

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina B. Braun 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 2 mg di ropivacaina cloridrato (equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato).

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 20 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 fiala da 20 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 40 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 flacone da 100 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 flacone da 200 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 400 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 flacone da 400 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 800 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 flacone da 500 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 1000 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

Eccipienti con effetti noti: 3,3 mg/ml di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida e incolore con pH 4-6 e osmolalità 270-320 mOsmol/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Controllo del dolore acuto negli adulti e adolescenti (sopra i 12 anni di età):

- infusione epidurale continua o somministrazione intermittente in bolo per dolore post-operatorio o nell'analgesia del parto;
- blocchi del campo chirurgico;
- blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio, per il controllo del dolore post-operatorio.

Controllo del dolore acuto in pediatria:

- blocco del nervo singolo e continuo negli infanti (da 1 anno) e bambini (fino a 12 anni);
- blocco epidurale caudale nei neonati (0-27 giorni), infanti e bambini (da 28 giorni a 23 mesi) e ragazzi ( $\leq 12$  anni) (peri- e post-operatorio);

- infusione epidurale continua nei neonati (0-27 giorni), infanti e bambini (da 28 giorni a 23 mesi) e ragazzi ( $\leq 12$  anni) (peri- e post-operatorio).

#### 4.2. **Posologia e modo di somministrazione**

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata soltanto da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

##### **Posologia**

##### **Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età**

La tabella seguente è una guida ai dosaggi consigliati nei più comuni blocchi nell'adulto medio. I testi standard devono essere consultati per i fattori che coinvolgono specifiche tecniche di blocco e per i requisiti individuali del paziente. La dose da somministrare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato fisico del paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

	<b>Concentrazione di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Volume</b>	<b>Dose di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Inizio attività</b>	<b>Durata</b>
	<b>mg/ml</b>	<b>ml</b>	<b>mg</b>	<b>minuti</b>	<b>ore</b>
<b>CONTROLLO DEL DOLORE ACUTO</b>					
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (es. analgesia del travaglio)	2,0	10-15 (intervall o minimo 30 minuti)	20-30	---	---
Infusione continua, es. analgesia del travaglio	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Controllo del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Infusione continua (controllo del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<b>Blocco del campo chirurgico</b>					
(es, blocchi dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2-200	1-5	2-6
<b>Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscalenico)</b>					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (es. controllo del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a
n/a = non applicabile					

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua sia per somministrazione in boli ripetuti, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina cloridrato somministrate nell'arco di 24 ore per anestesia chirurgica e analgesia nel periodo post-operatorio sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/h per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti sono state somministrate dosi più alte fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

### Combinazione con oppioidi

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di 2 mg/ml di ropivacaina cloridrato miscelata con fentanil 1-4 µg/ml per il controllo del dolore post-operatorio. La combinazione di ropivacaina e fentanil fornisce un migliore controllo del dolore, ma può causare effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide. La combinazione di ropivacaina e fentanil è stata studiata solo per ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

### **Popolazione pediatrica**

La dose indicata nella tabella deve essere considerata come lineaguida per l'uso in pediatria. Possono essere necessarie variazioni individuali. Attenersi alle raccomandazioni per il dosaggio in bambini con peso corporeo fino a 25 kg. Non si deve superare il volume totale di 25 ml per il blocco epidurale caudale singolo e il volume per l'applicazione epidurale in bolo. Per pazienti pediatrici con peso corporeo elevato non sono disponibili dati di riferimento per poter fornire raccomandazioni dettagliate. In pazienti pediatrici con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che si basi sul peso ideale. I testi di riferimento dovrebbero essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

	<b>Concentrazione di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Volume</b>	<b>Dose di ropivacaina cloridrato</b>
	<b>mg/ml</b>	<b>ml/kg</b>	<b>mg/kg</b>
<b>CONTROLLO DEL DOLORE ACUTO (peri e post-operatorio)</b>			
<b>Somministrazione epidurale caudale</b> Iniezione singola Blocchi al di sotto del livello T12, in bambini con peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
<b>Infusione epidurale continua</b> In pazienti pediatrici con peso corporeo fino a 25 kg			
<i>0-6 mesi</i> Dose del bolo <sup>a</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,5-1 0,1 ml/kg/h	1-2 0,2 mg/kg/h
<i>da 6 a 12 mesi</i> Dose del bolo <sup>a</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/h	1-2 0,4 mg/kg/h
<i>≥1 anno</i> Dose del bolo <sup>b</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	1 0,2 ml/kg/h	2 0,4 mg/kg/h
a Le dosi più basse sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi superiori per i blocchi epidurali lombari o caudali. b Raccomandato per i blocchi epidurali lombari. E' buona pratica ridurre			

la dose del bolo per analgesia epidurale toracica.

- c Un'iniezione singola caudale epidurale di ropivacaina cloridrato 2mg/ml produce un'adeguata analgesia postoperatoria al di sotto di T12 nella maggior parte dei pazienti quando una dose di 2 mg/kg è utilizzata in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione caudale epidurale può essere adattata per raggiungere una distribuzione differente di blocco sensoriale, come raccomandato nei testi. Nei bambini al di sopra dei 4 anni di età, le dosi fino a 3 mg/kg di una concentrazione di ropivacaina cloridrato di 3 mg/ml è stata studiata. In ogni caso, questa concentrazione è associata ad una più elevata incidenza del blocco motorio.

#### Infanti e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni:

	Conc.	Volume	Dose
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
<b>GESTIONE DOLORE ACUTO (per- e postoperatorio)</b>			
<b>Iniezioni singole per il blocco nervoso periferico</b> e.g. blocco nervoso ilioinguinale, blocco del plesso brachiale, blocco del comparto della fascia iliaca	2.0	0.5-0.75	1.0-1.5
Blocchi multipli	2.0	0.5-1.5	1.0-3.0
<b>Infusione continua per il blocco nervoso periferico nei bambini da 1 a 12 anni. Infusione fino a 72 ore</b>	2.0	0.1-0.3 ml/kg/h	0.2-0.6 mg/kg/h

La dose nella tabella deve essere considerata come linea guida per l'uso in pediatria. Possono esserci delle variazioni individuali. Nei bambini con un elevato peso corporeo una riduzione graduale del dosaggio è spesso necessaria sulla base del peso corporeo ideale. I testi standard devono essere consultati per i fattori che implicano tecniche di blocco specifiche e per i requisiti individuali del paziente.

Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico negli infanti e nei bambini costituiscono le linee guida per l'uso nei bambini non affetti da patologie gravi. Nei bambini con patologie gravi si raccomanda di utilizzare dosi più conservative e di effettuare un accurato monitoraggio.

Le iniezioni singole per il blocco del nervo periferico (es. blocco del nervo ileoinguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare i 2,5-3,0 mg/kg.

L'uso di ropivacaina cloridrato nei bambini prematuri non è stabilito.

#### **Modo di somministrazione**

##### Per uso perineurale ed epidurale

Per evitare la somministrazione intravascolare si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando una grande dose deve essere iniettata si raccomanda una dose di test di lidocaina con adrenalina (epinefrina). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un temporaneo aumento del ritmo cardiaco e un'iniezione accidentale intratecale da segnali di blocco spinale.

Ropivacaina cloridrato deve essere iniettata lentamente o in dosi da incrementare, alla velocità di 25-50 mg/min, con il monitoraggio attento delle funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se i sintomi tossici si manifestano, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente.

#### 4.3. **Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bisogna tenere in considerazione le controindicazioni generali dell'anestesia regionale, inclusa l'anestesia neurassiale
- Anestesia endovenosa regionale (blocco di Bier).
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

#### 4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere effettuate sempre in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza devono essere a immediata disposizione.

I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco.

L'anestesista responsabile deve adottare le precauzioni adeguate per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicanze (vedere paragrafi 4.8 e 4.9) come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare a un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Possono verificarsi convulsioni con maggiore frequenza dopo il blocco del plesso brachiale e il blocco epidurale. Verosimilmente ciò deriva da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare di praticare iniezioni in aree infiammate.

##### Rischio cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone) devono essere attentamente controllati e deve essere preso in considerazione un monitoraggio ECG, perché gli effetti cardiaci possono essere additivi. Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante la somministrazione di ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale nei pazienti anziani e nei pazienti con concomitante patologia cardiaca. In alcuni casi, la rianimazione è stata difficile. In caso di arresto cardiaco, può essere necessario adottare misure di rianimazione protratta per aumentare le possibilità di successo.

##### Blocco a livello cervicale e della testa

Alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni nelle regioni cervicale e della testa, possono essere associate a una più elevata frequenza di gravi reazioni avverse, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

##### Blocco a livello dei nervi maggiori periferici

Il blocco dei nervi maggiori periferici può comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascolarizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o di rapido assorbimento sistemico, che può portare a elevate concentrazioni plasmatiche.

##### Ipovolemia

Durante l'anestesia epidurale i pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti ad improvvisa e grave ipotensione, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

##### Pazienti in condizioni generali precarie

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, i pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età avanzata o di altri fattori di compromissione, quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale richiedono una speciale attenzione.

#### Pazienti con alterata funzionalità epatica e renale

La ropivacaina viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione. Quando la ropivacaina è somministrata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con ridotta funzionalità renale, normalmente non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e la diminuita concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente osservate in pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

#### Porfiria acuta

La ropivacaina cloridrato è verosimilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta soltanto quando non sono disponibili alternative più sicure. Si devono adottare precauzioni idonee in caso di pazienti vulnerabili, in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia.

