

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M.

2 mg/ml soluzione iniettabile

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M.

2 mg/ml soluzione per infusione

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M.

7,5 mg/ml soluzione iniettabile

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M.

10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 2 mg/ml soluzione iniettabile

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 20,0 mg

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 2 mg/ml soluzione per infusione

1 flacone da 100 ml di soluzione per infusione contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 200,0 mg

1 flacone da 200 ml di soluzione per infusione contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 400,0 mg

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 75,0 mg

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 10 mg/ml soluzione iniettabile

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 100,0 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per somministrazione perineurale ed epidurale (10 ml).
Soluzione per infusione per somministrazione perineurale ed epidurale (100 e 200 ml).
Soluzione chiara ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina 7,5 mg/ml e 10 mg/ml è indicata negli adulti e nei bambini sopra i 12 anni per **Anestesia chirurgica:**

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

Ropivacaina 2 mg/ml è indicata per il **Trattamento del dolore acuto**

Negli adulti e nei bambini sopra i 12 anni per:

- infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio e 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 trattamento del dolore post-operatorio.

Negli infanti da 1 anno e nei bambini fino a 12 anni inclusi per:

- blocco singolo e continuo dei nervi periferici

Nei neonati, negli infanti e nei bambini fino a 12 anni inclusi per (peri e post operatorio):

- blocco epidurale caudale
- infusione epidurale continua

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. deve essere utilizzata solo da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

Posologia

- **Adulti e bambini sopra i 12 anni di età**

La tabella seguente è una guida ai dosaggi consigliati nei tipi di blocco più comunemente usati. La dose da utilizzare deve 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 clinico del paziente.

Tabella 1

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio attività minuti	Durata ore
ANESTESIA CHIRURGICA					
Somministrazione epidurale lombare					
Chirurgia	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Taglio cesareo	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Somministrazione epidurale toracica					
Per determinare il blocco per il controllo del dolore post-operatorio	7,5	5-15 (dipende dal livello dell'iniezione)	38-113	10-20	n/a ²⁾
Blocco dei nervi maggiori*					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Blocco del campo chirurgico					
(es.: blocco dei nervi minori ed infiltrazione)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO					
Somministrazione epidurale lombare					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (es.: analgesia del travaglio e del parto)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 min.)	20-30		
Infusione continua es.: - analgesia del travaglio e del parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a ²⁾	n/a ²⁾
- controllo del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a ²⁾	n/a ²⁾
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (controllo del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a ²⁾	n/a ²⁾

Blocco del campo chirurgico					
(es.: blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	n/a ²⁾
Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (es.: trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a ²⁾	n/a ²⁾

Le dosi riportate in tabella sono quelle ritenute necessarie 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 devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

* In riferimento al blocco dei nervi maggiori 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. Tuttavia, al momento, non esiste esperienza di specifiche dosi raccomandate per altri tipi di blocco.

1) Si possono somministrare dosi crescenti, partendo da una dose di circa 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) nell'arco di 3-5 minuti. Se necessario si possono utilizzare ulteriori due dosi fino ad un massimo di 50 mg.

2) n/a = non applicabile

3) La dose per il blocco dei nervi maggiori deve essere adattata in accordo al sito di somministrazione alle condizioni del paziente.

I blocchi nei plessi interscalenico e sopraclavicolare branchiale possono essere associati ad una maggiore frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico utilizzato (vedi sezione "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

In generale, l'anestesia chirurgica (per es.: per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati. Si consiglia l'utilizzo di Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. 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 (per es.: per somministrazione epidurale per il trattamento del dolore acuto).

Modo di somministrazione

Per evitare l'iniezione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina con adrenalina (epinefrina) 1:200.000. L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta dai segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere eseguita prima e durante la somministrazione del farmaco che deve essere iniettato 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.

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

Nel blocco del plesso brachiale una dose singola di 300 mg è stata somministrata in un numero limitato di pazienti. Tale dosaggio è risultato essere ben tollerato.

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione epidurale continua, sia per somministrazione in bolo ripetuta, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche e di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina 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.

