

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Teva 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ropivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ciascuna sacca da 100 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato (come monoidrato)

Ciascuna sacca da 200 ml di soluzione per infusione contiene 400 mg di ropivacaina cloridrato (come monoidrato)

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascun ml di soluzione per infusione contiene 0,15 mmol (3,4 mg) di sodio

100 ml di soluzione per infusione contengono 15 mmol (340 mg) di sodio

200 ml di soluzione per infusione contengono 30 mmol (680 mg) di sodio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida e incolore

pH: da 5,4 a 5,8

Osmolalità: 270-310 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Teva 2 mg/ml soluzione per infusione: è indicata per il trattamento del dolore acuto.

Negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni di età per

- Infusione epidurale continua o somministrazione intermittente in bolo durante il periodo post-operatorio o come antidolorifico durante il travaglio
- Blocco del campo chirurgico ("field block")
- Blocco continuo del sistema nervoso periferico mediante infusione continua o iniezioni intermittenti in bolo, per esempio per il trattamento del dolore post-operatorio.

Negli infanti a partire da 1 anno e nei bambini fino ai 12 anni di età (fase peri- e postoperatoria) per

- Blocco nervoso periferico singolo e continuo

Nei neonati, negli infanti e nei bambini fino a 12 anni di età (fase peri- e postoperatoria) per

- Blocco epidurale caudale
- Infusione epidurale continua

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Teva deve essere utilizzata solo da medici esperti in anestesia locale o sotto la loro supervisione.

Per l'anestesia chirurgica (ad es. somministrazione epidurale, parto cesareo) e per l'anestesia epidurale in caso di interventi chirurgici che richiedono un blocco motorio completo, sono necessarie concentrazioni e dosi maggiori. Per queste indicazioni sono disponibili altre concentrazioni di ropivacaina cloridrato in soluzione iniettabile (7,5 mg/ml e 10 mg/ml). Per l'analgesia (per es. somministrazione epidurale per la gestione del dolore acuto) si raccomanda la concentrazione e la dose più bassa.

Posologia

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni:

La tabella seguente è una guida al dosaggio nei tipi di blocco più comunemente usati. Si raccomanda di utilizzare la dose minima richiesta per produrre un blocco efficace. Per stabilire la dose, sono fondamentali l'esperienza del medico e la sua conoscenza dello stato fisico del paziente.

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio minuti	Durata ore
Somministrazione epidurale lombare					
In bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (ad es. trattamento del dolore durante il travaglio)	2,0	10-15 (intervallo minimo di 30 minuti)	20-30		
Infusione continua, ad es. per il trattamento del dolore durante il travaglio	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	np	np
Trattamento del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	np	np
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	np	np
Blocco di campo					
(ad es. blocco di nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blocco dei nervi periferici (Blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (ad es. trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	np	np

np = non pertinente.

Le dosi riportate in tabella sono quelle ritenute idonee per produrre un adeguato blocco e devono essere considerate come guida per l'uso negli adulti. Possono tuttavia manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata. Nella colonna "dose" sono riportati gli intervalli di dose mediamente necessari. Testi di riferimento dovrebbero essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Modo di somministrazione

Solo per uso perineurale ed epidurale.

Si raccomanda di aspirare con attenzione prima e durante l'infusione al fine di evitare l'iniezione intravascolare. In caso di iniezione epidurale di dosi elevate, si raccomanda di iniettare una dose di prova di lidocaina 3-5 ml (lignocaina) con adrenalina (epinefrina). L'iniezione intravascolare accidentale si riconosce a seguito di un aumento temporaneo della frequenza cardiaca, mentre l'iniezione intratecale accidentale si manifesta con segni di blocco spinale.

Ropivacaina cloridrato deve essere iniettata lentamente o a dosi incrementali a una velocità di 25-50 mg/min, osservando attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. In caso di comparsa di sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Se si utilizzano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua sia mediante somministrazione in bolo ripetuta, è necessario tenere in considerazione il rischio di raggiungimento di una concentrazione plasmatica tossica o di induzione di lesioni neurali locali. Dosi cumulative di ropivacaina cloridrato fino a 675 mg somministrate nell'arco di 24 ore per intervento chirurgico e analgesia post-operatoria sono state ben tollerate dagli adulti, così come le infusioni epidurali continue post-operatorie fino a 28 mg/ora per 72 ore. In un numero ristretto di pazienti, la somministrazione di dosi maggiori fino a 800 mg al giorno ha provocato un numero relativamente esiguo di reazioni avverse.