#### **Condrolisi**

Sono stati riportati casi di condrolisi post-marketing in pazienti che hanno ricevuto l'infusione continua intra articolare postoperatoria di anestetici locali. La maggior parte dei casi riportati di condrolisi hanno coinvolto l'articolazione della spalla. L'infusione continua intra articolare non è un'indicazione approvata per Ropivacaina B. Braun 2 mg/ml soluzione iniettabile/o per infusione. L'infusione continua intrarticolare con Ropivacaina B. Braun 2 mg/ml soluzione iniettabile/o per infusione deve essere evitata, poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

#### Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedere paragrafo 4.5).

#### **Avvertenze speciale/precauzioni riguardanti gli eccipienti**

Questo prodotto medicinale contiene 3.3 mg di sodio per ml, equivalente a 0.17% dell'apporto massimo giornaliero raccomandato dall'OMS 2 g di sodio per un adulto..

#### Popolazione pediatrica

Particolare attenzione va posta ai neonati a causa dell'immaturità delle vie metaboliche. Le ampie variazioni di concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti nei neonati suggeriscono che si possa verificare un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età, soprattutto durante l'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate nei neonati si basano su dati clinici limitati. Quando la ropivacaina è utilizzata in questo gruppo di pazienti, viene richiesto un regolare controllo della tossicità sistemica (es. segni di tossicità del SNC, ECG, SpO<sub>2</sub>) e neurotossicità locale (es. recupero prolungato). A causa della lenta eliminazione del medicinale nei neonati, il controllo deve protrarsi anche dopo la fine dell'infusione.

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml per il blocco del nervo periferico negli infanti di età inferiore ad 1 anno non sono state ancora stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml per il blocco del campo chirurgico nei bambini di età uguale o inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La ropivacaina cloridrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio, determinati antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali oppure oppioidi potrebbe determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con ropivacaina e antiaritmici di classe III (e.s. amiodarone), ma si raccomanda cautela (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del metabolita principale della ropivacaina, 3-idrossi-ropivacaina. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta fino al 77% durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un potente inibitore selettivo di CYP1A2. Di conseguenza, potenti inibitori di CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con ropivacaina cloridrato se utilizzati in concomitanza a una sua somministrazione prolungata. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2 (vedere paragrafo 4.4).

*In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea con ketoconazolo, un potente inibitore selettivo di CYP3A4. Tuttavia, l'inibizione di questo isoenzima non sembra avere rilevanza clinica.

*In vitro*, la ropivacaina è un inibitore competitivo di CYP2D6, ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte in clinica non sembra inibire questo isoenzima.

#### **4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Fatta eccezione per la somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le sperimentazioni condotte sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### **Allattamento**

Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di ropivacaina nel latte materno.

##### **Fertilità**

Non è disponibile alcun dato clinico.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alla dose, gli anestetici locali possono avere un lieve effetto sulla concentrazione e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del SNC e possono influire temporaneamente in modo negativo sulla locomozione e la vigilanza.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Il profilo delle reazioni avverse di ropivacaina cloridrato è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata di azione.

Le reazioni avverse dovrebbero essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, es. ipotensione e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

La percentuale di pazienti in cui si attendono reazioni avverse varia in base alla via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Reazioni sistemiche e locali di ropivacaina cloridrato si verificano solitamente a causa di sovradosaggio, rapido assorbimento o iniezione intravascolare accidentale.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici in generale e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al farmaco o al tipo di blocco.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono state classificate in base alla frequenza, in ordine decrescente.

#### Classificazione per sistemi e organi

*Disturbi del sistema immunitario*

*raro*

reazioni allergiche (orticaria, edema angioneurotico e reazione anafilattica fino allo shock anafilattico)

*Disturbi psichiatrici*

*non comune*

ansia

*Patologie del sistema nervoso*

*comune*

parestesia, capogiro, cefalea

*non comune*

sintomi di tossicità a livello del SNC (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, cefalea lieve, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, contrazioni muscolari, disartria, spasmo muscolare, ipoestesia)\*

Non noto

Discinesia

*Patologie cardiache*

*comune*

bradicardia, tachicardia

*raro*

arresto cardiaco, aritmia

*Patologie vascolari*

*molto comune*

ipotensione

*comune*

ipotensione (bambini), ipertensione

	<i>non comune</i>
	sincope
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>non comune</i> dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>molto comune</i> nausea, vomito (bambini) <i>comune</i> vomito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>comune</i> lombalgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<i>comune</i> ritenzione urinaria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>comune</i> aumento della temperatura corporea, brividi <i>non comune</i> ipotermia

\* Questi sintomi si manifestano solitamente a seguito di accidentale iniezione intravascolare, in caso di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

## **Reazioni avverse correlate alla classe di appartenenza**

### *Complicanze neurologiche*

Indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, sono state associate all'anestesia regionale neuropatie e alterazioni del midollo spinale (es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, sindrome della cauda equina), che in rari casi possono causare sequele permanenti.

### *Blocco totale spinale*

Si può verificare il blocco spinale totale quando una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale.

### **Popolazione pediatrica:**

Si stima che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelli riscontrati negli adulti, eccetto per l'ipotensione che si verifica più raramente nei bambini (<1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (>1 su 10).

Nei bambini può essere difficile rilevare segni precoci di tossicità da anestetico locale, poiché non sempre sono in grado di riferirli verbalmente (vedere anche paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9. Sovradosaggio**

### **Sintomi**

### *Tossicità acuta sistemica*

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare. Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale, che può essere provocata da iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da un'area altamente vascolarizzata (vedere anche paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono prevalentemente dal farmaco, sia in termini qualitativi sia quantitativi.

L'accidentale iniezione intravascolare di anestetici locali può causare immediate reazioni di tossicità sistemica (che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto per una o due ore, in relazione al sito di iniezione, e pertanto i segni di tossicità potrebbero essere ritardati.

Può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità quando il blocco viene eseguito durante anestesia generale.

### *Sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente, si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, cefalea lieve, ronzio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con malattie neurologiche di base. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive tonico-cloniche (grande male), che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e di un'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero del paziente è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

### *Tossicità cardiovascolare*

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia e anche arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni della diminuzione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali, come benzodiazepine o barbiturici.

### *Trattamento*

Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza. La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e sintomi sul SNC (convulsioni, depressione SNC) devono essere prontamente trattati con supporti appropriati per le vie respiratorie e la somministrazione di prodotti medicinali anticonvulsivanti.

Se dovesse manifestarsi arresto circolatorio, deve essere iniziata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. L'ossigenazione ottimale, la ventilazione e il supporto circolatorio così come il trattamento di acidosi sono di vitale importanza.

Se si manifesta depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato con fluidi endovenosi, agenti vasopressori e/o inotropi.

Se si manifesta un arresto circolatorio, per un esito positivo, può essere necessario eseguire misure di rianimazione prolungate.

## 5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### 5.1. **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici locali, amidi.

codice ATC: N01BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione, che presenta sia effetti anestetici sia analgesici. A dosi elevate, la ropivacaina produce anestesia chirurgica, mentre dosaggi più bassi inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo di azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Ne conseguono la diminuzione della velocità di depolarizzazione e l'aumento della soglia di eccitabilità che si traducono nel blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata di azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [es. adrenalina (epinefrina)]. Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di ropivacaina vedere paragrafo 4.2.

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a dosi basse. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. Gli studi clinici condotti con questo farmaco indicano un buon margine di sicurezza, se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

### 5.2. **Proprietà farmacocinetiche**

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomera levogira pura. È altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

#### Assorbimento

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina, quando somministrata per via endovenosa, segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose fino a 80 mg.

Durante l'infusione continua epidurale e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio della glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state di molto inferiori a quelle della concentrazione plasmatica totale.

La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, pertanto la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance di ropivacaina non legata rimane immodificata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione post-

operatoria. Si tratta della concentrazione plasmatica non legata correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

#### Distribuzione

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione ev. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,4 e nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha_1$ -acida (AAG) con una frazione non legata pari a circa il 6%.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina nel feto concentrazioni plasmatiche totali inferiori rispetto alla madre.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questa solo circa l'1% è correlato al farmaco immodificato. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina, che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato e di 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma.

Il quadro metabolico è risultato molto simile nei bambini al di sopra di 1 anno.

Una funzione renale compromessa ha poca o nessuna influenza sulla farmacocinetica della ropivacaina. La clearance renale del PPX è significativamente correlato alla clearance della creatinina. Una mancanza di correlazione tra l'esposizione totale, espresso in AUC, e la clearance di creatinina indica che la clearance totale del PPX include un'eliminazione non renale in aggiunta all'escrezione renale. Alcuni pazienti con funzione renale compromessa possono mostrare un'esposizione aumentata al PPX risultante da una bassa clearance non renale. A causa della ridotta tossicità al SNC del PPX rispetto alla ropivacaina, le conseguenze cliniche sono considerate trascurabili nel trattamento a breve termine. I pazienti con malattia renale allo stadio finale e sottoposti a dialisi non sono stati studiati.