Per il trattamento del dolore post-operatorio si raccomanda la seguente tecnica: a meno che non sia già stato indotto prima dell'intervento, si effettua un blocco epidurale con Ropivacaina Cloridato Bioindustria L.I.M. 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene quindi mantenuta con infusione di Ropivacaina Cloridato Bioindustria L.I.M. 2 mg/ml: nella maggior parte dei casi di dolore post-operatorio, da moderato a grave, l'infusione di 6-14 ml (12-28 mg/h) mantiene un'analgesia adeguata, soltanto con un blocco motorio lieve e non progressivo. La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni. In ogni caso, deve essere effettuato un attento monitoraggio dell'effetto analgesico al fine di rimuovere il catetere non appena l'intensità del dolore lo consenta. Con questa tecnica si è osservata una significativa riduzione della necessità di utilizzare oppioidi.

Negli studi clinici, è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 microgrammi/ml, per il controllo del dolore post-operatorio.

La combinazione di ropivacaina con fentanil può fornire un ulteriore controllo del dolore, ma può essere causa di effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide.

La combinazione di ropivacaina e fentanil è stata studiata solo per ropivacaina 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia attraverso infusione continua che attraverso iniezioni ripetute, devono essere valutati i rischi di raggiungere una concentrazione plasmatica tossica o di causare danni neuronali a livello locale. Negli studi clinici effettuati, il blocco del nervo femorale è stato ottenuto con 300 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml e il blocco interscalenico con 225 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml, rispettivamente, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina 2 mg/ml. Le velocità di infusione o le iniezioni intermittenti di 10-20 mg ogni ora per 48 ore hanno fornito una analgesia adeguata e sono state ben tollerate.

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

- **Bambini fino a 12 anni di età inclusi**

L'uso di Ropivacaina 7,5 mg/ml e 10 mg/ml può essere associato ad eventi tossici a livello sistemico e centrale nei bambini. Sono più appropriate concentrazioni basse (2 mg/ml, 5 mg/ml) per la somministrazione in queste popolazioni

Tabella 2: Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni inclusi

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
Trattamento del dolore acuto (peri e post-operatorio)			
Blocco epidurale caudale singolo			
Blocchi al di sotto del livello T12, in bambini con peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
Infusione epidurale continua in bambini con peso corporeo fino a 25 kg			
Da 0 a 6 mesi			
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 ml/kg/h
Da 6 a 12 mesi			
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 ml/kg/h
Da 1 a 12 anni			
Dose in bolo^b	2,0	1	2
Infusione fino a 72 ore	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 ml/kg/h

La dose indicata in tabella deve essere considerata come guida per l'uso in pediatria. Possono essere necessarie variazioni individuali. Nei bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che deve essere basata sul peso corporeo ideale. Il volume per singolo blocco caudale epidurale ed il volume per le dosi in bolo epidurale non deve superare 25 ml per ogni paziente. I testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

^a Le dosi minori sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici mentre le dosi superiori sono raccomandate per i blocchi epidurali lombari o caudali.

^b Raccomandata per i blocchi epidurali lombari. È buona pratica ridurre la dose del bolo per l'analgesia epidurale toracica.

Infanti e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni

Le dosi proposte di ropivacaina per il blocco periferico negli infanti e nei bambini forniscono linee guida per l'uso in bambini senza malattie gravi. Dosi più conservative ed un attento monitoraggio sono raccomandate per bambini con malattie gravi.

Iniezioni singole per il blocco dei nervi periferici (es. blocco del nervo ileo inguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare 2,5 -3,0 mg/Kg.

L'infusione continua per il blocco dei nervi periferici è raccomandata a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 h.

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

Modo di somministrazione

Per evitare l'iniezione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. I parametri vitali del paziente devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante l'iniezione. Se si manifestassero sintomi di tossicità, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

Nella maggioranza dei pazienti, una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina 2 mg/ml al di sotto del livello T12 produce un'analgia post-operatoria adeguata quando viene utilizzata una dose di 2 mg/kg in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere adattato per raggiungere una diversa distribuzione del blocco sensoriale, come indicato nei testi di riferimento. Nei bambini al di sopra dei 4 anni di età sono state valutate dosi fino a 3 mg/kg per una concentrazione di ropivacaina pari a 3 mg/ml. Come conseguenza, a questa concentrazione si è associata un'elevata incidenza di blocco motorio.

E' raccomandata una somministrazione graduale della dose calcolata di anestetico locale, qualunque sia la via di somministrazione.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ropivacaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

E' necessario tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

Anestesia endovenosa regionale.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato.

Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e al trattamento d'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 adeguate precauzioni per evitare una iniezione intravascolare (vedi sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, della tossicità sistemica e di altre complicazioni (vedi sezioni 4.8 "Effetti indesiderati" e 4.9 "Sovradosaggio"), come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare ad un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Dopo blocco del plesso brachiale e blocco epidurale possono verificarsi con maggiore frequenza convulsioni. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento a livello del sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Apparato cardiovascolare

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

Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina 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 malattia cardiaca. In alcuni casi la rianimazione è stata difficile. In caso di arresto cardiaco, per aumentare le possibilità di successo può essere necessario un impegno di rianimazione protratto.

Blocco a livello cervicale e della testa

Alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni alle regioni della testa e del collo, possono essere associate ad una più elevata frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

Blocco a livello 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 un rapido assorbimento sistemico, che può portare ad elevate concentrazioni plasmatiche.

Ipersensibilità

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo amidico.

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

I pazienti in condizioni generali precarie a causa dell'età 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, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

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 viene utilizzata 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 soluzione iniettabile e per infusione è potenzialmente 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.

Eccipienti con azioni/effetti noti

La specialità medicinale contiene al massimo 3,5 mg di sodio per ml, ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedi sezione 4.5 "interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Pazienti pediatrici

Ropivacaina. 7,5 mg/ml e 10 mg/ml

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

Particolare attenzione va posta ai neonati a causa dell'imaturità delle vie metaboliche.

Le ampie variazioni di concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti nei neonati, suggeriscono che ci possa essere un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età.

Ropivacaina. 2 mg/ml

Particolare attenzione va posta ai neonati a causa dell'imaturità delle vie metaboliche.

Le ampie variazioni di concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti nei neonati suggeriscono che ci possa essere un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età, specialmente durante infusione epidurale continua.

Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati

Quando ropivacaina viene utilizzata in questo gruppo di pazienti, viene richiesto un regolare controllo della tossicità sistemica (per es. segni di tossicità del sistema nervoso centrale, ECG, SpO₂) e della neurotossicità locale (per es. un recupero prolungato). A causa della lenta eliminazione del prodotto nei neonati, il controllo deve protrarsi anche dopo la fine dell'infusione.

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina 2 mg/ml per blocco dei nervi periferici non sono state stabilite per bambini di età inferiore ad 1 anno.

La sicurezza ed efficacia di Ropivacaina 2 mg/ml per blocco dei campi chirurgici non sono state stabilite per bambini sotto i 12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina con anestetici generali o oppiacei può determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (avversi).

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina e farmaci antiaritmici di classe III (per es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedi anche sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del maggior metabolita della ropivacaina, la 3-idrossi ropivacaina. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta fino al 77 % durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un inibitore selettivo e potente di CYP1A2. Di conseguenza, forti inibitori di CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con la ropivacaina se dati in concomitanza a una sua prolungata

somministrazione. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2 (vedi sezione 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni per l’uso”).

In vivo, la clearance plasmatica della ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un inibitore selettivo e potente 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Tranne che per la somministrazione epidurale in ostetricia, non ci sono sufficienti dati sull’utilizzo di ropivacaina nella donna in gravidanza. Gli studi sperimentali condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. (Vedi anche sezione 5.3 “Dati preclinici di sicurezza”).

Allattamento:

Non sono disponibili dati sull’escrezione di ropivacaina nel latte materno.

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

Non ci sono dati disponibili in merito. In relazione alla dose, gli anestetici locali possono avere una piccola influenza sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale, e possono influire temporaneamente in modo negativo su locomozione e vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata d’azione. Le reazioni avverse da farmaco devono essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, quali ad esempio una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante blocco spinale/epidurale.

All’interno della classificazione sistemica organica, le reazioni avverse al farmaco sono state classificate in base alla frequenza, riportando prima le più frequenti.

Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse

Molto comune (≥1/10)	<i>Patologie vascolari: ipotensione a) Patologie gastrointestinali: nausea</i>
-------------------------	--

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Patologie del sistema nervoso</i> : parestesia, vertigini, mal di testa <i>Patologie cardiache</i> : bradicardia, tachicardia <i>Patologie vascolari</i> : ipertensione <i>Patologie gastrointestinali</i> : vomito b) <i>Patologie renali e urinarie</i> : ritenzione urinaria <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> : rialzo della temperatura, brivido, mal di schiena
Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	<i>Disturbi psichiatrici</i> : ansietà <i>Patologie del sistema nervoso</i> : sintomi di tossicità del sistema nervoso centrale (sindrome convulsivante, attacchi di grande male, convulsioni, leggera euforia, parestesia periorale, ipoestesia della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, disartria, spasmo muscolare, tremori)*, ipoestesia <i>Patologie vascolari</i> : sincope <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> : dispnea <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> : ipotermia
Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	<i>Patologie cardiache</i> : arresto cardiaco, aritmie cardiache <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> : reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

- a) l'ipotensione è meno frequente nei bambini ($> 1/100$)
b) il vomito è più frequente nei bambini ($> 1/10$)

* questi sintomi si manifestano usualmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale, di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedi sezione 4.9 "Sovradosaggio").

Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza.

Complicazioni neurologiche

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

Blocco spinale totale

Quando una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale si può manifestare un blocco spinale totale.

Tossicità acuta sistemica

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale che può essere provocata da un'iniezione intravascolare accidentale, da sovradosaggio o da un assorbimento eccezionalmente rapido da un'area molto vascolarizzata (vedi sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso"). Le reazioni a carico del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

Tossicità del 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, vertigini, leggera euforia, ronzio e parestesia. Effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi sintomi non devono essere confusi con comportamento nevrotico. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive (grande male) che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. Durante le convulsioni a causa dell'aumentata attività muscolare e di una 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 ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali 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 del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali possono verificarsi ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina ha indotto una diminuzione della conduttività e della 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 benzodiazepine o barbiturici.

Nei bambini può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale in quanto possono non essere in grado di esprimersi verbalmente (Vedi sezione "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

Trattamento della tossicità acuta sistemica

Vedi sezione 4.9 "Sovradosaggio"

Popolazione pediatrica

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini si presuppone siano uguali a quelle negli adulti ad eccezione dell'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (<1 su 10) e del vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini i primi segni di tossicità da anestetico locale sono difficili da individuare dal momento che possono non essere in grado di esprimerli verbalmente.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (entro pochi secondi a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto tra la prima e la seconda ora, in relazione al sito di iniezione e pertanto i segni di tossicità possono essere ritardati (vedi sezione 4.8 "Effetti indesiderati" paragrafi "Tossicità acuta sistemica", "Tossicità del sistema nervoso centrale" e "Tossicità del sistema cardiovascolare").

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono segni di tossicità sistemica acuta e i sintomi a carico del SNC (convulsioni e depressione del SNC) 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. E' di vitale importanza garantire un'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 liquidi 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidi

Codice ATC: NO1BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata d'azione, che presenta sia effetti anestetici che effetti analgesici. Ad alte dosi produce anestesia chirurgica, mentre dosi più basse inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo d'azione è ascrivibile ad una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni 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 d'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 si rimanda alla tabella riportata nella sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Ad alti dosaggi (dose massima tollerata) si sono manifestati i sintomi attesi a carico del sistema nervoso centrale.

L'esperienza clinica con questo farmaco indica un buon margine di tollerabilità se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come enantiomero levogiro puro. E' altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione.

Ropivacaina segue una farmacocinetica lineare e la C_{max} è proporzionale alla dose.

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 nella eliminazione della ropivacaina; questo spiega perché l'emivita apparente di eliminazione dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa.

Ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

Ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/minuto, una clearance renale di 1 ml/minuto, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. Ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,4 e nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina α_1 -acida, con una frazione non legata pari a circa il 6%.

Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento post-operatorio di glicoproteina α_1 -acida. Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, farmacologicamente attiva, sono state minori di quelle della concentrazione plasmatica totale.

Poichè ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica della frazione non legata.

Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio delle AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta ad un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale ed un aumento della concentrazione plasmatica totale.

La clearance di ropivacaina non legata rimane immodificata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili osservate durante l'infusione post-operatoria.

È la concentrazione plasmatica non legata ad essere correlata alla tossicità ed agli effetti farmacodinamici sistemici.

Ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio fra la frazione legata e quella libera viene prontamente raggiunto. Il grado del legame con le proteine plasmatiche nel feto è minore di quello osservabile nella madre; questo determina nel feto una concentrazione plasmatica totale inferiore rispetto alla madre.

Ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questo solo l'1% è relativo 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 (PPX) e del 4-idrossidealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma.

