

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione per infusione

1 ml contiene 2,12 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 2 mg di ropivacaina cloridrato).

100 ml contengono 211,6 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 200 mg di ropivacaina cloridrato).

200 ml contengono 423,2 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 400 mg di ropivacaina cloridrato).

Eccipienti con effetto noto:
Cloruro di sodio (3,6 mg/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore, con pH di 3,5-6 e osmolalità di 280-320 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Sandoz è indicata per:

Tattamento del dolore acuto

Negli adulti e nei bambini al di sopra di 12 anni d'età per

- infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio o durante il parto
- blocchi del campo chirurgico
- blocco continuo del nervo periferico per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per il trattamento ad esempio del dolore post-operatorio.

Nelle situazioni di dolore acuto grave possono essere usate concentrazioni più elevate (7,5 mg/ml o 10 mg/ml).

Nei bambini da 1 anno di età fino a 12 anni d'età (compiuti) per:

- blocco singolo e continuo del nervo periferico

Nei neonati e nei bambini da 1 anno fino ai 12 anni d'età (compiuti) per (pre e post-operatorio):

- blocco epidurale caudale infusione epidurale continua

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti e bambini sopra i 12 anni

La tabella seguente rappresenta una guida per i dosaggi dei blocchi più comuni. A livello individuale si verificano variazioni per quanto riguarda l'insorgenza e la durata. Deve essere usata la minima dose necessaria a ottenere un blocco efficace. L'esperienza del medico e la sua conoscenza dello stato fisico del paziente sono importanti all'atto della scelta del dosaggio.

Tabella 1 Adulti e bambini sopra i 12 anni

	Conc. mg	Volume (ml)	Dose (mg)	Inizio insorgenza (minuti)	Durata (ore)
Somministrazione epidurale lombare					
Bolo	2,0	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (per esempio analgesia nel travaglio e nel parto)	2,0	10–15 (intervall o minimo 30 minuti)	20–30		
Infusione continua per esempio analgesia del travaglio e del parto	2,0	6–10 ml/h	12–20 mg/h	n/a	n/a
controllo del dolore post- operatorio	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a	n/a
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (controllo del dolore post-operatorio)	2,0	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a	n/a
Blocco del campo chirurgico (per esempio blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1–100	2,0–200	1–5	2–6

Blocco dei nervi periferici

(per esempio blocco femorale o interscalenico)

Infusione continua o iniezioni intermittenti (per esempio controllo del dolore post-operatorio)	2,0	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/a	n/a
--	-----	-----------	------------	-----	-----

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 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 e alle condizioni del paziente.

I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare brachiale possono essere associati ad una maggiore frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4).

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

Modo di somministrazione

Si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione, per prevenire l'iniezione intravascolare. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si raccomanda la somministrazione di una dose-test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta da segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere eseguita prima e durante la somministrazione del farmaco, che deve essere iniettato lentamente o in dosi incrementali, a un rateo di 25-50 mg/min, osservando

attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se insorgono sintomi di tossicità, l'iniezione 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 boli ripetuti, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina 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 cloridrato 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene quindi mantenuta con infusione di ropivacaina cloridrato 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 cloridrato 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 µg/ml, per il controllo del dolore post-operatorio. La combinazione di ropivacaina cloridrato con fentanil può fornire un ulteriore controllo del dolore, ma può essere causa di effetti indesiderati dovuti alla somministrazione dell'oppioide. La combinazione di ropivacaina cloridrato e fentanil è stata studiata solo per ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia attraverso infusione continua, sia 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 cloridrato 7,5 mg/ml e il blocco interscalenico con 225 mg di ropivacaina cloridrato 7,5 mg/ml, rispettivamente, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina cloridrato 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 cloridrato a concentrazioni superiori di 7,5 mg/ml.