Non ci sono evidenze di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

#### Anziani

La clearance plasmatica della ropivacaina è ridotta e l'emivita di eliminazione prolungata in questa popolazione. Pertanto, quando è iniettata in continuo, la dose deve essere individualizzata (eventualmente diminuita) per evitare l'accumulo di ropivacaina.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata mediante l'analisi dei dati di farmacocinetica di una popolazione formata da 192 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. La clearance della frazione di ropivacaina non legata, del metabolita PPX e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata sono in funzione sia del peso corporeo, sia dell'età, fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita di PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro i 2 anni. Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha un'emivita più lunga ed una clearance minore, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata (Clu) per età superiori a 6 mesi ha raggiunto i valori all'interno del range degli adulti. I valori di clearance totale di ropivacaina (CL) riportati nella tabella seguente sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

### Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	Clu <sup>b</sup>	Vu <sup>c</sup>	CL <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup>
Gruppo	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
<b>Neonati</b>	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
<b>1 mese</b>	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
<b>6 mesi</b>	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
<b>1 anno</b>	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
<b>4 anni</b>	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
<b>10 anni</b>	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Peso corporeo mediano per fascia di età dal database dell'OMS.

<sup>b</sup> Clearance di ropivacaina non legata.

<sup>c</sup> Volume di distribuzione di ropivacaina non legata.

<sup>d</sup> Clearance totale di ropivacaina.

<sup>e</sup> Emivita terminale di ropivacaina.

<sup>f</sup> Emivita terminale di PPX.

La media della massima concentrazione plasmatica non legata simulata (Cu<sub>max</sub>) dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati e il tempo Cu<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) diminuisce con l'aumentare dell'età. La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di 72 ore di infusione epidurale continua alla dose raccomandata ha evidenziato livelli maggiori nei neonati rispetto ai lattanti e ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

### Media e range di Cu<sub>max</sub> non legata simulata dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	Cu <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/l)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	Cu <sub>max</sub> <sup>c</sup> (mg/l)
<b>0-1 mese</b>	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
<b>1-6 mesi</b>	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
<b>6-12 mesi</b>	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
<b>1-10 anni</b>	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

<sup>a</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata.

<sup>b</sup> Tempo di concentrazione plasmatica massima non legata.

<sup>c</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata.

A 6 mesi di vita, il break point per il cambio della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita non legato PPX raggiunge rispettivamente il 34% e il 71% dei valori maturi. L'esposizione sistemica è più alta nei neonati e ancora di più nei bambini da 1 a 6 mesi di vita rispetto ai bambini più grandi, cioè è correlata all'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia, quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica e la loro variabilità nell'analisi della popolazione, indicano che per un singolo blocco caudale la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo dei più giovani e di un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, in modo tale che la predittività del limite superiore di intervallo di confidenza del 90% raggiunga la soglia della tossicità sistemica. I fattori di corrispondenza per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

### 5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

In base agli studi farmacologici convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità di dosi singole e ripetute, di genotossicità e di tossicità riproduttiva e di sviluppo, dati non clinici non hanno rivelato alcun pericolo per gli esseri umani a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (es. segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotossicità).

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1. **Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro.

Acido cloridrico 0,36% (per aggiustamento del pH).

Sodio idrossido 0,4% (per aggiustamento del pH).

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. **Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nel paragrafo 6.6.

### 6.3. **Periodo di validità**

- integro

30 mesi per le fiale in LDPE

3 anni per i flaconcini in LDPE

- dopo la prima apertura del contenitore:

Dopo la prima apertura il prodotto deve essere usato immediatamente.

### - **dopo diluizione o miscelazione con additivi**

La stabilità chimica e fisica delle miscele con soluzioni elencate al paragrafo 6.6 è stata dimostrata per 30 giorni a 30 °C.

Da un punto di vista microbiologico, anche se il metodo di aperture preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni in uso di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

### 6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

- fiale in LDPE  
Contenuto: 10 ml e 20 ml  
Confezioni: confezioni da 20
- flaconcini in LDPE  
Contenuto: 100 ml, 200 ml, 400 ml e 500 ml  
Confezioni: confezioni da 1 e 10

Le fiale in LDPE sono specificamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luer Lock e Luer Fit.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

#### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Solo monouso.

Il prodotto medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Da usare solo se la soluzione è limpida e trasparente e il contenitore e la sua chiusura sono integri.

Ropivacaina B. Braun è chimicamente e fisicamente compatibile con i seguenti principi attivi:

Concentrazione di Ropivacaina: 1-2 mg/ml	
Additivi	Concentrazione
Fentanil citrato	1-10 microgrammi/ml
Morfina solfato	20-100 microgrammi/ml
Sufentanil citrato	0.4-4 microgrammi/ml

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG  
Carl Braun Strasse 1  
34212 Melsungen  
Germania

#### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg/ ml soluzione iniettabile o per infusione 20 fiale in LDPE da 10 ml  
A.I.C. n. 040406011  
2 mg/ ml soluzione iniettabile o per infusione 20 fiale in LDPE da 20 ml  
A.I.C. n. 040406023  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in LDPE da 100 ml  
A.I.C. n. 040406098  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in LDPE da 200 ml  
A.I.C. n. 040406100  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in LDPE da 400 ml  
A.I.C. n. 040406112  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in LDPE da 500 ml  
A.I.C. n. 040406124  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in LDPE da 100 ml  
A.I.C. n. 040406136  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in LDPE da 200 ml  
A.I.C. n. 040406148  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in LDPE da 400 ml  
A.I.C. n. 040406151  
2 mg/ ml Soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in LDPE da 500 ml  
A.I.C. n. 040406163

#### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 giugno 2011 // 31 agosto 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2018

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina B. Braun 5 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 5 mg di ropivacaina cloridrato (equivalente a ropivacaina cloridrato).

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene 50 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato.

1 fiala da 20 ml di soluzione iniettabile contiene 100 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ropivacaina B. Braun 5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 3,1 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore con pH 4 - 6 e osmolalità 270 - 320 mOsmol/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina B. Braun 5 mg/ml soluzione iniettabile è indicata per la somministrazione intratecale nell'anestesia chirurgica in adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata soltanto da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

#### **Posologia**

## Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

La tabella seguente è una guida ai dosaggi per la somministrazione intratecale negli adulti. La dose da somministrare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. L'esperienza e la conoscenza dei clinici sullo stato fisico del paziente sono importanti per decidere la dose.

### ANESTESIA CHIRURGICA

	Concentrazione di ropivacaina cloridrato	Volume	Dose di ropivacaina cloridrato	Inizio attività	Durata
	mg/ml	ml	mg	minuti	ore
<b>Somministrazione intratecale</b>					
Chirurgia	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

### Popolazione pediatrica

La somministrazione intratecale non è stata sufficientemente studiata nei lattanti, nei divezzi e nei bambini.

### Modo di somministrazione

Per uso intratecale.

L'iniezione intratecale deve essere effettuata dopo che è stato identificato lo spazio subaracnoideo e il liquido cerebrospinale fuorisce dall'ago o viene aspirato con la cannula spinale.

Per evitare l'iniezione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca.

### 4.3. Controindicazioni

- Ipsensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Controindicazioni generali relative all'anestesia regionale, incluse anestesia neurassiale devono essere prese in considerazione
- Anestesia endovenosa regionale (blocco di Bier)
- Anestesia paracervicale ostetrica
- Ipovolemia

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere effettuate sempre in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco.

L'anestesista responsabile deve adottare le precauzioni adeguate per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicanze. Considerata la bassa dose somministrata, non è prevista tossicità sistemica dopo somministrazione intratecale. La somministrazione di una dose eccessiva nello spazio subaracnoideo può aumentare il rischio di blocco spinale totale (vedere paragrafo 4.9).

#### Rischio cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone) devono essere attentamente controllati e deve essere preso in considerazione un monitoraggio ECG, perché gli effetti cardiaci possono essere additivi.

### Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti ad improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia intratecale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

### Pazienti in condizioni generali precarie

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, i pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età avanzata o di altri fattori di compromissione, quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale richiedono una speciale attenzione.

### Pazienti con alterata funzionalità epatica e renale

La ropivacaina viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione. Quando la ropivacaina è somministrata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con ridotta funzionalità renale, normalmente non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e la diminuita concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente osservate in pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

### Porfiria acuta

La ropivacaina è verosimilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta soltanto quando non sono disponibili alternative più sicure. Si devono adottare precauzioni idonee in caso di pazienti vulnerabili, in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia.

### Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedere paragrafo 4.5).

### Avvertenze speciali/precauzioni riguardanti gli eccipienti

Questo medicinale contiene 3,1 mg di sodio per ml, equivalente a 0,16% dell'apporto massimo giornaliero raccomandato dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione intratecale di ropivacaina negli infanti, nei divezzi e nei bambini non sono state stabilite.

I neonati potrebbero necessitare di particolare attenzione a causa dei percorsi metabolici immaturi. Le maggiori variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono un aumento del rischio di tossicità sistemica in questo gruppo di età.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La ropivacaina cloridrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio, determinati antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali oppure oppioidi potrebbe determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con ropivacaina e antiaritmici di classe III (e.g. amiodarone), ma si raccomanda cautela (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del metabolita principale della ropivacaina, 3-idrossi-ropivacaina. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta fino al 77% durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un potente inibitore selettivo di CYP1A2. La somministrazione prolungata di ropivacaina cloridrato deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2 come fluvoxamina ed enoxacina, in quanto possono interagire con ropivacaina cloridrato (vedere paragrafo 4.4).