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

Non ci sono evidenze di una racemizzazione in vivo 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 tra 0 e 12 anni.

La clearance della frazione di ropivacaina non legata, del metabolita PPX ed 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 della ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro i 2 anni di vita.

Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha una emivita più lunga ed una clearance minore, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata (Cl_u), per età superiore ai 6 mesi, ha raggiunto valori all'interno del range degli adulti. I valori di clearance totale di ropivacaina (CL), riportati nella tabella 4, sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio delle AAG.

Tabella 4: Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dalla analisi di una popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	CL ^d	$t_{1/2}$ ^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

- a) peso corporeo medio per fascia di età –WHO database
- b) clearance di ropivacaina non legata
- c) volume di distribuzione di ropivacaina non legata
- d) clearance totale di ropivacaina
- e) emivita terminale di ropivacaina
- f) emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica (Cu_{max}) non legata simulata, dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati ed il tempo di concentrazione plasmatica massima non legata (t_{max}) diminuisce con l'aumentare dell'età (tabella 5). La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di 72 ore di infusione epidurale continua

alla dose raccomandata, ha evidenziato anche livelli maggiori nei neonati rispetto ai lattanti ed ai bambini. Vedi anche sezione 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni per l’uso”

Tabella 5: Media e range di Cu_{max} non legata simulata dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose	Cu_{max} ^a	t_{max} ^b	Cu_{max} ^c
	(mg/kg)	(mg/L)	(h)	(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 non legata
- b) tempo di concentrazione plasmatica massima non legata
- c) concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il *breakpoint* per il cambio della dose raccomandata per l’infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita PPX non legato raggiunge rispettivamente il 34% ed 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, ciò è correlato 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 sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica e la loro variabilità nelle 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 tollerabilità, di tossicità a dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all’azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (quali ad esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Acido cloridrico/ Sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni. Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina è scarsamente solubile a pH superiore a 6.

6.3 Periodo di Validità

Fiale : 36 mesi.

Flaconi : 36 mesi.

Validità dopo la prima apertura:

dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario le condizioni e i tempi di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e, in ogni modo, non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 2 mg/ml soluzione iniettabile:
fiale in vetro da 10 ml in confezione da 10 fiale.

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 7,5 mg/ml soluzione iniettabile:
fiale in vetro da 10 ml in confezione da 10 fiale.

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 10 mg/ml soluzione iniettabile:
fiale in vetro da 10 ml in confezione da 10 fiale.

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M soluzione per infusione:

- flaconi in vetro da 100 ml in confezioni da 5 e da 25 flaconi.
- flaconi in vetro da 200 ml in confezioni da 5 e da 25 flaconi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La specialità è priva di conservanti ed è monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria L.I.M. SpA,
Via De Ambrosiis n. 2-4-6 - 15067 Novi Ligure (Alessandria)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 2 mg/ml soluzione iniettabile.
Confezione da 10 fiale AIC N°: 039409053
ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 7,5 mg/ml soluzione iniettabile.
Confezione da 10 fiale AIC N°: 039409077
ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 10 mg/ml soluzione iniettabile.
Confezione da 10 fiale . AIC N°: 039409089
ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M 2mg/ ml soluzione per infusione.
Confezione da 5 flaconi da 100 ml AIC N°: 039409014
Confezione da 25 flaconi da 100 ml. AIC N°: 039409026
Confezione da 5 flaconi da 200 ml AIC N°: 039409038
Confezione da 25 flaconi da 200 ml. AIC N°: 039409040

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO AUTORIZZAZIONE

16 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M.

5 mg/ml soluzione iniettabile per uso intratecale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 10 ml di soluzione iniettabile contiene:

Principio attivo:

Ropivacaina cloridrato monoidrato equivalente a ropivacaina cloridrato 50,0 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intratecale.

Soluzione chiara e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. 5 mg/ml è indicata negli adulti per somministrazione intratecale in anestesia chirurgica.

Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. 5 mg/ml è indicata negli infanti a partire da 1 anno e nei bambini fino a 12 anni di età inclusi per blocco singolo dei nervi periferici

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. deve essere utilizzata solo da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

Posologia

Adulti

La tabella seguente è una guida al dosaggio per il blocco intratecale negli adulti. La dose da utilizzare 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 clinico del paziente.