Per il trattamento del dolore post-operatorio, si raccomanda di applicare la tecnica seguente: a meno che non sia stato precedentemente istituito, indurre un blocco epidurale con 7,5 mg/ml di ropivacaina cloridrato soluzione per infusione mediante un catetere epidurale. L'analgesia viene mantenuta con ropivacaina cloridrato 2 mg/ml soluzione per infusione. Una velocità di infusione pari a 6-14 ml (12-28 mg) all'ora garantisce un'analgesia adeguata, con un blocco motorio leggero e non progressivo nella maggioranza dei casi di dolore post-operatorio di grado da moderato a grave. La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni. Tuttavia, si deve monitorare attentamente l'effetto analgesico al fine di rimuovere il catetere non appena l'intensità del dolore lo consenta. Grazie a questa tecnica è stata osservata una riduzione significativa della necessità di utilizzo di oppiacei.

In alcuni studi clinici, per il trattamento del dolore post-operatorio è stata somministrata un'infusione epidurale di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml soluzione per infusione da sola o in associazione con fentanil 1-4 µg/ml, fino a 72 ore dopo l'intervento. L'associazione di ropivacaina cloridrato e fentanil ha determinato un maggiore sollievo dal dolore, provocando però effetti indesiderati legati agli oppiacei. L'associazione di ropivacaina cloridrato e fentanil è stata studiata solo con ropivacaina cloridrato 2 mg/ml soluzione per infusione.

Se si effettuano blocchi dei nervi periferici prolungati sia mediante infusione continua sia mediante iniezioni ripetute, è necessario tenere in considerazione il rischio di raggiungimento di una concentrazione plasmatica tossica o di induzione di lesioni neurali locali.

Negli studi clinici è stato conseguito il blocco del nervo femorale con 300 mg di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml e il blocco interscalenico con 225 mg di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata quindi mantenuta con ropivacaina cloridrato 2 mg/ml soluzione per infusione. Infusioni o iniezioni intermittenti alla velocità di 10-20 mg all'ora per 48 ore hanno determinato un'analgesia adeguata e sono state ben tollerate.

Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni di età:

	Concentrazione di ropivacaina cloridrato	Volume	Dose

	mg/ml	ml/kg	mg/kg
Blocco epidurale caudale singolo Blocchi a un livello inferiore a T12, in bambini fino a 25 kg di peso	2,0	1	2
Infusione epidurale continua In bambini fino a 25 kg di peso			
<i>Da 0 a 6 mesi</i>			
Dose in bolo ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusione fino a 72 ore	2,0	0,1 mL/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>Da 6 a 12 mesi</i>			
Dose in bolo ^a	2,0	0,5-1	1-2
Infusione fino a 72 ore	2,0	0,2 mL/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>Da 1 a 12 anni</i>			
Dose in bolo ^b	2,0	1	2
Infusione fino a 72 ore	2,0	0,2 mL/kg/h	0,4 mg/kg/h

La dose riportata in tabella deve essere considerata come una linea guida per l'uso in pediatria. Sono possibili variazioni individuali. Nei bambini con un elevato peso corporeo è spesso necessario ridurre gradualmente la dose sulla base del peso corporeo ideale. Il volume per un singolo blocco epidurale caudale ed il volume per le dosi del bolo epidurale non devono superare i 25 ml in qualsiasi paziente. Dovrebbero essere consultati libri di riferimento per i fattori che incidono su specifiche tecniche di blocco e per le necessità dei singoli pazienti.

^a Per i blocchi epidurali toracici si raccomandano le dosi minime comprese nell'intervallo di dosaggio, mentre le dosi massime del regime posologico sono raccomandate per il blocco epidurale lombare o caudale.

^b Raccomandato per i blocchi epidurali lombari. E' buona pratica ridurre la dose in bolo per l'analgesia epidurale toracica.

Neonati e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni:

Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico negli infanti e nei bambini forniscono delle linee guida per l'utilizzo nei bambini senza gravi patologie. Dosi più conservative ed uno stretto monitoraggio sono invece raccomandati in presenza di bambini con grave patologia.