*In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore selettivo di CYP3A4. Tuttavia, l'inibizione di questo isoenzima non sembra avere rilevanza clinica.

*In vitro*, la ropivacaina è un inibitore competitivo di CYP2D6, ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte nella pratica clinica non sembra inibire questo isoenzima.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Fatta eccezione per la somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le sperimentazioni condotte sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di ropivacaina nel latte materno.

##### Fertilità

Non vi sono dati disponibili.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alla dose, gli anestetici locali possono avere un lieve effetto sulla capacità di concentrazione e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del SNC e possono influire temporaneamente in modo negativo sulla locomozione e la vigilanza.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse di ropivacaina cloridrato è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata di azione.

Le reazioni avverse dovrebbero essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, es. ipotensione e bradicardia durante l'anestesia intratecale ed effetti provocati dalla puntura dell'ago (es. ematoma spinale, cefalea da puntura postdurale, meningite e ascesso epidurale).

Molte delle reazioni avverse più frequentemente riportate, come nausea, vomito e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici in generale e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al prodotto medicinale o al blocco.

Come per tutti gli anestetici locali, se una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale oppure se una dose eccessivamente elevata viene somministrata per via intratecale può verificarsi un blocco totale spinale. Reazioni avverse sistemiche e locali legate alla ropivacaina cloridrato solitamente si verificano a causa di un dosaggio eccessivo, di un rapido assorbimento oppure di una somministrazione intravascolare accidentale. Tuttavia, poiché si utilizzano dosi basse per l'anestesia intratecale, non si prevedono reazioni tossiche sistemiche.

#### Tabella delle reazioni avverse

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono state classificate in base alla frequenza, in ordine decrescente.

*Disturbi del sistema  
immunitario*

*Raro*

reazioni allergiche (orticaria, edema angioneurotico e reazione anafilattica fino a shock anafilattico)

*Disturbi psichiatrici*

*Non comune*

ansia

<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Comune</i> parestesia, capogiro, cefalea <sup>a</sup> <i>Non comune</i> sintomi di tossicità a livello del SNC (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, cefalea lieve, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, contrazioni muscolari, disartria, spasmo muscolare, ipoestesia <sup>a</sup> )* <i>Non nota</i>
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Comune</i> bradicardia <sup>a</sup> , tachicardia <i>Raro</i>
<i>Patologie vascolari</i>	arresto cardiaco, aritmia <i>Molto comune</i> ipotensione <i>Comune</i> ipertensione, ipotensione (bambini) <i>Non comune</i> sincope <sup>a</sup>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non comune</i> dispnea <sup>a</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Molto comune</i> nausea, vomito (bambini) <i>Comune</i> vomito <sup>a</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Comune</i> lombalgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<i>Comune</i> ritenzione urinaria <sup>a</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Comune</i> aumento della temperatura corporea, brividi <i>Non comune</i> ipotermia

a Queste reazioni sono più frequenti di quanto indicato dopo somministrazione intratecale.

\* Questi sintomi si manifestano solitamente a seguito di accidentale iniezione intravascolare, in caso di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

### **Reazioni avverse correlate alla classe di appartenenza**

#### *Complicanze neurologiche*

Indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, sono state associate all'anestesia regionale neuropatie e alterazioni del midollo spinale (es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, sindrome della coda equina), che in rari casi possono causare sequele permanenti.

#### *Blocco spinale totale*

Si può verificare il blocco spinale totale quando si somministra una dose intratecale troppo elevata.

### **Popolazione pediatrica:**

Si stima che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelli riscontrati negli adulti, eccetto per l'ipotensione che si verifica più raramente nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini può essere difficile rilevare segni precoci di tossicità da anestetico locale, poiché non sempre sono in grado di riferirli verbalmente (vedere anche paragrafo 4.4).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Sintomi**

##### *Tossicità acuta sistemica*

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare. Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale, che può essere provocata da iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da un'area altamente vascolarizzata (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono prevalentemente dal farmaco, sia in termini qualitativi sia quantitativi.

L'accidentale iniezione intravascolare di anestetici locali può causare immediate reazioni di tossicità sistemica (che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto per una o due ore, in relazione al sito di iniezione, e pertanto i segni di tossicità potrebbero essere ritardati.

Può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene eseguito durante anestesia generale.

Dopo somministrazione intratecale non ci si attende alcuna tossicità sistemica, a causa della bassa dose somministrata. Una dose eccessiva somministrata nello spazio subaracnoideo può indurre un blocco spinale.

##### *Sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente, si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, cefalea lieve, ronzio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con malattie neurologiche di base. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive tonico-cloniche (grande male), che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e di un'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero del paziente è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

##### *Tossicità cardiovascolare*

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia e anche arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni della diminuzione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali, come benzodiazepine o barbiturici.

#### *Trattamento*

Gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza devono essere ad immediata disposizione. La somministrazione di anestetici locali deve essere sospesa immediatamente se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere immediatamente trattati con adeguato supporto respiratorio/delle vie aeree e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio deve essere avviata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. Sono di vitale importanza un'ossigenazione e una ventilazione ottimali e il supporto circolatorio, oltre al trattamento dell'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), si deve prendere in considerazione il trattamento appropriato con liquidi endovenosi, farmaci vasopressori o agenti inotropi. In caso di arresto cardiaco, per un esito positivo può essere necessario eseguire misure di rianimazione prolungate.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici locali, amidi

codice ATC: N01BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione, che presenta sia effetti anestetici sia analgesici. A dosi elevate, la ropivacaina cloridrato produce anestesia chirurgica, mentre dosaggi più bassi inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo di azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Ne conseguono la diminuzione della velocità di depolarizzazione e l'aumento della soglia di eccitabilità che si traducono nel blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata di azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [es. adrenalina (epinefrina)]. Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di ropivacaina cloridrato vedere paragrafo 4.2.

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a dosi basse. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. Gli studi clinici condotti con ropivacaina indicano un buon margine di sicurezza, se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomerica S-(-)- enantiomero puro. È altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

#### **Assorbimento**

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascularizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina somministrata e.v. segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose fino a 80 mg.

La ropivacaina mostra nell'adulto un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante nell'eliminazione della ropivacaina e questo spiega perché l'emivita apparente di eliminazione dopo la somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

Durante l'infusione continua epidurale e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio della glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state di molto inferiori a quelle della concentrazione plasmatica totale.

La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, pertanto la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance di ropivacaina non legata rimane immutata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione post-operatoria. Si tratta della concentrazione plasmatica non legata correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

### **Distribuzione**

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a circa 0,4. Nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha_1$ -acida (AAG) con una frazione non legata pari a circa il 6%.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina nel feto concentrazioni plasmatiche totali inferiori rispetto alla madre.

### **Biotrasformazione ed eliminazione**

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questa solo circa l'1% è correlato a ropivacaina immutata. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina, che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato e di 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili soltanto scarsamente nel plasma.

Il quadro metabolico è risultato molto simile nei bambini al di sopra di 1 anno.

La compromissione della funzionalità renale ha un effetto limitato o non ha alcun effetto sulla farmacocinetica della ropivacaina. La clearance renale di PPX è correlata in modo significativo con la clearance della creatinina. L'assenza di correlazione tra esposizione totale, espressa come AUC, e clearance della creatinina indica che la clearance totale di PPX include un'eliminazione non renale oltre all'escrezione renale. Alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale possono mostrare una maggiore esposizione a PPX derivante da una bassa clearance non renale. Poiché la tossicità a carico del SNC di PPX è ridotta rispetto a quella della ropivacaina, le conseguenze cliniche sono considerate trascurabili nel trattamento a breve termine. Non sono stati studiati pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi.

Non ci sono evidenze di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

### **Anziani**

In questa popolazione, la clearance plasmatica di ropivacaina è ridotta e l'emivita di eliminazione è prolungata. Per questo motivo, quando ropivacaina è iniettata continuamente, il suo dosaggio deve essere personalizzato (eventualmente ridotto) per evitarne l'accumulo.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi farmacologici convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (es. segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro  
Acido cloridrico 0,36% (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido 0,4% (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri.

### 6.3. Periodo di validità

30 mesi

#### - Periodo di validità dopo la prima apertura

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni in uso di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale in polietilene (LDPE) da 10 ml e 20 ml in confezioni da 20

Le fiale in LDPE sono specificamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luer Lock e Luer. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Monouso.

Ispezionare visivamente il medicinale prima dell'uso

Utilizzare solo se la soluzione è limpida e incolore e il contenitore e la sua chiusura sono integri.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG  
Carl Braun Strasse 1  
34212 Melsungen  
Germania

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 fiale in LDPE da 10 ml      A.I.C. n. 040406035  
20 fiale in LDPE da 20 ml      A.I.C. n. 040406047

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 giugno 2011 // 31 agosto 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2018

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina B. Braun 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 7.5 mg di ropivacaina cloridrato (equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato).