Tabella 2

Pazienti pediatrici da 0 fino a 12 anni inclusi:

TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO (peri e post-operatorio)	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
	<u>2,0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
Blocco epidurale caudale singolo Blocchi al di sotto del livello T12, in bambini con peso corporeo fino a 25 kg			
Infusione epidurale continua in bambini con peso corporeo fino a 25 kg	-	-	-
<u>Da 0 a 6 mesi</u>			
- Dose in bolo ^{a)}	<u>2,0</u>	<u>0,5-1</u>	<u>1-2</u>
- Infusione fino a 72 ore	<u>2,0</u>	<u>0,1 ml/kg/h</u>	<u>0,2 mg/kg/h</u>
<u>Da 6 a 12 mesi</u>			
- Dose in bolo ^{a)}	<u>2,0</u>	<u>0,5-1</u>	<u>1-2</u>
- Infusione fino a 72 ore	<u>2,0</u>	<u>0,2 ml/kg/h</u>	<u>0,4 mg/kg/h</u>
<u>Da 1 a 12 anni</u>			
- Dose in bolo ^{b)}	<u>2,0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
- Infusione fino a 72 ore	<u>2,0</u>	<u>0,2 ml/kg/h</u>	<u>0,4 mg/kg/h</u>

Il dosaggio descritto nella tabella deve essere considerato come una guida per l'uso nei pazienti pediatrici. Si verificano variazioni individuali. Nei bambini con un peso corporeo elevato è spesso necessaria una riduzione graduale del dosaggio, 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. Per comprendere i fattori che influenzano le specifiche tecniche di blocco e per conoscere le esigenze dei singoli pazienti è necessario consultare i testi standard.

a) Nell'intervallo di dosi riportato, le dosi minori sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi superiori sono raccomandate per i blocchi epidurali lombari o caudali.

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

Neonati e bambini di età compresa fra 1-12 anni:

Le dosi di ropivacaina proposte per blocco periferico nei neonati e nei bambini sono determinate dalle linee guida per l'uso nei bambini senza malattia grave. Sono raccomandate dosi più conservative e un attento monitoraggio per i bambini con gravi malattie.

La singola iniezione per un blocco dei nervi periferici non deve eccedere i 2,5-3,0 mg/ml (per es. blocco del nervo ileo-inguinale, blocco del plesso brachiale).

Si raccomandano infusioni continue per il blocco dei nervi periferici da 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

Si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione, per prevenire l'iniezione intravascolare accidentale. Durante l'iniezione, le funzioni vitali del paziente devono essere osservate attentamente. Se insorgono sintomi di tossicità, l'iniezione deve essere immediatamente interrotta.

Nella maggior parte dei pazienti, una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina 2 mg/ml al di sotto del livello T12 produce un'analgesia postoperatoria 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 è associata un'elevata incidenza di blocco motorio.

Si raccomanda il frazionamento della dose di anestetico locale calcolata, qualsiasi sia la via di somministrazione.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ropivacaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico.

Devono essere prese in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia epidurale, a prescindere 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 medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione d'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 un'iniezione intravascolare (vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e

al trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafi 4.8 e 4.9), come un'iniezione subaracnoidea accidentale, che può portare ad un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Le convulsioni si sono verificate con maggiore frequenza dopo il blocco del plesso brachiale e quello epidurale. È probabile che questo sia il risultato di un'iniezione intravascolare accidentale o di un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Si raccomanda cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Cardiovascolare

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

Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina cloridrato nell'anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, soprattutto 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, possono essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per aumentare le possibilità di risolvere con successo l'arresto.

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 dei nervi maggiori periferici

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

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, 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.

Pazienti con compromissione epatica e renale

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

Porfiria acuta

La ropivacaina cloridrato soluzione per iniezione 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 nel caso 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 la ropivacaina cloridrato. L'infusione continua intrarticolare con la ropivacaina cloridrato deve essere evitata, poiché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

Somministrazione prolungata

Nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, deve essere evitata la somministrazione prolungata di ropivacaina (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti con azioni/effetti noti

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione per infusione contiene 0,16 mmol (3,6 mg) di sodio per ml.