Le singole iniezioni per il blocco nervoso periferico (ad es. blocco del nervo ilioinguinale, blocco del plesso brachiale, blocco del compartimento della fascia iliaca) non devono superare 2,5-3,0 mg/kg.

La dose raccomandata per l'infusione continua per l'induzione del blocco nervoso periferico è di 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 ore.

L'uso di ropivacaina nei bambini prematuri non è stato documentato.

Modo di somministrazione

Solo per uso perineurale ed epidurale.

Si raccomanda di aspirare con attenzione prima e durante l'iniezione al fine di evitare l'iniezione intravascolare. Osservare con attenzione le funzioni vitali del paziente durante l'iniezione. In caso di comparsa di sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml determina, nella maggioranza dei pazienti, un'adeguata analgesia post-operatoria ad un livello inferiore a T12 quando si utilizza una dose di 2 mg/kg in un volume pari a 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere adattato per determinare una distribuzione diversa del blocco sensoriale, come

raccomandato nei test di riferimento. Nei bambini oltre i 4 anni di età sono state valutate dosi fino a 3 mg/kg di una concentrazione di ropivacaina cloridrato pari a 3 mg/ml. Tuttavia, questa concentrazione è associata a una maggiore incidenza di blocco motorio.

Si raccomanda una somministrazione graduale della dose di anestetico locale calcolata, indipendentemente dalla via di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri anestetici locali di tipo ammidico.

Occorre tenere in considerazione anche le controindicazioni generali dell'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Anestesia regionale endovenosa.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le procedure anestetiche regionali vanno sempre effettuate in locali debitamente attrezzati e da personale esperto. Devono essere immediatamente disponibili attrezzature e medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione. I pazienti sottoposti a blocchi estesi devono essere in condizioni ottimali e prima della procedura di blocco è necessario inserire una linea per endovena. Il medico che somministra l'anestesia deve prendere le necessarie precauzioni per evitare l'iniezione intravascolare (vedere il paragrafo 4.2) e avere la conoscenza e l'esperienza adeguate rispetto alla diagnosi e al trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica e altre complicanze (vedere il paragrafo 4.8 e 4.9), come l'iniezione subaracnoidea accidentale, la quale potrebbe provocare un potente blocco spinale con apnea e ipotensione. Le convulsioni si sono verificate più spesso dopo il blocco del plesso brachiale e dopo il blocco epidurale. Verosimilmente questo deriva dall'iniezione intravascolare accidentale o dall'assorbimento rapido nel sito di iniezione.

Usare cautela per evitare le iniezioni in zone infiammate.

Apparato cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) vanno tenuti sotto stretta osservazione e vanno monitorati con ECG, poiché potrebbero verificarsi effetti indesiderati a livello cardiaco.

Sono stati osservati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina cloridrato per anestesia epidurale o blocco nervoso periferico, specialmente a seguito di somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in pazienti con cardiopatia concomitante. In alcuni casi, la rianimazione è stata difficoltosa. In caso di arresto cardiaco potrebbero essere necessari prolungati sforzi di rianimazione per migliorare le possibilità di successo di tale manovra.

Blocco della testa e del collo

Alcune procedure anestetiche locali, come le iniezioni nella regione della testa e del collo, possono essere associate a una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Blocchi dei nervi periferici maggiori

I blocchi dei nervi periferici maggiori possono richiedere la somministrazione di elevati volumi di anestetico locale in aree altamente vascolarizzate, spesso vicino a grandi vasi sanguigni; in tali casi vi è un rischio maggiore di iniezione intravascolare e/o di assorbimento sistemico rapido il quale può portare ad alte concentrazioni plasmatiche.

Ipersensibilità

Occorre tenere in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo ammidico.

Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia dovuta a qualunque causa possono sviluppare un'ipotensione improvvisa e grave durante l'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Pazienti in cattive condizioni generali di salute

I pazienti in cattive condizioni generali di salute dovute all'invecchiamento o ad altri fattori compromettenti, come blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, epatopatia avanzata o disfunzione renale grave, richiedono attenzioni speciali, sebbene l'anestesia regionale sia spesso indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

La ropivacaina cloridrato è metabolizzata nel fegato e deve quindi essere utilizzata con cautela nei pazienti con una grave epatopatia; potrebbe essere necessario ridurre le dosi ripetute a causa dell'eliminazione ritardata. Normalmente non è necessario modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa in caso di trattamento a breve termine o di impiego di un'unica dose. Acidosi e ridotta concentrazione delle proteine plasmatiche, osservate frequentemente nei pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

Porfiria acuta

Ropivacaina soluzione iniettabile e infusione è probabilmente porfirinogenica e nei pazienti con porfiria acuta deve essere prescritta solo quando non sono disponibili alternative più sicure. Devono essere adottate precauzioni appropriate nei casi di pazienti vulnerabili in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia..