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene 75 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 fiala da 20 ml di soluzione iniettabile contiene 150 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato

#### Eccipienti con effetti noti:

Ropivacaina B. Braun 7,5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 2,9 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida e incolore con pH 4 – 6 e osmolalità 270 – 320 mOsmol/kg

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 12 anni per:

Anestesia chirurgica:

- blocchi epidurali in chirurgia, incluso parto cesareo
- blocchi dei nervi maggiori
- blocchi del campo chirurgico

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata soltanto da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

In generale, l'anestesia chirurgica (es. per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati. Si consiglia l'utilizzo di una concentrazione di ropivacaina cloridrato 10 mg/ml per anestesi epidurali in interventi chirurgici ove sia richiesto un blocco motorio completo. Sono consigliati concentrazioni e dosaggi più bassi per l'analgesia (es. per somministrazione epidurale per il trattamento del dolore acuto).

### Posologia

#### Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

La tabella seguente è una guida ai dosaggi consigliati per i blocchi usati più comunemente. Consultare i testi standard per i fattori che impattano su tecniche specifiche sui blocchi e in base ai requisiti individuali del paziente. La dose da somministrare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato fisico del paziente.

	<b>Concentrazione di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Volume</b>	<b>Dose di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Inizio attività</b>	<b>Durata</b>
	<b>mg/ml</b>	<b>ml</b>	<b>mg</b>	<b>minuti</b>	<b>ore</b>
<b>ANESTESIA CHIRURGICA</b>					
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Chirurgia	7,5 10	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Parto cesareo	7,5	15-20	113-150 <sup>1)</sup>	10-20	3-5
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Per stabilire il blocco per controllare il dolore post-operatorio	7,5	5-15 (in base al livello di iniezione)	38-113	10-20	n/a <sup>2)</sup>
<b>Blocco dei nervi maggiori*</b>					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300 <sup>3)</sup>	10-25	6-10
Blocco del campo chirurgico (es, blocchi dei nervi minori e infiltrazione)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
(1) Si deve somministrare una dose iniziale di circa 100 mg (13 ml-14 ml) di ropivacaina cloridrato nell'arco di 3-5 minuti. Se necessario si possono utilizzare due ulteriori dosi pari complessivamente a 50 mg.					

- (2) n/a = non applicabile
- (3) Per il blocco del plesso brachiale, è possibile soltanto somministrare una dose raccomandata. Per altri tipi di blocco dei nervi maggiori, possono essere richieste dosi più basse.
- \* La dose per il blocco dei nervi maggiori deve essere adattata in accordo alla sede di somministrazione e alle condizioni del paziente. I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare brachiale possono essere associati ad una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4).

Nel blocco epidurale in chirurgia, sono state utilizzate e ben tollerate dosi singole fino a 250 mg di ropivacaina cloridrato.

Nel parto cesareo non è documentato l'uso di ropivacaina cloridrato a concentrazioni superiori di 7,5 mg/ml.

Dopo la somministrazione di 40 ml di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml per il blocco del plesso brachiale, la concentrazione plasmatica massima della ropivacaina in alcuni pazienti raggiunge il livello di lieve tossicità del SNC. Non si consigliano pertanto dosi superiori a 40 ml di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml (300 mg di ropivacaina).

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua sia per somministrazione in boli ripetuti, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina cloridrato somministrate nell'arco di 24 ore per anestesia chirurgica e analgesia nel periodo post-operatorio sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/h per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti sono state somministrate dosi più alte fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

#### Combinazione con oppioidi

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di 2 mg/ml di ropivacaina cloridrato miscelata con fentanil 1-4 µg/ml per il controllo del dolore post-operatorio. La combinazione di ropivacaina e fentanil fornisce un migliore controllo del dolore, ma può causare effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide. La combinazione di ropivacaina e fentanil è stata studiata solo per ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

#### **Popolazione pediatrica**

L'uso di Ropivacaina 7,5 mg/ml può essere associato a eventi tossici sistemici e centrali nei bambini. Le concentrazioni inferiori (2 mg/ml, 5 mg/ml) sono più adatte alla somministrazione in questa popolazione.

#### Modo di somministrazione

##### Per uso perineurale ed epidurale

Per evitare la somministrazione intravascolare, si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si consiglia di effettuare una dose test di lidocaina con adrenalina (epinefrina). L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale dai segni di blocco spinale.

Ropivacaina cloridrato deve essere iniettata lentamente o a dosi frazionate, alla velocità di 25-50 mg/minuto, tenendo sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestassero sintomi di tossicità, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

### 4.3. Controindicazioni

- Ipsensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Controindicazioni generali relative all'anestesia regionale, inclusa anestesia neurassiale devono essere prese in considerazione
- Anestesia endovenosa regionale (blocco di Bier).
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere effettuate sempre in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco.

L'anestesista responsabile deve adottare le precauzioni adeguate per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicanze (vedere paragrafo 4.8 e 4.9) come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare a un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Convulsioni possono verificarsi con maggiore frequenza dopo il blocco del plesso brachiale e il blocco epidurale. Verosimilmente ciò deriva da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare di praticare iniezioni in aree infiammate.

#### Rischio cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone) devono essere attentamente controllati e deve essere preso in considerazione un monitoraggio ECG, perché gli effetti cardiaci possono essere additivi. Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante la somministrazione di ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale nei pazienti anziani e nei pazienti con concomitante patologia cardiaca. In alcuni casi, la rianimazione è stata difficile. In caso di arresto cardiaco, può essere necessario adottare misure di rianimazione protratta per aumentare le possibilità di successo.

#### Blocco a livello cervicale e della testa

Alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni nelle regioni cervicale e della testa, possono essere associate a una più elevata frequenza di gravi reazioni avverse, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

#### Blocco a livello dei nervi maggiori periferici

Il blocco dei nervi maggiori periferici può comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascularizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o di rapido assorbimento sistemico, che può portare a elevate concentrazioni plasmatiche.

#### Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti ad improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

#### Pazienti in condizioni generali precarie

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, i pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età avanzata o di altri fattori di compromissione, quali blocco parziale o completo della

conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale richiedono una speciale attenzione.

#### Pazienti con alterata funzionalità epatica e renale

La ropivacaina viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione. Quando la ropivacaina è somministrata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con ridotta funzionalità renale, normalmente non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e la diminuita concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente osservate in pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

#### Porfiria acuta

La ropivacaina è verosimilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta soltanto quando non sono disponibili alternative più sicure. Si devono adottare precauzioni idonee in caso di pazienti vulnerabili, in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia.

#### Condrolisi

Sono stati segnalati casi post-immissione in commercio di condrolisi in pazienti che avevano ricevuto un'infusione postoperatoria intrarticolare continua di anestetici locali. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. L'infusione intrarticolare continua non è un'indicazione approvata per Ropivacaina B. Braun. L'infusione intrarticolare continua di Ropivacaina B. Braun deve essere evitata, in quanto l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

#### Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedere paragrafo 4.5).

#### Avvertenze speciali/precauzioni riguardanti gli eccipienti

Ropivacaina B. Braun 7,5 mg/ml soluzione iniettabile:

Questo medicinale contiene 2,9 mg di sodio per ml equivalente allo 0,15% dell'apporto giornaliero massimo raccomandato dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina 7,5 e 10 mg/ml nei bambini fino ai 12 anni inclusi non sono state ancora stabilite.

I neonati potrebbero necessitare di particolare attenzione a causa dei percorsi metabolici immaturi. Le maggiori variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono un aumento del rischio di tossicità sistemica in questo gruppo di età.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La ropivacaina cloridrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio, determinati antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali oppure oppioidi potrebbe determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con ropivacaina e antiaritmici di classe III (es. amiodarone), ma si raccomanda cautela (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del principale metabolita della ropivacaina, 3-idrossi-ropivacaina. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta fino al 77% durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un potente inibitore selettivo di CYP1A2. La somministrazione prolunga di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente

con forti inibitori di CYP1A2 come fluvoxamina ed enoxacina, in quanto possono interagire con ropivacaina cloridrato (vedere paragrafo 4.4).

*In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea con ketoconazolo, un potente inibitore selettivo di CYP3A4. Tuttavia, l'inibizione di questo isoenzima non sembra avere rilevanza clinica.

*In vitro*, la ropivacaina è un inibitore competitivo di CYP2D6, ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte in clinica non sembra inibire questo isoenzima.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Fatta eccezione per la somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le sperimentazioni condotte sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

##### **Allattamento**

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di ropivacaina nel latte materno.

##### **Fertilità**

Non vi sono dati disponibili.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alla dose, gli anestetici locali possono avere un lieve effetto sulla concentrazione e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del SNC e possono influire temporaneamente in modo negativo sulla locomozione e la vigilanza.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Il profilo delle reazioni avverse causate da ropivacaina cloridrato è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata di azione.

Le reazioni avverse dovrebbero essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, es. ipotensione e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

La percentuale di pazienti in cui si attendono reazioni avverse varia in base alla via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Reazioni sistemiche e locali di ropivacaina cloridrato si verificano solitamente a causa di sovradosaggio, rapido assorbimento o iniezione intravascolare accidentale.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici in generale e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al farmaco o al tipo di blocco.

#### **Tabella delle reazioni avverse**

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100, <1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Molto raro (< 1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono state classificate in base alla frequenza, in ordine decrescente.