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio attività minuti	Durata ore
ANESTESIA CHIRURGICA					
<i>Somministrazione intratecale</i>					
Chirurgia	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

Le dosi riportate in tabella sono quelle ritenute idonee per produrre un blocco adeguato 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. Devono essere consultati testi di riferimento, sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Modo di somministrazione

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

L'aspirazione che deve essere eseguita prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente, 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 l'iniezione deve essere immediatamente interrotta.

L'iniezione intratecale deve essere effettuata dopo che lo spazio subaracnoideo è stato identificato e il fluido cerebrospinale fuoriesce limpido dall'ago spinale o viene rilevato attraverso aspirazione.

Popolazione pediatrica

La somministrazione intratecale non è stata sperimentata né negli infanti, né nei bambini.

Dosi per uso negli infanti e bambini da 1 a 12 anni inclusi

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
Trattamento del dolore acuto (peri e post-operatorio)			
Iniezione singola per blocco dei nervi periferici (es. blocco del nervo ileo inguinale, blocco del plesso brachiale)	5.0	0.5-0.6	2.5-3.0
Infusione continua per il blocco dei nervi periferici ¹	2,0	0.1-0.3	0.2-0.6

¹ Durata raccomandata della infusione continua: fino a 72 h.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ropivacaina,-ad altri anestetici locali di tipo ammidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

E' necessario tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.

Anestesia endovenosa regionale.

Anestesia paracervicale ostetrica.

I blocchi dei nervi maggiori sono controindicati nei pazienti ipovolemici.

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato.

Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti ed i prodotti medicinali necessari al monitoraggio ed al trattamento per la 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.

Il clinico-responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare una iniezione intravascolare (vedi sezione "Posologia e modo di somministrazione") e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni. Dopo somministrazione intratecale, data la bassa dose somministrata, non si prevede il verificarsi di tossicità sistemica. Una dose eccessiva somministrata nello spazio subaracnoideo può causare un blocco spinale totale (vedi sezione 4.9 "Sovradosaggio").

Apparato cardiovascolare

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

Ipersensibilità

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo ammidico (vedi anche sezione 4.3 "Controindicazioni").

Ipovolemia

I pazienti affetti da 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

I pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età 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, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

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 dovrebbe essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione.

Quando la ropivacaina viene utilizzata 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 soluzione iniettabile e per infusione è potenzialmente 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.

Eccipienti con azioni/effetti noti

Il medicinale contiene al massimo 3,5 mg di sodio per ml, ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina (vedi sezione 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Pazienti pediatrici

Efficacia e sicurezza di Ropivacaina per somministrazione intratecale non sono state dimostrate nei bambini.

Efficacia e sicurezza di ropivacaina 5 mg/ml per blocco nervoso periferico non sono state stabilite in infanti di età inferiore all'anno.

Particolare attenzione va posta ai neonati a causa dell'imaturità delle vie metaboliche.

Le ampie variazioni di concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti nei neonati, suggeriscono che ci possa essere un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo ammidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina con anestetici generali o oppiacei potrebbe determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (avversi).

Studi specifici di interazione con ropivacaina e farmaci antiaritmici di classe III (per es. amiodarone) non sono stati condotti, ma viene raccomandata cautela (vedi sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del maggior metabolita della ropivacaina, la 3-idrossi ropivacaina. In vivo, la clearance plasmatica della ropivacaina viene ridotta fino al 77 % durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un inibitore selettivo e potente di CYP1A2. Di conseguenza, forti inibitori di CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con la ropivacaina se dati in concomitanza durante una prolungata somministrazione di ropivacaina. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2 (vedi sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

In vivo, la clearance plasmatica della ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un inibitore selettivo e potente 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Tranne che per la somministrazione epidurale in ostetricia, non ci sono sufficienti dati sull'utilizzo di ropivacaina nella donna in gravidanza. Gli studi sperimentali condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. (Vedi sezione 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Allattamento:

Non sono disponibili dati sull'escrezione di ropivacaina nel latte materno.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti relativi all'abilità di guidare ed usare macchinari. In relazione alla dose, gli anestetici locali possono avere una minore influenza sulla funzione mentale

e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono influire temporaneamente in modo negativo su locomozione e vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Cloridrato Bioindustria L.I.M. è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata d'azione. Le reazioni avverse devono essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, ad esempio ipotensione e bradicardia durante l'anestesia intratecale ed effetti provocati da lesione da ago (ad esempio ematoma spinale, cefalea da puntura postdurale, meningite e ascesso epidurale). Molte delle reazioni avverse più frequentemente riportate, come nausea, vomito ed ipotensione, sono in generale molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici e non è possibile distinguere quelle causate dalla situazione clinica da quelle imputabili al medicinale o al blocco.