Condrolisi

Ci sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi nei pazienti che hanno ricevuto un'infusione continua intra-articolare post-operatoria di anestetici locali, tra cui ropivacaina. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi hanno coinvolto l'articolazione della spalla. L'infusione continua intra-articolare non è una indicazione approvata per Ropivacaina Teva. L'infusione continua intra-articolare con ropivacaina cloridrato deve essere evitata, poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

Somministrazione prolungata

La somministrazione prolungata di ropivacaina cloridrato deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina (vedere il paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

I neonati potrebbero richiedere attenzioni speciali a causa dell'imaturità delle vie metaboliche. Le più ampie variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti sui neonati suggeriscono che vi possa essere un maggiore rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età, specialmente durante l'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate per i neonati si basano su dati clinici limitati. Quando ropivacaina viene utilizzata in questo gruppo di pazienti, è necessario il monitoraggio regolare della tossicità sistemica (ad es. rilevando segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale, mediante ECG, SpO₂) e della neurotossicità locale (ad es. recupero

prolungato), da continuare anche dopo il termine dell'infusione, poiché l'eliminazione nei neonati è lenta.

La sicurezza e l'efficacia della ropivacaina 2 mg/ml per i blocchi nervosi periferici non è stata stabilita negli infanti di età < 1 anno.

La sicurezza e l'efficacia della ropivacaina 2 mg/ml per i blocchi di campo non è stata stabilita nei bambini fino a e incluso 12 anni di età.

Eccipienti con azione/effetto riconosciuti

Questo medicinale contiene al massimo 3,4 mg di sodio per millilitro. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta ad apporto di sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ropivacaina Teva 2 mg/ml deve essere utilizzata con cautela nei pazienti trattati con altri anestetici locali o con agenti strutturalmente legati ad anestetici locali di tipo ammidico, come per esempio alcuni antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso simultaneo di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml con anestetici generali od oppiacei può potenziare i relativi effetti (anche avversi). Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina cloridrato e farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma si consiglia cautela nell'utilizzo (vedere anche il paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione di 3-idrossi-ropivacaina, il metabolita principale. La clearance plasmatica *in vivo* di ropivacaina cloridrato è stata ridotta fino al 77% durante la somministrazione concomitante di fluvoxamina, un potente inibitore selettivo del CYP1A2. Quindi, gli inibitori potenti del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, se somministrati contemporaneamente a ropivacaina cloridrato soluzione per infusione per periodi prolungati, possono interagire con quest'ultimo farmaco. La somministrazione prolungata di ropivacaina cloridrato deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2 (vedere anche il paragrafo 4.4).

La clearance plasmatica *in vivo* di ropivacaina cloridrato è stata ridotta del 15% durante la somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore selettivo del CYP3A4. Tuttavia, l'inibizione di questo isoenzima sembra non avere alcuna rilevanza clinica.

Negli studi *in vitro*, ropivacaina cloridrato è un inibitore competitivo del CYP2D6, ma pare non inibire questo isoenzima a concentrazioni plasmatiche cliniche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Con l'eccezione della somministrazione epidurale per uso ostetrico, non vi sono dati adeguati sull'uso di ropivacaina cloridrato durante la gravidanza umana. Gli studi sperimentali condotti sugli animali non hanno registrato la comparsa di effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale.

Allattamento

Non esistono dati sull'escrezione di ropivacaina cloridrato nel latte materno umano.

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

Non ci sono dati disponibili. A seconda della dose, gli anestetici locali possono avere una lieve influenza sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di conclamata tossicità sul SNC, e possono alterare temporaneamente la deambulazione e lo stato di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Teva 2 mg/ml è analogo a quello di altri anestetici locali ad azione prolungata di tipo ammidico. Le reazioni avverse vanno distinte dagli effetti fisiologici del blocco nervoso stesso, vale a dire abbassamento della pressione sanguigna e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

La percentuale di pazienti che potrebbero manifestare reazioni avverse varia a seconda della via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Le reazioni avverse sistemiche e localizzate a ropivacaina cloridrato si verificano normalmente a causa di dosaggio eccessivo, assorbimento rapido o iniezione intravascolare accidentale. Le reazioni avverse più comunemente riportate, vale a dire nausea e ipotensione, in generale sono molto frequenti durante l'anestesia e l'intervento chirurgico e non è possibile distinguere quelle causate dalla situazione clinica da quelle causate dal medicinale o dal blocco.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono così definite: 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 ($\leq 1/10.000$), o non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemica organica	Frequenza
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i> Ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i> Parestesia, capogiri, cefalea <i>Non comune</i> Sintomi di tossicità a carico del SNC (convulsioni, epilessia tonico-clonica, attacchi epilettici, sensazione di mancamento, parestesia circumorale, indolenzimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, disartria, spasmi muscolari, tremore),* ipoestesia <i>Non nota</i> Discinesia
Patologie cardiache	<i>Comune</i> Bradycardia, tachycardia <i>Raro</i> Arresto cardiaco, aritmie cardiache
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i> Ipotensione <i>Comune</i> Ipotensione (nei bambini), ipertensione <i>Non comune</i> Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i> Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i> Nausea, vomito (nei bambini)

	<i>Comune</i> Vomito
Patologie renali e urinarie	<i>Comune</i> Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i> Aumento della temperatura, brividi <i>Non comune</i> Ipotermia
Patologie del sistema immunitario	<i>Raro</i> Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)
Tessuto connettivo e muscoloscheletrico	<i>Comune</i> Dolore alla schiena

*Questi sintomi si verificano normalmente a causa di iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido (vedere il paragrafo 4.9).

Reazioni avverse correlate alla classe di appartenenza:

Complicanze neurologiche

Neuropatia e disfunzione del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che in rari casi possono sfociare in complicanze permanenti, sono state associate all'anestesia regionale, indipendentemente dal tipo di anestetico locale usato.

Blocco spinale totale

Il blocco spinale totale può avvenire se una dose destinata alla somministrazione per via epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale.

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni di tossicità sistemica coinvolgono innanzitutto il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da alte concentrazioni ematiche di anestetico locale che potrebbero essere dovute a iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido in aree altamente vascolarizzate (vedere anche il paragrafo 4.4). Le reazioni a carico del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali amidici, mentre le reazioni a livello cardiaco sono maggiormente dipendenti dal medicinale, sia quantitativamente sia qualitativamente.

Tossicità a carico del sistema nervoso centrale

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale è una risposta graduale con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si manifestano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, intorpidimento peri-orale, capogiri, sensazione di mancamento, formicolio e parestesia. Disartria, rigidità muscolare e spasmi muscolari sono più gravi e possono precedere l'insorgenza di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere erroneamente interpretati come un comportamento nevrotico. Possono seguire perdita di coscienza e convulsioni tonico-cloniche che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. A causa della maggiore attività muscolare, durante le convulsioni sopraggiungono velocemente ipossia e ipercapnia, insieme all'interferenza con la respirazione. In casi gravi può verificarsi apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica potenzia e prolunga gli effetti tossici dell'anestetico locale.

Il recupero avviene dopo la redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale, con successiva metabolizzazione ed escrezione. Il recupero può essere veloce, a meno che non siano state iniettate grandi quantità di medicinale.

Tossicità cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Si possono verificare ipotensione, bradicardia, aritmia e perfino arresto cardiaco come risultato di alte concentrazioni sistemiche di

anestetici locali. Nei volontari, l'infusione intravenosa di ropivacaina cloridrato ha provocato segni di depressione della conduzione e della contrattilità.

Gli effetti tossici a livello cardiovascolare sono generalmente preceduti da segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente sia trattato con anestesia generale o sia pesantemente sedato con farmaci come benzodiazepine o barbiturici.