Classificazione per sistemi e organi

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>raro</i> reazioni allergiche (orticaria, edema angioneurotico e reazione anafilattica fino a shock anafilattico)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>non comune</i> ansia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>comune</i> parestesia, capogiro, cefalea <i>non comune</i> sintomi di tossicità a livello del SNC (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, cefalea lieve, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, contrazioni muscolari, disartria, spasmo muscolare, ipoestesia)* <i>non nota</i> discinesia
<i>Patologie cardiache</i>	<i>comune</i> bradicardia, tachicardia <i>raro</i> arresto cardiaco, aritmia
<i>Patologie vascolari</i>	<i>molto comune</i> ipotensione <i>comune</i> ipotensione (bambini), ipertensione <i>non comune</i> sincope
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>non comune</i> dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>molto comune</i> nausea, vomito (bambini) <i>comune</i> vomito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>comune</i> lombalgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	<i>comune</i> ritenzione urinaria

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>comune</i> aumento della temperatura corporea, brividi <i>non comune</i> ipotermia
---	--

\* Questi sintomi si manifestano solitamente a seguito di accidentale iniezione intravascolare, in caso di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

### **Reazioni avverse correlate alla classe di appartenenza**

#### *Complicanze neurologiche*

Indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, sono state associate all'anestesia regionale neuropatie e alterazioni del midollo spinale (es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, sindrome della cauda equina), che in rari casi possono causare sequele permanenti.

#### *Blocco totale spinale*

Si può verificare il blocco spinale totale quando una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale.

### **Popolazione pediatrica:**

Si stima che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelli riscontrati negli adulti, eccetto per l'ipotensione che si verifica più raramente nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini può essere difficile rilevare segni precoci di tossicità da anestetico locale, poiché non sempre sono in grado di riferirli verbalmente (vedere anche paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **Sintomi**

#### *Tossicità acuta sistemica*

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare. Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale, che può essere provocata da iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da un'area altamente vascolarizzata (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono prevalentemente dal farmaco, sia in termini qualitativi sia quantitativi.

L'accidentale iniezione intravascolare di anestetici locali può causare immediate reazioni di tossicità sistemica (che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto per una o due ore, in relazione al sito di iniezione, e pertanto i segni di tossicità potrebbero essere ritardati.

Può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene eseguito durante l'anestesia generale.

#### *Sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente, si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, cefalea lieve, ronzio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità e spasmo muscolare e

possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con malattie neurologiche di base. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive tonico-cloniche (grande male), che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e di un'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero del paziente è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

#### *Tossicità cardiovascolare*

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia e anche arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni della diminuzione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali, come benzodiazepine o barbiturici.

#### *Trattamento*

Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza. La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere immediatamente trattati con adeguato supporto respiratorio/delle vie aeree e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio deve essere avviata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. Sono di vitale importanza un'ossigenazione e una ventilazione ottimali e il supporto circolatorio, oltre al trattamento dell'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), si deve prendere in considerazione il trattamento appropriato con liquidi endovenosi, farmaci vasopressori o agenti inotropi. In caso di arresto cardiaco, per un esito positivo può essere necessario eseguire misure di rianimazione prolungate.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici locali, amidi

codice ATC: N01BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione, che presenta sia effetti anestetici sia analgesici. A dosi elevate, la ropivacaina produce anestesia chirurgica, mentre dosaggi più bassi inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo di azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Ne conseguono la diminuzione della velocità di depolarizzazione e l'aumento della soglia di eccitabilità che si traducono nel blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata di azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [es. adrenalina (epinefrina)]. Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di ropivacaina vedere paragrafo 4.2.

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a dosi basse. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. Gli studi clinici condotti con questo farmaco indicano un buon margine di sicurezza, se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomera levogira pura. È altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

### Assorbimento

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascularizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina somministrata e.v. segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose fino a 80 mg.

La ropivacaina mostra nell'adulto un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante nell'eliminazione della ropivacaina e questo spiega perché l'emivita apparente di eliminazione dopo la somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

Durante l'infusione continua epidurale e interscalenica è stato rilevato un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali correlabili a un aumento post-operatorio della glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state di molto inferiori a quelle della concentrazione plasmatica totale.

La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, pertanto la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance di ropivacaina non legata rimane immutata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione post-operatoria. Si tratta della concentrazione plasmatica non legata correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

### Distribuzione

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione e.v. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a circa 0,4. Nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha_1$ -acida (AAG) con una frazione non legata pari a circa il 6%.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina nel feto concentrazioni plasmatiche totali inferiori rispetto alla madre.

### Biotrasformazione ed eliminazione

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questa solo circa l'1% è correlato al farmaco immodificato. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina, che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato e di 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma.

Il quadro metabolico è risultato molto simile nei bambini al di sopra di 1 anno.

La compromissione della funzionalità renale ha un effetto limitato o non ha alcun effetto sulla farmacocinetica della ropivacaina. La clearance renale di PPX è correlata in modo significativo con la clearance della creatinina. L'assenza di correlazione tra esposizione totale, espressa come AUC, e clearance della creatinina indica che la clearance totale di PPX include un'eliminazione non renale oltre all'escrezione renale. Alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale possono mostrare una maggiore esposizione a PPX derivante da una bassa clearance non renale. Poiché la tossicità a carico del SNC di PPX è ridotta rispetto a quella della ropivacaina, le conseguenze cliniche sono considerate trascurabili nel trattamento a breve termine. Non sono stati studiati pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi.

Non ci sono evidenze di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

#### Anziani

In questa popolazione, la clearance plasmatica di ropivacaina è ridotta e l'emivita di eliminazione è prolungata. Per questo motivo, quando ropivacaina è iniettata continuamente, il suo dosaggio deve essere personalizzato (eventualmente ridotto) per evitarne l'accumulo.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata mediante l'analisi dei dati di farmacocinetica di una popolazione formata da 192 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. La clearance della frazione di ropivacaina non legata, del metabolita PPX e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata sono in funzione sia del peso corporeo, sia dell'età, fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita di PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro i 2 anni. Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha un'emivita più lunga ed una clearance minore, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata ( $Cl_u$ ) per età superiori a 6 mesi ha raggiunto i valori all'interno del range degli adulti. I valori di clearance totale di ropivacaina (CL) riportati nella tabella seguente sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

#### Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	$Cl_u^b$	$V_u^c$	CL <sup>d</sup>	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2ppx}^f$
Gruppo	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Neonati	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mese	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mesi	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 anno	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 anni	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 anni	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Peso corporeo mediano per fascia di età presa dal database dell'OMS.

<sup>b</sup> Clearance di ropivacaina non legata

<sup>c</sup> Volume di distribuzione di ropivacaina non legata

<sup>d</sup> Clearance totale di ropivacaina

<sup>e</sup> Emivita terminale di ropivacaina

<sup>f</sup> Emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica non legata simulata ( $C_{u,max}$ ) dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati e il tempo  $C_{u,max}$  ( $t_{max}$ ) diminuisce con l'aumentare dell'età. La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di 72 ore di infusione

epidurale continua alla dose raccomandata ha evidenziato livelli maggiori nei neonati rispetto ai lattanti e ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

### Media e range di $Cu_{max}$ non legata simulata dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}$ <sup>a</sup> (mg/l)	$t_{max}$ <sup>b</sup> (h)	$Cu_{max}$ <sup>c</sup> (mg/l)
0-1 mese	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

<sup>a</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata

<sup>b</sup> Tempo di concentrazione plasmatica massima non legata

<sup>c</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il break point per il cambio della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita non legato PPX raggiunge rispettivamente il 34% e il 71% dei valori maturi. L'esposizione sistemica è più alta nei neonati e ancora di più nei bambini da 1 a 6 mesi di vita rispetto ai bambini più grandi, cioè è correlata all'imaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia, quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica e la loro variabilità nell'analisi della popolazione, indicano che per un singolo blocco caudale la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo dei più giovani e di un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, in modo tale che la predittività del limite superiore di intervallo di confidenza del 90% raggiunga la soglia della tossicità sistemica. I fattori di corrispondenza per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi farmacologici convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (es. segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido cloridrico 0,36% (per aggiustamento del pH)

Sodio idrossido 0,4% (per aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri.

### 6.3. Periodo di validità

30 mesi

**- Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore:**

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Fiale in polietilene (LDPE) da 10 ml e 20 ml in confezioni da 20

Le fiale in LDPE sono specificamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luer Lock e Luer Fit.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Monouso.

Ispezionare visivamente il medicinale prima dell'uso.

Utilizzare solo se la soluzione è limpida e incolore e il contenitore e le loro chiusure sono integre.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

B. Braun Melsungen AG  
Carl Braun Strasse 1  
34212 Melsungen  
Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

20 fiale in LDPE da 10 ml

A.I.C. n. 040406050

20 fiale in LDPE da 20 ml

A.I.C. n. 040406062

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

28 giugno 2011 // 31 agosto 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2018

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina B. Braun 10 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 10 mg di ropivacaina cloridrato (equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato).