Come per tutti gli anestetici locali, se una dose epidurale viene inavvertitamente somministrata per via intratecale oppure se una dose eccessivamente elevata viene somministrata per via intratecale, può verificarsi un blocco spinale totale. Reazioni avverse sistemiche e locali da ropivacaina si verificano solitamente a causa di un dosaggio eccessivo, di un rapido assorbimento, oppure di una somministrazione intravascolare accidentale.

Tuttavia, poiché per l'anestesia intratecale si utilizzano basse dosi, non si prevedono reazioni tossiche sistemiche.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno della classificazione sistemica organica, le reazioni avverse sono state classificate in base alla frequenza, riportando prima le più frequenti.

Molto comune ($\geq 1/10$)	<i>Patologie del sistema nervoso:</i> cefalea <i>Patologie cardiache:</i> bradicardia <i>Patologie vascolari:</i> ipotensione <i>Patologie gastrointestinali:</i> nausea e vomito <i>Patologie renali e urinarie:</i> ritenzione urinaria
Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Patologie del sistema nervoso:</i> parestesie, vertigini, ipoestesia <i>Patologie vascolari:</i> sincope <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i> dispnea <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i> dolori alla schiena, ipotermia, rigidità
Raro ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	<i>Patologie sistemiche relative alla sede di somministrazione:</i> reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza.

Complicazioni neurologiche

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

Blocco spinale totale

Quando viene somministrata un'eccessiva dose intratecale si può manifestare un blocco spinale totale.

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale che può essere provocata da un'iniezione intravascolare accidentale, dal sovradosaggio o da un assorbimento eccezionalmente rapido da aree molto vascolarizzate. Le reazioni a carico del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo ammidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

Tossicità del 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, vertigini, sensazione di leggerezza alla testa, formicolio e parestesia. Effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare e possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi sintomi non devono essere confusi con comportamento nevrotico. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive (grande male) che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e della interferenza con la respirazione, insorgono rapidamente ipossia e ipercapnia. In casi gravi si può manifestare anche apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta e prolunga gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di medicinale.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali possono verificarsi ipotensione, bradicardia, aritmia

ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto una diminuzione della conduttività e della contrattilità.

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

Trattamento della tossicità acuta sistemica

Vedi la sezione 4.9 "Sovradosaggio".

Popolazione pediatrica

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini si presuppone siano uguali a quelle negli adulti ad eccezione dell'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (<1 su 10) e del vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini i primi segni di tossicità da anestetico locale sono difficili da individuare dal momento che possono non essere in grado di esprimerli verbalmente.

4.10 Sovradosaggio

Sintomi

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediate reazioni tossiche sistemiche (entro pochi secondi a pochi minuti). Nel caso di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto tra la prima e la seconda ora, in relazione al sito di iniezione e pertanto i segni di tossicità potrebbero essere ritardati (vedi sezione 4.8 "Effetti indesiderati", paragrafi "Tossicità acuta sistemica, Tossicità del sistema nervoso centrale e Tossicità del sistema cardiovascolare").

Dopo somministrazione per via intratecale, non si prevede l'insorgenza di tossicità sistemica data la bassa dose somministrata. Una dose eccessiva somministrata nello spazio subaracnoideo può dare origine ad un blocco spinale totale.

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente sospesa se compaiono segni di tossicità sistemica acuta e i sintomi a carico del SNC (convulsioni e depressione del SNC) 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. E' di vitale importanza garantire un'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 liquidi endovenosi, vasocostrittori e o farmaci inotropi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidi

Codice ATC: NO1BB09

La ropivacaina è un anestetico locale di tipo ammidico a lunga durata d'azione, che presenta sia effetti anestetici che effetti analgesici. Ad alte dosi produce anestesia chirurgica, mentre a dosi più basse induce un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo d'azione è ascrivibile ad una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni 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 d'azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di vasocostrittori (es. adrenalina). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di ropivacaina si rimanda alla tabella riportata nella sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

In volontari sani la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi e, con i sintomi attesi a carico del sistema nervoso centrale, alla dose massima tollerata. L'esperienza clinica con questo farmaco indica 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 enantiomero levogiro puro. E' altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina.

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

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

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/minuto, una clearance renale di 1 ml/minuto, un volume di distribuzione allo steady state 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 e nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina α_1 -acida, con una frazione non legata pari a circa il 6%.

Durante l'infusione epidurale continua è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento post-operatorio di glicoproteina α_1 -acida. Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, farmacologicamente attiva, sono state di molto inferiori a quelle della concentrazione plasmatica totale.

Nei bambini tra 1 e 12 anni è stato dimostrato che la farmacocinetica della ropivacaina dopo anestesia regionale non è correlata all'età. In questi pazienti la ropivacaina ha una clearance plasmatica totale dell'ordine dei 7,5 ml/min Kg, una clearance della frazione plasmatica non legata di 0,15 l/min Kg, un volume di distribuzione alla steady state di 2,4 l/Kg, una frazione non legata del 5% e un'emivita terminale di 3 ore. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio caudale. La clearance legata al peso corporeo in tale gruppo di età è simile a quella degli adulti.

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

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa l'86% della dose viene eliminata nelle urine e di questa solo l'1% è relativa a ropivacaina immo modificata. 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 del metabolita 4-idrossidealchilato è pari all'1-3%. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni difficilmente determinabili nel plasma.

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

Popolazione Pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata mediante l'analisi dei dati di farmacocinetica di una popolazione formata da 192 bambini tra 0 e 12 anni.

La clearance della frazione di ropivacaina non legata e del metabolita PPX ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata dipendono sia dal peso corporeo, sia dall'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 della ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro i 2 anni di vita.

Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha una 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 ai 6 mesi, ha raggiunto valori all'interno del range degli adulti. I valori di clearance totale di ropivacaina (CL), riportati nella tabella 4, sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio delle AAG.

Tabella 4: Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dalla analisi di una popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	CL ^d	t1/2 ^e	t1/2ppx ^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

- g) peso corporeo mediano per fascia di età –WHO database
- h) clearance di ropivacaina non legata
- i) volume di distribuzione di ropivacaina non legata
- j) clearance totale di ropivacaina
- k) emivita terminale di ropivacaina
- l) emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica ($C_{u_{max}}$) non legata simulata, dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati ed il tempo di concentrazione plasmatica massima non legata (t_{max}) diminuisce con l'aumentare dell'età (tabella 5). La media delle

concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di 72 ore di infusione epidurale continua alla dose raccomandata, ha evidenziato anche livelli maggiori nei neonati rispetto ai lattanti ed ai bambini. Vedi anche sezione 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni per l’uso”

Tabella 5: Media e range di Cu_{max} non legata simulata dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose	Cu_{max} ^a	t_{max} ^b	Cu_{max} ^c
	(mg/kg)	(mg/L)	(h)	(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)

- d) concentrazione plasmatica massima non legata
- e) tempo di concentrazione plasmatica massima non legata
- f) concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il *breakpoint* per il cambio della dose raccomandata per l’infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita PPX non legato raggiunge rispettivamente il 34% ed 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, ciò è correlato 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 sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica e la loro variabilità nelle 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, di tossicità a dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all’azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (quali ad esempio segni a carico del sistema nervoso centrale, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

Sodio cloruro, Acido cloridrico / Sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere diluito o miscelato con altri medicinali. In soluzione alcalina può verificarsi precipitazione in quanto la ropivacaina è scarsamente solubile a pH superiore a 6.

6.3 Periodo di Validità

36 mesi.

Validità dopo la prima apertura:

dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario le condizioni e i tempi di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e, in ogni modo, non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ROPIVACAINA BIOINDUSTRIA L.I.M. 5 mg/ml soluzione iniettabile: per uso intratecale: fiale in vetro da 10 ml in confezione da 10 fiale.

6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La specialità è priva di conservanti ed è monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria L.I.M. SpA,
Via De Ambrosiis n. 2-4-6 - 15067 Novi Ligure (Alessandria)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ROPIVACAINA CLORIDRATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 5 mg/ml soluzione iniettabile per uso intratecale.

Confezione da 10 fiale

AIC N°: 039409065

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO AUTORIZZAZIONE

16 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco