perfusión postoperatoria. La concentración plasmática libre es la que se relaciona con los efectos farmacodinámicos sistémicos y la toxicidad.

Distribución

Ropivacaína tiene un aclaramiento plasmático total medio del orden de 440 ml/min, un aclaramiento renal de 1 ml/min, un volumen de distribución en la fase estacionaria de 47 litros y una semivida terminal de 1,8 h 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 de aproximadamente el 6%.

Ropivacaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria alcanzándose rápidamente el equilibrio con 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 que en la madre.

Biotransformación y eliminación

Ropivacaína se metaboliza ampliamente, predominantemente mediante hidroxilación aromática. En total el 86% de la dosis se excreta por la orina tras 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, principalmente en forma de compuesto conjugado. La excreción urinaria de 4-hidroxi-ropivacaína, el metabolito N-dealquilado y el 4-hidroxi-dealquilado corresponde a un 1 - 3%. La forma conjugada y no conjugada de 3-hidroxi-ropivacaína muestra concentraciones detectables solamente 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 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 nefropatía terminal en tratamiento con diálisis. No existe evidencia de racemización *in vivo* de ropivacaína.

Pacientes de edad avanzada

En esta población el aclaramiento plasmático de ropivacaína está reducido y la semivida de eliminación prolongada. Por consiguiente, cuando se inyecte de forma continua, se deberá individualizar la dosis (eventualmente reducirse) para evitar la acumulación de ropivacaína.

Población pediátrica

La farmacocinética de ropivacaína se determinó en un análisis farmacocinético de población conjunto con los datos obtenidos en 192 niños de entre 0 y 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 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 ropivacaína libre se completa a los 3 años de edad; la del PPX, al año de edad; y el volumen de distribución 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 de ropivacaína libre (Cl_u) en mayores de 6 meses ha alcanzado valores comprendidos dentro del intervalo observado en adultos. Los valores del aclaramiento total (CL) de ropivacaína recogidos en la tabla siguiente son los que no se ven modificados por el aumento postoperatorio de AAG.

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

Grupo de edad	Peso corporal kg	Cl_u^b (l/h/kg)	Vu^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
1mes	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6mes	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 para la edad correspondiente 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 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 superior en recién nacidos 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 recién nacidos, fue más elevada que en bebés y niños (ver también sección 4.4).

Media simulada e intervalo observado de Cu_{max} libre tras un bloqueo caudal único

Grupo de edad	Dosis (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (h)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1mes	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mes	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mes	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 hasta la concentración plasmática máxima libre

^c Concentración plasmática máxima libre observada y normalizada para la dosis

A los seis meses, el punto crítico para modificar la velocidad recomendada 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 recién nacidos y también algo más elevada en bebés entre 1 y 6 meses en comparación con niños mayores, lo cual se relaciona con la inmadurez de su función hepática. Sin embargo, esto se compensa parcialmente disminuyendo un 50% la velocidad recomendada para la perfusión continua en bebés 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 deberá multiplicarse por un factor de 2,7 en el grupo más joven y un factor de 7,4 en el grupo de 1-10 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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo, aparte de los pueden esperarse en base a la acción farmacodinámica de dosis altas de ropivacaína (p.ej. signos sobre el SNC, entre los que se incluyen convulsiones, y cardiotoxicidad).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Ácido clorhídrico al 0,36% (para el ajuste de pH)
Hidróxido de sodio al 0,4% (para el ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no puede mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir

30 meses para las ampollas de PEBD
3 años para el frasco de PEBD

Tras la primera apertura del envase

Tras la primera apertura, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Después de dilución o mezcla con aditivos

La estabilidad química y física de las mezclas con las soluciones que se indican en el apartado 6.6 se ha demostrado durante 30 días a 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Ampollas de polietileno (PEBD)
Contenido: 10 ml y 20 ml
Envases de 20
- Frascos de polietileno (PEBD)
Contenido 100 ml, 200 ml, 400 ml y 500 ml
Envases de 1 y 10

Las ampollas de PEBD están diseñadas especialmente para el ajuste con jeringas con cierre Luer y ajuste Luer.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Para un solo uso.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes del uso.

Solo se debe utilizar si la solución es transparente e incolora y si el container y su cierre están intactos.

Ropivacaina B. Braun es químicamente y físicamente compatible con los siguientes principios activos:

Concentración de Ropivacaína: 1-2 mg/ml	
Aditivo	Concentración
Citrato de fentanilo	1-10 microgramos/ml
Sulfato de morfina	20-100 microgramos/ml
Citrato de sufentanilo	0.4-4 microgramos/ml

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Alemania

Dirección postal:
34209 Melsungen, Alemania

Teléfono: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76678

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

Fecha de la primera autorización: 29.10.12

Fecha de la última renovación: 21.11.13

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018