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene 100 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

1 fiala da 20 ml di soluzione iniettabile contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a ropivacaina cloridrato monoidrato.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ropivacaina B. Braun 10 mg/ml soluzione iniettabile contiene 2,7 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida e incolore con pH 4 – 6 e osmolalità 270 – 320 mOsmol/kg

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Il medicinale è indicato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 12 anni per:

Anestesia chirurgica:

blocchi epidurali in chirurgia, compreso parto cesareo

blocchi dei nervi maggiori

blocchi del campo chirurgico

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata soltanto da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

In generale, l'anestesia chirurgica (es. per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati. Si consiglia l'utilizzo di una concentrazione di ropivacaina cloridrato 10 mg/ml per anestesi epidurali in interventi chirurgici ove sia richiesto un blocco motorio completo. Sono consigliati concentrazioni e dosaggi più bassi per l'analgesia (es. per somministrazione epidurale per il controllo del dolore acuto).

#### **Posologia**

##### **Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età**

La tabella seguente è una guida ai dosaggi consigliati nei più comuni blocchi utilizzati nell'adulto medio. Consultare i testi standard per informazioni sui fattori che influenzano tecniche di blocco specifiche e per i requisiti dei singoli pazienti. La dose da somministrare dovrebbe essere la più bassa

richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato fisico del paziente.

	<b>Concentrazione di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Volume</b>	<b>Dose di ropivacaina cloridrato</b>	<b>Inizio attività</b>	<b>Durata</b>
	<b>mg/ml</b>	<b>ml</b>	<b>mg</b>	<b>minuti</b>	<b>ore</b>
<b>ANESTESIA CHIRURGICA</b>					
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Chirurgia	7,5 10,0	15-25 15-20	113-188 150-200	10-20 10-20	3-5 4-6
Parto cesareo	7,5	15-20	113-150 <sup>1)</sup>	10-20	3-5
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Per stabilire il blocco per controllare il dolore post-operatorio	7,5	5-15 (in base al livello dell'iniezione)	38-113	10-20	n/a <sup>2)</sup>
<b>Blocco dei nervi maggiori*</b>					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300 <sup>3)</sup>	10-25	6-10
Blocco del campo chirurgico (es. blocchi dei nervi minori e infiltrazioni)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
<p>(1) Si somministri una dose iniziale di circa 100 mg (13 ml-14 ml) di ropivacaina cloridrato per 3-5 minuti. Se necessario, si possono somministrare due ulteriori dosi pari complessivamente a 50 mg.</p> <p>(2) n/a = non applicabile</p> <p>(3) Può essere consigliata una dose solo per il blocco del plesso brachiale. Per gli altri tipi di blocco dei nervi maggiori, possono essere richieste dosi più basse.</p> <p>* La dose per il blocco dei nervi maggiori deve essere adattata in accordo alla sede di somministrazione e alle condizioni del paziente.</p> <p>I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare brachiale possono essere associati ad una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, vedere paragrafo 4.4.</p>					

Nel blocco epidurale in chirurgia, sono state utilizzate e ben tollerate dosi singole fino a 250 mg di ropivacaina cloridrato.

Nel parto cesareo non è documentato l'uso di ropivacaina cloridrato a concentrazioni superiori a 7,5 mg/ml.

Dopo la somministrazione di 40 ml di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml per il blocco del plesso brachiale, la concentrazione plasmatica massima di ropivacaina in alcuni pazienti raggiunge il livello di lieve tossicità del SNC. Non si raccomandano, quindi, dosi superiori a 40 ml di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml (300 mg di ropivacaina).

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua sia per somministrazione in boli ripetuti, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina cloridrato somministrate nell'arco di 24 ore per anestesia chirurgica e analgesia nel periodo post-operatorio sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/h per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti sono state somministrate dosi più alte fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

### Combinazione con oppioidi

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di 2 mg/ml di ropivacaina cloridrato miscelata con fentanil 1-4 µg/ml per il controllo del dolore post-operatorio. La combinazione di ropivacaina e fentanil fornisce un migliore controllo del dolore, ma può causare effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide. La combinazione di ropivacaina e fentanil è stata studiata solo per ropivacaina cloridrato 2 mg/ml .

### **Popolazione pediatrica**

L'uso di Ropivacaina 10 mg/ml può essere associato a eventi tossici sistemici e centrali nei bambini. Le concentrazioni inferiori (2 mg/ml, 5 mg/ml) sono più adatte alla somministrazione in questa popolazione.

### **Modo di somministrazione**

#### Per uso perineurale ed epidurale

Per evitare la somministrazione intravascolare, si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si consiglia di effettuare una dose test di lidocaina con adrenalina (epinefrina) . L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale dai segni di blocco spinale.

Ropivacaina cloridrato deve essere iniettata lentamente o a dosi frazionate, alla velocità di 25-50 mg/minuto, tenendo sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestassero sintomi di tossicità, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Controindicazioni generali relative all'anestesia regionale, inclusa l'anestesia neurassiale deve essere prese in considerazione
- Anestesia endovenosa regionale (blocco di Bier).
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere effettuate sempre in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza.

I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco.

L'anestesista responsabile deve adottare le precauzioni adeguate per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicanze (vedere paragrafo 4.8 e 4.9) come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare a un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Convulsioni possono verificarsi con maggiore frequenza dopo il blocco del plesso brachiale e il blocco epidurale. Verosimilmente ciò deriva da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare di praticare iniezioni in aree infiammate.

### Rischio cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (es. amiodarone) devono essere attentamente controllati e deve essere preso in considerazione un monitoraggio ECG, perché gli effetti cardiaci possono essere additivi. Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante la somministrazione di ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale nei pazienti anziani e nei pazienti con concomitante patologia cardiaca. In alcuni casi, la rianimazione è stata difficile. In caso di arresto cardiaco, può essere necessario adottare misure di rianimazione protratta per aumentare le possibilità di successo.

### Blocco a livello cervicale e della testa

Alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni nella regione cervicale e della testa, possono essere associate a una più elevata frequenza di gravi reazioni avverse, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

### Blocco a livello dei nervi maggiori periferici

Il blocco dei nervi maggiori periferici può comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascolarizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o di rapido assorbimento sistemico, che può portare a elevate concentrazioni plasmatiche.

### Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti ad improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

### Pazienti in condizioni generali precarie

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, i pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età avanzata o di altri fattori di compromissione, quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale richiedono una speciale attenzione.

### Pazienti con alterata funzionalità epatica e renale

La ropivacaina viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione. Quando la ropivacaina è somministrata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con ridotta funzionalità renale, normalmente non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e la diminuita concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente osservate in pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

### Porfiria acuta

La ropivacaina è verosimilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta soltanto quando non sono disponibili alternative più sicure. Si devono adottare precauzioni idonee in caso di pazienti vulnerabili, in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia.

### Condrolisi

Sono stati segnalati casi post-immissione in commercio di condrolisi in pazienti che avevano ricevuto un'infusione postoperatoria intrarticolare continua di anestetici locali. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi ha coinvolto l'articolazione della spalla. L'infusione intrarticolare continua non è un'indicazione approvata di Ropivacaina B. Braun. L'infusione intrarticolare continua di Ropivacaina B. Braun deve essere evitata, in quanto l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

### Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedere paragrafo 4.5).

#### Avvertenze speciali/precauzioni riguardanti gli eccipienti

Ropivacaina B. Braun 10 mg/ml soluzione iniettabile: questo medicinale contiene 2,7 mg di sodio per ml, equivalente a 0,14% di apporto giornaliero massimo raccomandato dell'OMS di 2 g di sodio per un adulto..

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina 7,5 e 10 mg/ml nei bambini fino ai 12 anni inclusi non sono state ancora stabilite.

I neonati potrebbero necessitare di particolare attenzione a causa dei percorsi metabolici immaturi. Le maggiori variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono un aumento del rischio di tossicità sistemica in questo gruppo di età.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La ropivacaina cloridrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio, determinati antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali oppure oppioidi potrebbe determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati eseguiti studi di interazione specifici con ropivacaina e antiaritmici di classe III (es. amiodarone), ma si raccomanda cautela (vedere paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del principale metabolita della ropivacaina, 3-idrossi-ropivacaina. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta fino al 77% durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un potente inibitore selettivo di CYP1A2. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori di CYP1A2 come fluvoxamina ed enoxacina, in quanto possono interagire con ropivacaina cloridrato (vedere paragrafo 4.4).

*In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea con ketoconazolo, un potente inibitore selettivo di CYP3A4. Tuttavia, l'inibizione di questo isoenzima non sembra avere rilevanza clinica.

*In vitro*, la ropivacaina è un inibitore competitivo di CYP2D6, ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte in clinica non sembra inibire questo isoenzima.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Fatta eccezione per la somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le sperimentazioni condotte sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

##### **Allattamento**

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione di ropivacaina nel latte materno.

##### **Fertilità**

Non vi sono dati disponibili.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alla dose, gli anestetici locali possono avere un lieve effetto sulla concentrazione e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del SNC e possono influire temporaneamente in modo negativo sulla locomozione e la vigilanza.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse causate da ropivacaina cloridrato è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata di azione.

Le reazioni avverse dovrebbero essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, es. ipotensione e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

La percentuale di pazienti in cui si attendono reazioni avverse varia in base alla via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Reazioni sistemiche e locali di ropivacaina cloridrato si verificano solitamente a causa di sovradosaggio, rapido assorbimento o iniezione intravascolare accidentale.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici in generale e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al farmaco o al tipo di blocco.

#### Tabella delle reazioni avverse

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Molto raro	(< $1/10.000$ )
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono state classificate in base alla frequenza, in ordine decrescente.

#### Classificazione per sistemi e organi

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>raro</i> reazioni allergiche (orticaria, edema angioneurotico e reazione anafilattica fino a shock anafilattico)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>non comune</i> ansia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>comune</i> parestesia, capogiro, cefalea <i>non comune</i> sintomi di tossicità a livello del SNC (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, cefalea lieve, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, contrazioni muscolari, disartria, spasmo muscolare, ipoestesia)* <i>non nota</i> discinesia
<i>Patologie cardiache</i>	<i>comune</i> bradicardia, tachicardia <i>raro</i>

arresto cardiaco, aritmia

*Patologie vascolari*

*molto comune*

ipotensione

*comune*

ipotensione (bambini), ipertensione

*non comune*

sincope

*Patologie respiratorie,  
toraciche e mediastiniche*

*non comune*

dispnea

*Patologie gastrointestinali*

*molto comune*

nausea, vomito (bambini)

*comune*

vomito

*Patologie del sistema  
muscoloscheletrico e del  
tessuto connettivo*

*comune*

lombalgia

*Patologie renali e urinarie*

*comune*

ritenzione urinaria

*Patologie sistemiche  
econdizioni relative alla  
sede di somministrazione*

*comune*

aumento della temperatura corporea, brividi

*non comune*

ipotermia

\* Questi sintomi si manifestano solitamente a seguito di accidentale iniezione intravascolare, in caso di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

### **Reazioni avverse correlate alla classe di appartenenza**

#### *Complicanze neurologiche*

Indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, sono state associate all'anestesia regionale neuropatie e alterazioni del midollo spinale (es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, sindrome della cauda equina), che in rari casi possono causare sequele permanenti.

#### *Blocco totale spinale*

Si può verificare il blocco spinale totale quando una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale.

### **Popolazione pediatrica:**

Si stima che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano simili a quelli riscontrati negli adulti, eccetto per l'ipotensione che si verifica più raramente nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini può essere difficile rilevare segni precoci di tossicità da anestetico locale, poiché non sempre sono in grado di riferirli verbalmente (vedere anche paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9. Sovradosaggio

##### **Sintomi**

###### *Tossicità acuta sistemica*

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare. Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale, che può essere provocata da iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da un'area altamente vascolarizzata (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono prevalentemente dal farmaco, sia in termini qualitativi sia quantitativi.

L'accidentale iniezione intravascolare di anestetici locali può causare immediate reazioni di tossicità sistemica (che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto per una o due ore, in relazione al sito di iniezione, e pertanto i segni di tossicità potrebbero essere ritardati.

Può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene eseguito durante l'anestesia generale.

###### *Sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente, si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, cefalea lieve, ronzio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con malattie neurologiche di base. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive tonico-cloniche (grande male), che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e di un'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero del paziente è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

###### *Tossicità cardiovascolare*

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia e anche arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni della diminuzione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali, come benzodiazepine o barbiturici.

###### *Trattamento*

Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e alla rianimazione di emergenza. La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere immediatamente trattati con adeguato supporto respiratorio/delle vie aeree e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio deve essere avviata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. Sono di vitale importanza un'ossigenazione e una ventilazione ottimali e il supporto circolatorio, oltre al trattamento dell'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), si deve prendere in considerazione il trattamento appropriato con liquidi endovenosi, farmaci vasopressori o agenti inotropi. In caso di arresto cardiaco, per un esito positivo può essere necessario eseguire misure di rianimazione prolungate.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici locali, amidi

codice ATC: N01BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata di azione, che presenta sia effetti anestetici sia analgesici. A dosi elevate, la ropivacaina produce anestesia chirurgica, mentre dosaggi più bassi inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo di azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Ne conseguono la diminuzione della velocità di depolarizzazione e l'aumento della soglia di eccitabilità che si traducono nel blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata di azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [es. adrenalina (epinefrina)]. Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di ropivacaina vedere paragrafo 4.2.

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a dosi basse. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. Gli studi clinici condotti con questo farmaco indicano un buon margine di sicurezza, se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomera levogira pura. È altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

#### Assorbimento

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina somministrata e.v. segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose fino a 80 mg.

La ropivacaina mostra nell'adulto un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante nell'eliminazione della ropivacaina e questo spiega perché l'emivita apparente di eliminazione dopo la somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

Durante l'infusione continua epidurale e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio della glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state di molto inferiori a quelle della concentrazione plasmatica totale.

La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, pertanto la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Negli studi clinici condotti nei

bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance di ropivacaina non legata rimane immutata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione post-operatoria. Si tratta della concentrazione plasmatica non legata correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

#### Distribuzione

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione e.v. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a circa 0,4. Nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha_1$ -acida (AAG) con una frazione non legata pari a circa il 6%.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata con quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado di legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina nel feto concentrazioni plasmatiche totali inferiori rispetto alla madre.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questa solo circa l'1% è correlato al farmaco immutato. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina, che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato e di 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma.

Il quadro metabolico è risultato molto simile nei bambini al di sopra di 1 anno.

La compromissione della funzionalità renale ha un effetto limitato o non ha alcun effetto sulla farmacocinetica della ropivacaina. La clearance renale di PPX è correlata in modo significativo con la clearance della creatinina. L'assenza di correlazione tra esposizione totale, espressa come AUC, e clearance della creatinina indica che la clearance totale di PPX include un'eliminazione non renale oltre all'escrezione renale. Alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale possono mostrare una maggiore esposizione a PPX derivante da una bassa clearance non renale. Poiché la tossicità a carico del SNC di PPX è ridotta rispetto a quella della ropivacaina, le conseguenze cliniche sono considerate trascurabili nel trattamento a breve termine. Non sono stati studiati pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi.

Non ci sono evidenze di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

#### Anziani

In questa popolazione, la clearance plasmatica di ropivacaina è ridotta e l'emivita di eliminazione è prolungata. Per questo motivo, quando ropivacaina è iniettata continuamente, il suo dosaggio deve essere personalizzato (eventualmente ridotto) per evitarne l'accumulo.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata mediante l'analisi dei dati di farmacocinetica di una popolazione formata da 192 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. La clearance della frazione di ropivacaina non legata, del metabolita PPX e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata sono in funzione sia del peso corporeo, sia dell'età, fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita di PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro i 2 anni. Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha un'emivita più lunga ed una clearance minore, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata ( $Cl_u$ ) per età superiori a 6 mesi ha raggiunto i valori all'interno del range degli adulti. I valori di clearance totale di ropivacaina (CL) riportati nella tabella seguente sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

#### Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	$Cl_u^b$	$Vu^c$	CL <sup>d</sup>	$t_{1/2}^e$	$t_{1/2ppx}^f$
Gruppo	kg	(l/h/kg)	(l/kg)	(l/h/kg)	(h)	(h)
Neonati	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mese	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mesi	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 anno	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 anni	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 anni	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Peso corporeo mediano per fascia di età prese dal database dell'OMS.

<sup>b</sup> Clearance di ropivacaina non legata

<sup>c</sup> Volume di distribuzione di ropivacaina non legata

<sup>d</sup> Clearance totale di ropivacaina

<sup>e</sup> Emivita terminale di ropivacaina

<sup>f</sup> Emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica non legata simulata ( $Cu_{max}$ ) dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati e il tempo  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) diminuisce con l'aumentare dell'età. La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di 72 ore di infusione epidurale continua alla dose raccomandata ha evidenziato livelli maggiori nei neonati rispetto ai lattanti e ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

#### Media e range di $Cu_{max}$ non legata simulata dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}^a$ (mg/l)	$t_{max}^b$ (h)	$Cu_{max}^c$ (mg/l)
0-1 mese	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

<sup>a</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata

<sup>b</sup> Tempo di concentrazione plasmatica massima non legata

<sup>c</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il break point per il cambio della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita non legato PPX raggiunge rispettivamente il 34% e il 71% dei valori maturi. L'esposizione sistemica è più alta nei neonati e ancora di più nei bambini da 1 a 6 mesi di vita rispetto ai bambini più grandi, cioè è correlata all'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia, quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica e la loro variabilità nell'analisi della popolazione, indicano che per un singolo blocco caudale la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo dei più giovani e di un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, in modo tale che la predittività del limite superiore di intervallo di confidenza del 90% raggiunga la soglia della tossicità sistemica. I fattori di corrispondenza per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi farmacologici convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, , tossicità della riproduzione e dello sviluppo, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (es. segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotossicità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido cloridrico 0,36% (per aggiustamento del pH)  
Sodio idrossido 0,4% (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri.

### **6.3. Periodo di validità**

30 mesi

#### **- Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore:**

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Fiale in polietilene (LDPE) da 10 ml e 20 ml in confezioni da 20

Le fiale in LDPE sono specificamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luer Lock e Luer Fit.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Monouso.

Ispezionare visivamente il medicinale prima dell'uso.

Utilizzare solo se la soluzione è limpida e incolore e il contenitore e la loro chiusura sono integri.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

B. Braun Melsungen AG  
Carl Braun Strasse 1  
34212 Melsungen  
Germania

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

20 fiale in LDPE da 10 ml  
20 fiale in LDPE da 20 ml

A.I.C. n. 040406074  
A.I.C. n. 040406086

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

28 giugno 2011 // 31 agosto 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2018

Agenzia Italiana del Farmaco