Popolazione pediatrica:

Frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse attese nei bambini sono simili a quelle degli adulti, eccetto per l'ipotensione, che si verifica meno spesso nei bambini (< 1 su 10) ed il vomito, che compare più frequentemente nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini potrebbe essere difficile rilevare segni precoci di tossicità all'anestetico locale, poiché potrebbero non essere in grado di esprimerli verbalmente. (Vedere anche paragrafo 4.4)

Trattamento della tossicità sistemica acuta **Vedere paragrafo 4.9**

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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Le iniezioni intravascolari accidentali di anestetici locali possono causare reazioni tossiche sistemiche immediate (entro pochi secondi o minuti). In caso di sovradosaggio, per una o due ore potrebbero non essere raggiunte le concentrazioni plasmatiche di picco, a seconda del sito di iniezione, ritardando così i segni di tossicità. (Vedere paragrafo 4.8)

Nei bambini potrebbe essere difficile rilevare segni precoci di tossicità all'anestetico poiché potrebbero non essere in grado di comunicarli verbalmente. Vedere anche il paragrafo 4.4.

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e sintomi del SNC (convulsioni e depressione del SNC) che devono essere rapidamente trattati con un appropriato supporto delle vie aeree/respiratorie e con la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

Se dovesse manifestarsi un arresto circolatorio deve essere immediatamente effettuata la rianimazione cardiopolmonare. È di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato con fluidi endovenosi, vasocostrittori e o farmaci inotropi. Ai bambini deve essere somministrato un dosaggio adeguato all'età ed al peso.

In caso di arresto cardiaco, può essere necessaria una rianimazione protratta per aumentare le possibilità di successo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, locali, ammidi

Codice ATC: N01B B09

Meccanismo d'azione

Ropivacaina cloridrato è un anestetico locale ad azione prolungata di tipo ammidico, con effetti sia anestetici che analgesici. Ad alte dosi produce anestesia chirurgica, mentre a dosi inferiori provoca blocco sensoriale con blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo d'azione consiste in una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Quindi, diminuisce la velocità di depolarizzazione e aumenta la soglia eccitabile, con successivo blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

Effetti farmacodinamici

La proprietà più peculiare di ropivacaina cloridrato è la lunga durata d'azione. L'inizio e la durata dell'effetto anestetico locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (ad es. adrenalina (epinefrina)).

Per i dettagli concernenti l'inizio e la durata d'azione, vedere la tabella al paragrafo posologia e modo di somministrazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Volontari sani sottoposti a infusioni endovenose hanno ben tollerato ropivacaina cloridrato a basse dosi e hanno mostrato sintomi attesi a carico del SNC alla massima dose tollerata. L'esperienza clinica con questo medicinale indica un buon margine di sicurezza se utilizzato alle dosi consigliate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come S-(-)-enantiomero puro. È altamente liposolubile. Tutti i metaboliti esplicano un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente inferiore e con una minore durata rispetto a ropivacaina.

Distribuzione

La concentrazione plasmatica di ropivacaina cloridrato dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina cloridrato segue una farmacocinetica lineare e la C_{max} è proporzionale alla dose.

Biotrasformazione

La ropivacaina cloridrato mostra assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale, con emivita delle due fasi pari a 14 minuti e a 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è il fattore limitante nella velocità di eliminazione di ropivacaina cloridrato e spiega perché l'emivita apparente di eliminazione è maggiore dopo la somministrazione epidurale rispetto a quella endovenosa. La ropivacaina cloridrato mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

Eliminazione

La ropivacaina cloridrato ha una clearance plasmatica totale media di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri e un'emivita terminale di 1,8 ore dopo la somministrazione endovenosa. Il rapporto di estrazione epatica intermedio è di circa 0,4. La ropivacaina cloridrato nel plasma si lega principalmente all'alfa₁-glicoproteina acida, con una frazione libera del 6% circa.

Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlato ad un aumento post-operatorio di alfa₁-glicoproteina acida.

Le variazioni della concentrazione della frazione libera, vale a dire farmacologicamente attiva, sono state molto inferiori rispetto a quelle della concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica libera. Un aumento post-operatorio dell'AAG ridurrà la frazione libera a causa del maggiore legame proteico, che diminuirà la clearance totale aumentando la concentrazione plasmatica totale, come osservato negli studi condotti su bambini e adulti. La clearance della frazione libera di ropivacaina cloridrato rimane invariata, come indicato dalle concentrazioni stabili durante l'infusione post-operatoria. La concentrazione plasmatica della frazione libera incide sugli effetti farmacodinamici sistemici e sulla tossicità.

Ropivacaina cloridrato attraversa facilmente la placenta, raggiungendo velocemente l'equilibrio relativamente alla concentrazione della frazione libera. Il grado di legame alle proteine plasmatiche nel feto è inferiore a quello nella madre, con una conseguente minore concentrazione plasmatica totale nel feto rispetto alla madre.

La ropivacaina cloridrato è ampiamente metabolizzata, soprattutto per idrossilazione aromatica. In totale, l'86% della dose è escreto nelle urine dopo la somministrazione endovenosa, di cui solo l'1% circa si riferisce al medicinale immodificato. Il principale metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina, di cui il 37% circa è escreto nell'urina, in gran parte in forma coniugata. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato (PPX) e del 4-idrossi-dealchilato costituisce una percentuale pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma.

Un modello metabolico simile è stato riscontrato nei bambini al di sopra di un anno d'età.

Linearità/non-linearità

La compromissione della funzionalità renale ha poca o nessuna influenza sulla farmacocinetica della ropivacaina. La clearance renale del PPX è significativamente correlata alla clearance della creatinina. La mancanza di correlazione tra l'esposizione totale, espressa come AUC, con la clearance della creatinina indica che la clearance totale di PPX comprende una eliminazione non renale in aggiunta alla escrezione renale. Alcuni pazienti con insufficienza renale possono mostrare un aumento dell'esposizione al PPX derivante da una bassa clearance non renale. A causa della ridotta tossicità del PPX a livello del SNC rispetto alla ropivacaina le conseguenze cliniche sono considerate trascurabili nel trattamento a breve termine. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi non sono stati studiati.

Non vi è evidenza di racemizzazione di ropivacaina cloridrato *in vivo*.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata mediante l'analisi dei dati di farmacocinetica di una popolazione combinata formata da 192 bambini tra 0 e 12 anni. La clearance delle frazioni di ropivacaina libera e PPX ed il volume di distribuzione di ropivacaina libera dipendono sia dal peso corporeo che dall'età fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, dopodiché dipendono principalmente dal peso corporeo. La completa funzionalità della clearance di ropivacaina libera sembra completarsi entro i 3 anni di età, quella del PPX entro l'anno di età e il volume di distribuzione della sostanza libera entro i 2 anni di età. Il volume di distribuzione del PPX libero dipende solo dal peso corporeo. Poiché il PPX ha un'emivita più lunga e una minore clearance, può accumularsi durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina libera (Cl_b) nei bambini al di sopra dei 6 mesi di età ha raggiunto valori all'interno dell'intervallo valido per gli adulti. I valori di clearance totale (CL) di ropivacaina cloridrato mostrati nella tabella sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio dell'AAG.

Stima dei parametri farmacocinetici derivati dalla popolazione pediatrica sottoposta ad analisi farmacocinetica (PK)

Fascia di età	PC ^a kg	Cl _u ^b l/h/kg	V _u ^c l/kg	CL ^d l/k/kg	t _½ ^e h	t _{½ppx} ^f 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

^aPeso corporeo medio per relativa età (database OMS)

^bClearance di ropivacaina libera

^cVolume di distribuzione di ropivacaina libera

^dClearance totale di ropivacaina

^eEmivita terminale di ropivacaina

^fEmivita terminale del PPX

La media simulata della concentrazione plasmatica massima della frazione libera (Cu_{max}) dopo un singolo blocco caudale è risultata maggiore nei neonati e il tempo alla Cu_{max} (t_{max}) si è ridotto con l'aumentare dell'età. La media simulata delle concentrazioni plasmatiche della frazione libere alla fine di un'infusione epidurale continua di 72 ore alle dosi raccomandate ha mostrato livelli maggiori nei neonati, rispetto agli infanti e ai bambini. Vedere anche il paragrafo 4.4.

Media simulata e intervallo osservato della Cu_{max} dopo un blocco caudale singolo

Fascia 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)

^a Concentrazione plasmatica massima libera

^b Tempo alla concentrazione plasmatica massima libera

^c Concentrazione plasmatica massima libera osservata e normalizzata secondo la dose

A 6 mesi, vale a dire al valore soglia per la modifica della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina cloridrato libera ha raggiunto il 34% del suo valore maturo e quella del PPX libero il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è maggiore nei neonati ed anche più alta nei bambini di età compresa fra 1 e 6 mesi, rispetto ai bambini più grandi, probabilmente a causa dell'immaturità della funzione epatica. Questo, però, è parzialmente compensato dalla velocità di infusione raccomandata, che è inferiore del 50% per i bambini sotto i 6 mesi di età.

Le simulazioni effettuate sul totale delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina cloridrato libera e del PPX libero, sulla base dei parametri PK e della loro varianza nell'analisi della popolazione, indicano che la dose raccomandata per un blocco caudale singolo deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo più giovane e di 7,4 nei pazienti da 1 a 10 anni di età, al fine di fare sì che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% sfiori la soglia di tossicità sistemica. I fattori corrispondenti per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

Le simulazioni effettuate sul totale delle concentrazioni plasmatiche libere di ropivacaina cloridrato e del PPX, sulla base dei parametri PK e della loro varianza nell'analisi della popolazione, indicano che per lattanti e bambini da 1 a 12 anni di età che hanno ricevuto 3mg/kg per il blocco nervoso periferico singolo (ileoinguinale) il picco di concentrazione mediana non legata raggiunta dopo 0,8 h è 0,0347 mg / L un decimo della soglia di tossicità (0,34 mg / L). Il limite superiore di intervallo di confidenza del 90% per la massima concentrazione plasmatica libera è di 0,074 mg / L, un quinto della soglia di tossicità. Analogamente, per il blocco periferico continuo (0,6 mg ropivacaina / kg per 72 h) preceduta

da un blocco nervoso periferico singolo 3 mg / kg, il picco di concentrazione mediana libera è 0,053 mg / L. Il limite superiore di intervallo di confidenza del 90% per la massima concentrazione plasmatica libera è di 0,088 mg / L, un quarto della soglia di tossicità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta, tossicità riproduttiva, potenziale mutageno e tossicità locale, per gli esseri umani non sono stati identificati rischi diversi da quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina cloridrato (ad es. segni a carico del SNC, incluse convulsioni e cardiotossicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Nelle soluzioni alcaline può verificarsi precipitazione, poiché la ropivacaina cloridrato mostra una scarsa solubilità a pH >6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura:
dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non si devono superare le 24 ore a 2-8°C.

Per le miscele, vedere il paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.
Per la conservazione dopo l'apertura, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 ml: 1 sacca in plastica per infusione, con strato interno in poliolefina e stirene-etilene-butilene (SEB), dotato di 2 porte di infusione in polipropilene chiuse con tappi in gomma isoprene e cappucci a strappo con sovrasacca in plastica. Sono disponibili confezioni da 1, 5 e 10 sacche.

200 ml: 1 sacca in plastica per infusione, con strato interno in poliolefina e stirene-etilene-butilene (SEB), dotato di 2 porte di infusione in polipropilene chiuse con tappi in gomma isoprene e cappucci a strappo con sovrasacca in plastica. Sono disponibili confezioni da 1, 5 e 10 sacche.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prodotto monouso. Eliminare la quantità di soluzione eventualmente non utilizzata.

Prima della somministrazione il medicinale va ispezionato visivamente al fine di individuare la presenza di particelle e alterazioni del colore. La soluzione va utilizzata solo se limpida, libera da particelle e se la sacca è integra.

Il contenitore intatto non deve essere nuovamente posto in autoclave. È possibile scegliere un contenitore in blister se si desidera mantenere sterile la parte esterna.

Ropivacaina Teva 2 mg/ml è chimicamente e fisicamente compatibile con i seguenti medicinali:

Concentrazione di ropivacaina cloridrato: 1-2 mg/ml	
Additivo	Concentrazione*
Fentanil citrato	1-10 microgrammi/ml
Sufentanil citrato	0,4-4 microgrammi/ml
Morfina solfato	20-100 microgrammi/ml
Clonidina cloridrato	5-50 microgrammi/ml

* Gli intervalli di concentrazione indicati nella tabella sono più ampi di quelli impiegati nella pratica clinica. Le infusioni epidurali di ropivacaina cloridrato/sufentanil citrato, ropivacaina cloridrato/morfina solfato e ropivacaina cloridrato/clonidina cloridrato non sono state valutate nell'ambito di studi clinici.

Le miscele sono chimicamente e fisicamente stabili per 30 giorni a 20-30°C.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

2 mg/ml soluzione per infusione 1 sacca 100 ml – 039805015
2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche 100 ml – 039805027
2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche 100 ml – 039805039
2 mg/ml soluzione per infusione 1 sacca 200 ml – 039805041
2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche 200 ml – 039805054
2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche 200 ml – 039805066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO