

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropivacaína Pharmathen 2 mg/ml solución inyectable EFG

Ropivacaína Pharmathen 7,5 mg/ml solución inyectable EFG

Ropivacaína Pharmathen 10 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 2 mg de hidrocloreto de ropivacaína equivalente a 1,77 mg de ropivacaína.

1 vial de 10 ml o 20 ml de solución inyectable contiene 20 mg y 40 mg de hidrocloreto de ropivacaína respectivamente, equivalente a 17,65 mg y 35,30 mg de ropivacaína respectivamente.

Excipientes con efecto conocido: 1ml de solución inyectable contiene 1,76 - 2,64 mg de potasio y 2,4 mg de sodio (ver sección 4.4).

1 ml de solución inyectable contiene 7,5 mg de hidrocloreto de ropivacaína equivalente a 6,62 mg de ropivacaína.

1 vial de 10 ml o 20 ml de solución inyectable contiene 75 mg y 150 mg de hidrocloreto de ropivacaína respectivamente equivalente a 66,20 mg y 132,40 mg de ropivacaína respectivamente.

Excipientes con efecto conocido: 1ml de solución inyectable contiene 3,2 - 4,8 mg de potasio y 2,0 mg de sodio (ver sección 4.4).

1 ml de solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreto de ropivacaína equivalente a 8,83 mg de ropivacaína

1 vial de 10 ml o 20 ml de solución inyectable contiene 100 mg y 200 mg de hidrocloreto de ropivacaína respectivamente equivalente a 88,26 mg y 176,52 mg de ropivacaína respectivamente.

Excipientes con efecto conocido: 1ml de solución inyectable contiene 3,6 - 5,4 mg de potasio y 1,8 mg de sodio (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución clara, incolora.

La osmolaridad del producto varía entre 0,275 - 0,304 mOsmol/L y el pH se encuentra entre 4,5 – 5,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ropivacaína Pharmathen 7,5 mg/ml solución inyectable y Ropivacaína Pharmathen 10 mg/ml solución inyectable está indicada para:

Anestesia quirúrgica

- Bloqueos epidurales para cirugía, incluyendo la operación de cesárea.

- Bloqueos de troncos nerviosos
- Bloqueos periféricos

Ropivacaína Pharmathen 2 mg/ml solución inyectable está indicada para:

Tratamiento del dolor agudo

- Perfusión epidural continua o administración intermitente de bolo durante el dolor postoperatorio o de parto.
- Bloqueos periféricos.
- Bloqueo continuo de nervios periféricos mediante una perfusión continua o inyecciones intermitentes de bolo, ej. dolor post-quirúrgico.

Se pueden usar concentraciones más altas (7,5 mg/ml o 10 mg/ml) en condiciones de dolor agudo grave.

Ropivacaína Pharmathen 2 mg/ml solución inyectable está indicada para:

Dolor pediátrico agudo (durante operaciones y después de éstas)

- Bloqueo epidural caudal en neonatos, lactantes y niños de hasta 12 años de edad.
- Perfusión epidural continua en neonatos, lactantes y niños de hasta 12 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

La ropivacaína sólo debe usarse por clínicos con experiencia en anestesia local o bajo su supervisión.

Posología

Adultos y adolescentes de más de 12 años de edad

La siguiente tabla es una directriz para la dosificación usada comúnmente en bloqueos. Las figuras en la columna 'Dosis' reflejan el rango de la dosis promedio esperada necesaria. Hay variaciones individuales en el inicio y la duración. Debe usarse la dosis más pequeña requerida para producir un bloqueo efectivo. La experiencia del clínico y el conocimiento de la condición física del paciente son de importancia al decidir la dosis.

Anestesia quirúrgica					
	<i>Concentración de hidrocloreuro de ropivacaína</i>	<i>Volumen</i>	<i>Dosis</i>	<i>Inicio</i>	<i>Duración</i>
	<i>mg/ml</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>minutos</i>	<i>horas</i>
Administración epidural lumbar					
Cirugía	7,5	15–25	113–188	10–20	3–5
	10	15–20	150–200	10–20	4–6
Cesárea	7,5	15–20	113–150 ⁽¹⁾	10–20	3–5
Administración epidural torácica					
Establecer un bloqueo para el alivio del dolor en el post-operatorio	7,5	5–15 (dependiendo del nivel de la	38–113	10–20	n/p ⁽²⁾

		inyección)			
Bloqueo de troncos nerviosos*					
Bloqueo de plexo braquial	7,5	30–40	225–300 ⁽³⁾	10–25	6–10
Bloqueo periférico	7,5	1–30	7,5–225	1–15	2–6
(ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)					

Tratamiento del dolor agudo

	<i>Concentración de hidrocloruro de ropivacaína</i>	<i>Volumen</i>	<i>Dosis</i>	<i>Inicio</i>	<i>Duración</i>
	<i>mg/ml</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>minutos</i>	<i>horas</i>
Administración epidural lumbar					
Bolo	2	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Inyecciones intermitentes (top up) (ej. tratamiento del dolor en el parto)	2	10–15 (intervalo mínimo de 30 minutos)	20–30		
Perfusión continua: Dolor de parto	2	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/p ⁽²⁾	n/p ⁽²⁾
Tratamiento del dolor post-operatorio	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p ⁽²⁾	n/p ⁽²⁾
Administración epidural torácica					
Perfusión continua (Tratamiento del dolor post-operatorio)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/p ⁽²⁾	n/p ⁽²⁾
Bloqueo periférico					
(ej. bloqueos de nervios menores e infiltración)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
Bloqueo nervioso periférico (Bloqueo femoral o interescaleno)					
Perfusión continua o inyecciones intermitentes (ej. Tratamiento del dolor postoperatorio)	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/p ⁽²⁾	n/p ⁽²⁾

Las dosis en la tabla son las consideradas necesarias para producir un bloqueo adecuado y deberán considerarse como recomendaciones de uso en adultos. Se producen variaciones individuales en el inicio y la duración de la acción. Las cifras en la columna ‘Dosis’ reflejan el intervalo de dosis promedio necesario esperado. Se debe consultar bibliografía adecuada para los factores que afectan las técnicas de bloqueo específicas y los requerimientos de cada uno de los pacientes. En condiciones de dolor grave, se pueden usar concentraciones más altas (7,5 mg/ml o 10 mg/ml) y las dosis se deberán determinar para cada caso.

* 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 hay experiencia para recomendaciones de dosis específicas para otros

bloqueos.

(1) Deberá administrarse la dosis de forma creciente. La dosis inicial de unos 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) se administrará durante 3–5 minutos. Se pueden administrar dos dosis extras, en total 50 mg adicionales, según sea necesario.

(2) n/p = no procede

(3) La dosis empleada para el bloqueo de troncos nerviosos debe ajustarse según el lugar de administración y el estado del paciente. Los bloqueos interescaleno y del plexo braquial supraclavicular pueden estar asociados con una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local utilizado (ver sección 4.4).

Generalmente, la anestesia quirúrgica (ej. 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 formulación de ropivacaína de 10 mg/ml. Para la analgesia (ej. administración epidural para el tratamiento del dolor agudo) se recomiendan concentraciones y dosis inferiores.

Forma de administración

Se recomienda realizar una aspiración cuidadosa antes y después de la inyección de hidrocloreto de ropivacaína para prevenir una inyección intravascular. Cuando se va a inyectar una dosis más alta, se recomienda una dosis de prueba de 3–5 ml de lidocaína (lignocaína) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine® 2% con Adrenalina (epinefrina) 1:200.000). Se puede reconocer una inyección intravascular involuntaria por un aumento temporal de la frecuencia cardíaca y una inyección intratecal accidental por los síntomas de un bloqueo espinal.

Se debe realizar la aspiración antes y durante la administración de la dosis principal, que se inyectará lentamente o en dosis creciente, a una velocidad de 25–50 mg/min, mientras se vigilan constantemente las funciones vitales del paciente y se mantiene el contacto verbal con él. Si aparecen síntomas tóxicos, se debe interrumpir inmediatamente la administración del fármaco.

En el bloqueo epidural para cirugía, se han empleado dosis únicas de hasta 250 mg de ropivacaína y se han tolerado bien.

En bloqueo de plexo braquial se ha empleado una dosis única de 300 mg en un número limitado de pacientes y se toleró bien.

Cuando se requieren bloqueos prolongados, ya sea 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 ropivacaína para cirugía y analgesia post-operatoria administradas durante 24 horas fueron bien toleradas en adultos, así como las perfusiones epidurales continuas post-operatorias de velocidades de hasta 28 mg/hora durante 72 horas. En un número limitado de pacientes se han administrado dosis más altas de hasta 800 mg/día con relativamente pocas reacciones adversas.

Para el tratamiento del dolor post-operatorio se recomienda la siguiente técnica: A menos que se inicie el tratamiento antes de la intervención, se induce un bloqueo epidural con ropivacaína de 7,5 mg/ml empleando un catéter epidural. Se mantiene la analgesia con una perfusión de ropivacaína de 2 mg/ml. Las frecuencias de perfusión de 6–14 ml (12–28 mg) por hora proporcionan una analgesia adecuada con sólo un

leve y no progresivo bloqueo motor en la mayoría de los casos de dolor post-operatorio con carácter de moderado a grave. La duración máxima del bloqueo epidural es de 3 días. Sin embargo, se debe realizar 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 importante de la necesidad del uso de opiáceos.

En estudios clínicos se ha administrado una perfusión epidural de hidrocóloruro de ropivacaína 2 mg/ml sola o mezclada con fentanil 1-4 µg/ml para el tratamiento del dolor post-operatorio durante hasta 72 horas. La combinación de ropivacaína y fentanil proporcionaron un mejor alivio del dolor pero causó efectos secundarios opiáceos. Se ha investigado la combinación de ropivacaína y fentanil sólo para hidrocóloruro de ropivacaína 2 mg/ml.

Cuando se aplican bloqueos nerviosos periféricos prolongados, ya sea mediante perfusión continua o mediante inyecciones repetidas, se deben considerar los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o de inducir una lesión neural local. En estudios clínicos, se estableció el bloqueo del nervio femoral con 300 mg de hidrocóloruro de ropivacaína 7,5 mg/ml y bloqueo interescaleno con 225 mg hidrocóloruro de ropivacaína 7,5 mg/ml, respectivamente, antes de la cirugía; manteniéndose entonces la analgesia con hidrocóloruro de ropivacaína 2 mg/ml. Las velocidades de perfusión o inyecciones intermitentes de 10–20 mg de hidrocóloruro de ropivacaína por hora durante 48 horas proporcionaron 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.

Pacientes pediátricos de hasta 12 años de edad:

	Concentración de hidrocóloruro de ropivacaína	Volumen de	Dosis
	mg/ml	ml/kg	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 hasta 6 meses</i>			
Dosis de bolo ^a	2,0	0,5–1	1–2
Perfusión hasta 72 horas	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>6 hasta 12 meses</i>			
Dosis de bolo ^a	2,0	0,5–1	1–2
Perfusión hasta 72 horas	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

<i>1 a 12 años</i>			
Dosis de bolo ^b	2,0	1	2
Perfusión hasta 72 horas	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

Las dosis incluidas en la tabla deben considerarse como directrices para el uso en pediatría. Existen variaciones individuales. En niños con 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 para las dosis del bolo epidural no deben exceder los 25 mL en ningún paciente. Se deberá consultar la bibliografía adecuada en cuanto a los factores que afectan a las técnicas específicas de bloqueo específicas y los requerimientos individuales del paciente.

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

b. Recomendada para el bloqueo epidural lumbar. Se debe reducir la dosis de bolo para analgesia epidural torácica.

Forma de administración

Se recomienda la aspiración cuidadosa antes y durante la inyección de hidrocloreuro de ropivacaína para prevenir la inyección intravascular. Se deben observar estrechamente las funciones vitales del paciente durante la inyección. Si se producen síntomas tóxicos, se debe interrumpir inmediatamente la inyección.

Una inyección epidural caudal única de hidrocloreuro de ropivacaína 2 mg/ml produce una analgesia adecuada post-quirúrgica idónea por debajo de T12 en la mayoría de los pacientes cuando se usa una dosis de 2 mg/kg de hidrocloreuro de ropivacaína en un volumen de 1 ml/kg. Puede ajustarse el volumen de la inyección epidural caudal para lograr una distribución diferente del bloqueo sensorial, tal y como se recomienda en la bibliografía. No se han estudiado las dosis de hasta 3 mg/kg de una concentración de hidrocloreuro de ropivacaína 3 mg/ml en niños de más de 4 años de edad. Sin embargo, se asocia esta concentración con una mayor incidencia de bloqueo motor.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al hidrocloreuro de ropivacaína o a cualquiera de sus excipientes o a otros anestésicos locales del tipo amida.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia epidural o local, independientemente de qué anestésico local se usa.

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 los 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, la 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.

Se requiere precaución para evitar inyecciones en áreas inflamadas.

Cardiovascular

Los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona) deben ser supervisados de cerca y debe considerarse la realización de un ECG, debido a que los efectos cardíacos pueden ser acumulativos.

Se han registrado casos raros de paro cardíaco durante el empleo de hidrocloreuro de ropivacaína para anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico, especialmente después de la administración intravascular accidental no intencional 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 en la 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 troncos nerviosos periféricos

El bloqueo mayor de los nervios 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 aumentado de inyección intravascular o una rápida absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Hipersensibilidad

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

Hipovolemia.

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

Pacientes con un mal estado general de salud

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

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

La ropivacaína se metaboliza en el hígado y, por lo tanto, deberá emplearse con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave; puede ser necesario reducir 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 observadas en pacientes con insuficiencia renal crónica, pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

Porfiria aguda

La ropivacaína es posiblemente porfirinogénica y debe recetarse a pacientes con porfiria aguda sólo en casos en los que no exista otra alternativa más segura. En el caso de pacientes vulnerables se deberán tomar las debidas precauciones de acuerdo con la bibliografía adecuada y/o consultarse a expertos en la enfermedad.

Excipientes con acción/efecto reconocidos

Este medicamento contiene un máximo de 2,75 mg de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Este medicamento contiene 1,76-2,64 mg, 3,2-4,8 mg, 3,6-5,4 mg de potasio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

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 la sección 4.5).

Población pediátrica

Los neonatos pueden necesitar atención especial debido a la inmadurez de sus rutas metabólicas. Las mayores variaciones en las concentraciones plasmáticas de ropivacaína observadas en los ensayos clínicos en neonatos sugieren que puede haber un mayor riesgo de toxicidad sistémica en este grupo de edad, especialmente durante la infusión 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), y la monitorización deberá continuarse después de terminar la infusión debido a una lenta eliminación en neonatos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El hidrocloreto 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 hidrocloreto de ropivacaína 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 o fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona), pero se recomienda tener precaución (ver también la 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. Por lo tanto, los inhibidores potentes del CYP1A2, tales como fluvoxamina y enoxacino, administrados concomitantemente durante la administración prolongada de ropivacaína, pueden interactuar con ésta. Se debe evitar 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 *in vivo* de ropivacaína se redujo hasta un 15% durante la administración conjunta de fluvoxamina, un inhibidor selectivo y potente del CYP1A2. Sin embargo, es probable que la inhibición de este isoenzima no tenga relevancia clínica.

Ropivacaína *in vitro* es un inhibidor competitivo del sistema CYP2D6 aunque no parece que inhiba 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).

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Generales

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

Tabla de reacciones adversas

Dentro de cada clase del sistema orgánico, las reacciones adversas al fármaco se han clasificado bajo el encabezado de frecuencia comenzando por las más frecuentes.

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 ($< 1/10.000$), no conocidas (no se pueden evaluar con los datos disponibles).

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	<i>Poco frecuentes</i>	Ansiedad.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Frecuentes</i>	Cefalea, parestesia, mareos
	<i>Poco frecuentes</i>	Síntomas de toxicidad del SNC

		(convulsiones, convulsiones Grand mal, crisis convulsiva, sensación de mareo, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, tinnitus, alteraciones de la visión, disartria, espasmos musculares, temblores)*, Hipoestesia
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes</i>	Bradicardia, taquicardia
	<i>Raros</i>	Paro cardíaco, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes</i>	Hipotensión ^a
	<i>Frecuentes</i>	Hipertensión
	<i>Poco frecuentes</i>	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i>	Náusea
	<i>Frecuentes</i>	Vómitos ^b
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes</i>	Retención de orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes</i>	Elevación de la temperatura, rigidez, dolor de espalda
	<i>Poco frecuentes</i>	Hipotermia
	<i>Raros</i>	Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, edema angioneurótico y urticaria)

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

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

* Estos síntomas suelen aparecer debido a una inyección intravascular accidental, sobredosis o absorción rápida, ver la 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. La disartria, la rigidez muscular y los 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 conciencia y convulsiones tipo grand 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 de 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 menos que se hayan inyectado grandes cantidades de fármaco.

Toxicidad del sistema cardiovascular

La toxicidad cardiovascular indica una situación más grave. Pueden producirse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas altas de anestésicos locales. En voluntarios, la infusión intravenosa de ropivacaína produjo 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 menos que el paciente reciba un anestésico general o esté fuertemente sedado con benzodiazepinas o barbitúricos.

Puede ser difícil detectar los signos tempranos de toxicidad anestésica local en niños, debido a que puede que no sean capaces de expresarlos verbalmente. Consulte también la sección 4.4.

Tratamiento de la toxicidad sistémica aguda

Consulte la sección 4.9 Sobredosis.

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 causar efectos tóxicos sistémicos inmediatos (en segundos o en unos pocos minutos). En caso de sobredosis, puede que las concentraciones plasmáticas máximas no se alcancen hasta pasadas una o dos horas, dependiendo del lugar de la inyección,

y por lo tanto, se puede retrasar la aparición de los signos de toxicidad). (Ver la sección 4.8 “Toxicidad sistémica aguda”, “Toxicidad del sistema nervioso central” y “Toxicidad del sistema cardiovascular”).

Tratamiento

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, se debe interrumpir inmediatamente la inyección del anestésico local y se deben tratar con presteza los síntomas del SNC (convulsión, depresión del SNC) con asistencia de vías aéreas /respiratorias adecuada y la administración de un fármaco anticonvulsivante.

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

Se debe considerar el tratamiento apropiado con fluidos intravenosos, vasopresores o fármacos inotrópicos si se produce una depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia). A los niños se les deben administrar dosis proporcionales a su peso y edad.

Si se produjera un 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 de tipo amida de uso prolongado con efectos tanto analgésicos como anestésicos. En dosis altas produce anestesia quirúrgica, mientras que en dosis más bajas produce un bloqueo sensorial con bloqueo motor limitado y no progresivo.

El mecanismo es una reducción reversible de la permeabilidad de la membrana de la fibra nerviosa a iones de sodio. En consecuencia, disminuye la velocidad de la despolarización y aumenta el umbral excitable, lo que produce el bloqueo local de los impulsos nerviosos.

La propiedad más característica de ropivacaína es la larga duración de acción. El inicio y la duración de la eficacia anestésica local dependen del lugar de administración y de la dosis, pero no están influenciados por la presencia de un vasoconstrictor (ej. adrenalina (epinefrina)). Para más información concerniente al inicio y duración de la acción del medicamento, ver la tabla en la sección posología y forma de administración.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ropivacaína tiene un centro quiral y está disponible como el enantiómero-S-(-) puro. Es muy liposoluble. Todos los metabolitos tienen un efecto anestésico local pero de potencia considerablemente menor y de duración más corta que la de ropivacaína.

La concentración plasmática de ropivacaína depende de la dosis, la vía de administración y la vascularidad del lugar de la inyección. Ropivacaína sigue la farmacocinética lineal y el C_{max} es proporcional a la dosis.

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

Ropivacaína presenta un aclaramiento plasmático total promedio del orden de los 440 ml/min, un aclaramiento renal de 1 ml/min, un volumen de distribución de condición estable de 47 litros y una vida media terminal de 1,8 h después de la administración intravenosa. Ropivacaína presenta un índice de extracción hepática intermedia de aproximadamente 0,4. A nivel plasmático, se une principalmente a la glicoproteína ácida α_1 con una fracción libre de aproximadamente 6%.

Se ha observado un incremento de las concentraciones plasmáticas totales durante la perfusión epidural continua e interescalénica, relacionada con el aumento postoperatorio de la glicoproteína ácida α_1 (AAG).

Las variaciones en la concentración de sustancia libre, es decir farmacológicamente activa, han sido mucho menores que en las de la concentración plasmática total.

Puesto 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 AAG disminuirá la fracción libre debido a la fijación aumentada de proteína, lo que disminuirá el aclaramiento total y producirá un aumento de las concentraciones plasmáticas totales, como se ha observado en los estudios pediátricos y en adultos. El aclaramiento de la ropivacaína libre permanece inalterable como se demuestra por las concentraciones libres estables durante la perfusión post-quirúrgica. La concentración plasmática libre es la que está relacionada con los efectos farmacodinámicos sistémicos y la toxicidad.

La ropivacaína cruza rápidamente la placenta, alcanzándose rápidamente el equilibrio con respecto a la concentración libre. El grado de unión de proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que resulta en concentraciones plasmáticas totales menores en el feto que en la madre.

Ropivacaína se metaboliza ampliamente, predominantemente por hidroxilación aromática. Un total de 86% de la dosis se excreta en la orina después de la administración intravenosa, de la cual sólo aproximadamente el 1% se relaciona con el fármaco inalterable. El metabolito mayor es 3-hidroxi-ropivacaína, aproximadamente el 37% del cual se excreta en la orina, principalmente en forma de compuesto conjugado. La excreción urinaria de 4-hidroxi-ropivacaína, el metabolito N-dealkilado (PPX) y el 4-hidroxi-dealkilado corresponde a un 1–3%. La 3-hidroxi-ropivacaína conjugada y no conjugada muestra concentraciones sólo detectables en plasma.

Se ha observado un patrón similar de metabolitos en niños mayores de un año de edad. No existe evidencia de racemización *in vivo* de ropivacaína.

Población pediátrica

La farmacocinética de la ropivacaína se determinó en un análisis farmacocinético poblacional conjunto con datos obtenidos en 192 niños de entre 0 y 12 años. La ropivacaína libre y el aclaramiento de PPX (pipecolilxilidina) y el volumen de distribución de ropivacaína libre dependen del peso corporal y de la

edad hasta la madurez de la función hepática, después de lo cual dependen en gran parte del peso corporal. La maduración del aclaramiento de ropivacaína libre se completa antes de los 3 años de edad, la de PPX antes de 1 año de edad y el volumen de distribución de ropivacaína libre antes de los 2 años de edad. El volumen de PPX libre de distribución sólo depende del peso corporal. Como PPX tiene una vida media más larga y menor aclaramiento, se puede acumular durante la perfusión epidural.

El aclaramiento de ropivacaína libre (Cl_u) en mayores de 6 meses ha alcanzado valores dentro del intervalo observado en adultos. Los valores del aclaramiento total de ropivacaína (CL) que se muestran en la siguiente tabla 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 (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
1m	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6m	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1a	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4a	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10a	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^a Peso corporal medio para la edad respectiva 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 más alta 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 horas en neonatos que en niños, aún siguiendo las recomendaciones en el ritmo de infusión. Ver también la sección 4.4.

Media simulada e intervalo observado de Cu_{max} libre 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)
0-1mes	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 meses	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 meses	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 años	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentración plasmática máxima libre

^b Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima libre

° 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 PPX libre, el 71% de su valor maduro. La exposición sistémica es mayor en neonatos y también algo mayor en niños 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 concentraciones plasmáticas libres de ropivacaína y PPX, basadas en 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 para 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 ropivacaína (ej. signos de SNC, incluyendo convulsiones y cardiotoxicidad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico 37% (para ajuste de pH)
Hidróxido de potasio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En soluciones alcalinas se puede producir precipitación ya que ropivacaína muestra escasa solubilidad a pH > 6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Período de validez después de la primera apertura:

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos para la realización de las mezclas y condiciones de almacenamiento antes de su uso 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, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 10 ml de polipropileno semi opacos sellados con un tapón de goma y una tapa de aluminio en envases de 5 y 10.

Viales de 20 ml de polipropileno semi opacos sellados con un tapón de goma y una tapa de aluminio en envases de 5 y 10.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ropivacaína Pharmathen no contiene conservantes y está destinado sólo para uso único. Desechar cualquier solución no utilizada.

El envase intacto no se debe reintroducir en el autoclave. Se deberá escoger un envase en blíster cuando se requiera un exterior estéril.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
153 51 Pallini, Attiki
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2009