Popolazione pediatrica

I neonati richiedono una particolare attenzione a causa dell'imaturità delle vie metaboliche. Le maggiori variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate nel corso degli studi clinici nei neonati suggeriscono che ci possa essere un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età, in particolare durante l'infusione epidurale continua.

Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati.

Quando ropivacaina è utilizzata in questo gruppo di pazienti, si richiede il controllo regolare della tossicità sistemica (per esempio segni di tossicità a livello del SNC, ECG, SpO₂) e della

neurotossicità locale (per esempio prolungati tempi di recupero); tale controllo deve essere continuato anche dopo la fine dell'infusione a causa della lenta eliminazione nei neonati. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml per i blocchi nervosi periferici per i bambini <1 anno.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml per i blocchi dei campi chirurgici per i bambini <12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ropivacaina Sandoz deve essere utilizzato 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, poiché gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Sandoz con anestetici generali o oppiacei potrebbe 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 esempio amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione di 3-idrossi-ropivacaina, il principale metabolita di ropivacaina. Durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un inibitore selettivo e potente di CYP1A2, la clearance plasmatica *in vivo* di ropivacaina si riduce fino al 77%. Di conseguenza, i potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con Ropivacaina Sandoz se assunti in concomitanza a una sua prolungata somministrazione. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2 (vedere anche il paragrafo 4.4).

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

In vitro ropivacaina è un inibitore competitivo del CYP2D6 ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte nell'uso clinico, non sembra inibire questo isoenzima.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A eccezione della somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nella donna in gravidanza. Gli studi sperimentali condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere il paragrafo 5.3).

Allattamento

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

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 sulle funzioni mentali e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità a carico del SNC, e potrebbero compromettere temporaneamente la locomozione e la vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di ropivacaina 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, come ad esempio diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante blocco spinale/epidurale.

Tabella 3 Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze utilizzate nella tabella al paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Parestesia, Capogiro, Cefalea
	Non comune	Sintomi di tossicità del sistema nervoso centrale (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, confusione della mente, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, sensibilità acustica aumentata, tinnito, disturbi della vista, disartria, spasmo muscolare, tremore)*, Ipoestesia
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia, Tachycardia
	Raro	Arresto cardiaco, Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto Comune	Ipotensione ^a
	Comune	Ipertensione
	Non comune	Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito ^b
Patologie renali e urinarie	Comune	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Rialzo della temperatura, Rigidità, Dolore dorsale
	Non comune	Ipotermia
	Raro	Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico ed orticaria)

a) L'ipotensione è meno frequente nei bambini (>1/100).

b) Il vomito è più frequente nei bambini (>1/10).

* Questi sintomi insorgono in genere a causa di iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere il paragrafo 4.9.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere le stesse negli adulti eccetto per l'ipotensione che si manifesta meno frequentemente nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si manifesta più spesso nei bambini (>1 su 10).

Nei bambini, potrebbe essere difficile rilevare i primi segni di tossicità da anestesia locale poiché possono non essere in grado di esprimerli verbalmente.

Gli eventi avversi di importanza clinica più comunemente riportati nei bambini sono vomito, nausea, prurito e ritenzione urinaria.

Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza

Complicazioni neurologiche

A prescindere dall'anestetico locale utilizzato, sono state associate all'anestesia regionale neuropatie e alterazione del midollo spinale (per esempio 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 può verificarsi un blocco spinale totale.

Tossicità acuta sistemica

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e quello cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale, che sembrerebbe essere dovuta a un'iniezione intravascolare (accidentale), a sovradosaggio o a un assorbimento eccezionalmente rapido da un'area molto

vascolarizzata, vedere anche il paragrafo 4.4. Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, in termini sia quantitativi sia qualitativi.

Tossicità del sistema nervoso centrale

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

Il recupero del paziente è conseguente alla ridistribuzione degli anestetici locali dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido, sempre che non siano state iniettate grandi quantità di farmaco.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. A causa di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono verificare ipotensione, bradicardia, aritmia e perfino arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di depressione 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 stia ricevendo un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali come 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. Vedere anche paragrafo 4.4.

Trattamento della tossicità sistemica acuta

Vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (entro pochi secondi fino a pochi minuti). In 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 possono essere ritardati (vedere paragrafo 4.8 Tossicità acuta sistemica, Tossicità del sistema nervoso centrale e Tossicità del sistema cardiovascolare).

Trattamento

Se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta la somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta e i sintomi 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. 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, amidi.

Codice ATC: N01B B09.

Ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata d'azione con effetti sia anestetici sia analgesici. A dosi elevate, produce anestesia chirurgica, mentre dosi più basse inducono un blocco sensorio, con blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo d'azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio, alla quale consegue una diminuzione della velocità di depolarizzazione e un aumento della soglia di eccitabilità, che determinano il blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica di 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, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (per esempio adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione della ropivacaina si rimanda alla Tabella 1 riportata sotto "Posologia e modo di somministrazione".

Nei volontari sani ropivacaina somministrata per infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi e alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi previsti a carico del sistema nervoso centrale. L'esperienza clinica con questo farmaco indica un buon margine di sicurezza se il farmaco viene usato in maniera adeguata e alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. Ropivacaina segue un profilo farmacocinetico lineare e la Cmax è proporzionale alla dose.

Nell'adulto, ropivacaina mostra un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante della frazione di eliminazione di ropivacaina; questo spiega perché l'emivita di eliminazione apparente dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. Anche nei bambini ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale.

Ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo *steady state* di 47 litri e un'emivita terminale di 1,8 ore in seguito a somministrazione endovenosa. Ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedio pari a 0,4 e nel plasma si lega principalmente alla glicoproteina acida α -1, 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 a un aumento post-operatorio della glicoproteina acida α -1.

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

Poiché ropivacaina presenta un tasso di estrazione epatica da intermedio a scarso, il suo tasso di eliminazione dovrebbe dipendere dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento post-operatorio dell'AAG diminuirà la frazione non legata, a causa di un aumento del legame proteico che ridurrà la clearance totale e determinerà un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come si è visto negli studi condotti sui bambini e sugli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane invariata, come illustrato dalla stabilità delle concentrazioni non legate durante l'infusione post-operatoria. È la concentrazione plasmatica libera a essere correlata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

Ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio tra la frazione legata con quella libera viene raggiunto rapidamente. L'entità del legame con le proteine plasmatiche nel feto è

minore di quello osservato nella madre; questo determina nel feto una concentrazione plasmatica totale inferiore rispetto alla madre.

Ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. In seguito a somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene escreta nelle urine e di questo solo l'1% è relativo al farmaco immodificato. Il maggiore 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-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. Nel plasma la 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni appena rilevabili.

Un quadro metabolico simile è stato osservato nei bambini al di sopra di un anno di età. 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 compromissione della funzionalità 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 ci sono prove di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di ropivacaina è stata caratterizzata in un'analisi combinata di farmacocinetica su popolazione basata sui dati ricavati da 192 bambini tra 0 e 12 anni. La clearance della ropivacaina non legata e del PPX e il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono dal peso corporeo e dall'età fino alla maturità della funzionalità epatica, dopo di che dipendono in larga misura dal peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del PPX entro 1 anno e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro 2 anni. Il volume di distribuzione libero di PPX dipende solo dal peso corporeo. Poiché PPX ha una emivita più lunga e una clearance inferiore, potrebbe accumularsi durante un'infusione epidurale.

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

Tabella 4 Stime dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi congiunta della farmacocinetica su popolazione pediatrica.

Età	Peso corporeo ^a	Cl_u ^b	V_u ^c	CL ^d	$t_{1/2}$ ^e	$t_{1/2}$ ppx ^f
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 mediano per la rispettiva età, dal database OMS.

^b Clearance di ropivacaina libera

^c Volume di distribuzione di ropivacaina libera

^d Clearance totale di ropivacaina

^e Emivita terminale di ropivacaina

^f Emivita terminale di PPX

La concentrazione plasmatica massima libera media simulata ($C_{u,max}$) dopo un singolo blocco caudale tende a essere più elevata nei neonati e il tempo per raggiungere la $C_{u,max}$ (T_{max}) diminuisce con l'aumentare dell'età (Tabella 5). La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate al termine di un'infusione epidurale continua di 72 h alle dosi raccomandate ha mostrato livelli più elevati nei neonati rispetto a quelli negli infanti e nei bambini (vedere il paragrafo 4.4).

Tabella 5 Intervalli di C_{max} libero medi simulati e osservati dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	$C_{u,max}^a$ (mg/L)	T_{max}^b (h)	$C_{u,max}^c$ (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 di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima libera

^c Concentrazione plasmatica massima libera osservata e dose normalizzata

A 6 mesi, limite estremo per il cambiamento della quota di dosaggio raccomandato per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina libera ha raggiunto il 34% e il PPX libero il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è maggiore nei neonati e ancora di più nei bambini tra 1 e 6 mesi rispetto ai bambini più grandi; questo dipende dall'imaturità della loro funzionalità epatica. Tuttavia, questo è in parte compensato dal tasso raccomandato di diminuzione del dosaggio (50%) per l'infusione continua negli infanti di età inferiore ai 6 mesi.

Le simulazioni sulla somma delle concentrazioni plasmatiche libere di ropivacaina e di PPX, in funzione dei parametri di farmacocinetica e della loro variazione nell'analisi della popolazione, indicano che per un singolo blocco caudale la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore pari a 2,7 nel gruppo più giovane e di un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, in modo che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% tocchi la soglia della tossicità sistemica. I corrispettivi fattori per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi farmacologici convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi singole e ripetute, tossicità riproduttiva, potenziale mutagenico e tossicità locale locale, non sono stati evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli previsti in base all'azione farmacodinamica di dosi elevate di ropivacaina (per esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (3,6%) (per la regolazione del pH)

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Nelle soluzioni alcaline potrebbe verificarsi precipitazione, poiché ropivacaina presenta una scarsa solubilità a un pH >6.

6.3 Periodo di validità

Sacche: 2 anni

Validità in uso:

la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 30 giorni a 20-30°C.

Da un punto di vista microbiologico questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente, a una temperatura di 2-8°C, non superano le 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

Per la conservazione dopo l'apertura vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione per infusione

5 sacche in polipropilene da 100 ml di soluzione per infusione, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

5 sacche in polipropilene da 200 ml di soluzione per infusione, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

20 sacche in polipropilene da 100 ml di soluzione per infusione, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

20 sacche in polipropilene da 200 ml di soluzione per infusione, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

La compatibilità di Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione per infusione in bustine è stata studiata con metodi chimici e fisici per i seguenti prodotti:

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

(*) Gli intervalli di concentrazione mostrati nella tabella sono superiori a quelli usati nella pratica clinica. L'infusione epidurale di ropivacaina/clonidina cloridrato non è stata valutata nel corso di studi clinici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio Varese

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

039647019 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 SACCHE IN PP DA 100 ML

039647021 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 SACCHE IN PP DA 200 ML

039647211 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 20 SACCHE IN PP DA 100 ML IN CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647223 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 20 SACCHE IN PP DA 200 ML IN CONFEZIONE OSPEDALIERA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:AGOSTO 2010

Data di prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile

Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml contiene 2,12 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 2 mg di ropivacaina cloridrato).

10 ml contengono 21,2 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 20 mg di ropivacaina cloridrato).

20 ml contengono 42,3 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 40 mg di ropivacaina cloridrato).

Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml contiene 7,94 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 7,5 mg di ropivacaina cloridrato).

10 ml contengono 79,4 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 75 mg di ropivacaina cloridrato).

20 ml contengono 158,7 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 150 mg di ropivacaina cloridrato).

Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml contiene 10,58 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 10 mg di ropivacaina cloridrato).

10 ml contengono 105,8 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 100 mg di ropivacaina cloridrato).

20 ml contengono 211,6 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 200 mg di ropivacaina cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile

Cloruro di sodio (3,6 mg/ml)

Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile

Cloruro di sodio (3,0 mg/ml)

Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile
Cloruro di sodio (2,9 mg/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione chiara, incolore, con pH di 3,5-6 e osmolalità di 280-320 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Sandoz è indicata per:

Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile e Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile negli adulti e nei bambini al di sopra di 12 anni:

- Anestesia chirurgica
- blocchi epidurali, incluso taglio cesareo
- blocchi dei nervi maggiori
- blocchi del campo chirurgico.

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile negli adulti e nei bambini al di sopra di 12 anni di età:

Trattamento del dolore acuto

- infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio durante il parto
- blocchi del campo chirurgico
- blocco continuo del nervo periferico tramite infusione continua o iniezioni a bolo intermittenti, per il trattamento ad esempio del dolore post-operatorio.

Nelle situazioni di dolore acuto grave possono essere usate concentrazioni più elevate (7,5 mg/ml o 10 mg/ml).

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile

Nei bambini da 1 anno di età e fino a 12 anni d'età (compiuti) per:

- blocco singolo e continuo dei nervi periferici

Nei neonati e nei bambini fino a 12 anni d'età (compiuti) per (pre e post-operatorio)
blocco epidurale caudale infusione epidurale continua

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Sandoz deve essere utilizzata esclusivamente da medici esperti in anestesia regionale, o sotto la loro supervisione.

Posologia

Adulti e bambini sopra i 12 anni

La tabella seguente rappresenta una guida per il dosaggio dei blocchi più comuni. Deve essere usata la minima dose necessaria a ottenere un blocco efficace. L'esperienza del medico e la sua conoscenza dello stato fisico del paziente sono importanti all'atto della scelta del dosaggio.

Tabella 1 Adulti e bambini sopra i 12 anni di età

	Conc mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio insorgenza 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 (a seconda del sito di 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	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
(per esempio blocco dei nervi minori e infiltrazione)					
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.: trattamento del dolore del	2,0	10-15	20-30		

travaglio)		(intervall o minimo 30 min.)			
Infusione continua es.dolore del travaglio	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
Trattamento del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<i>Somministrazione epidurale toracica</i>					
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<i>Blocco del campo chirurgico</i> (es.: blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
<i>Blocco dei nervi periferici</i> (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	n/a

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 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 e alle condizioni del paziente.

I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare brachiale possono essere associati ad una maggiore frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4).

In generale, l'anestesia chirurgica (per es. per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati. Si raccomanda l'utilizzo di ropivacaina 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).

Popolazione pediatrica fino a 12 anni inclusi

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 7,5 e 10 mg/ml in bambini fino a 12 anni inclusi.

L'uso di Ropivacaina 7,5 e 10 mg/ml può essere associato ad eventi tossici sistemici e centrali nei bambini. Dosaggi inferiori (2 mg/ml, 5 mg/ml) sono più adatti per la somministrazione in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione, per prevenire l'iniezione intravascolare. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si raccomanda la somministrazione di una dose-test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta da segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere eseguita prima e durante la somministrazione del farmaco, che deve essere iniettato lentamente o in dosi incrementali, ad una velocità di 25-50 mg/min, osservando attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se insorgono sintomi di tossicità, l'iniezione 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 boli ripetuti, deve essere considerato il possibile rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina 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 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene quindi mantenuta con infusione di ropivacaina 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 µg/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 indesiderati 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, sia 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.
Tabella 2

Popolazione pediatrica (SOLO Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile):

Pazienti pediatrici fino a 12 anni d'età inclusi

TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO (peri e post-operatorio)	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
	2,0	1	2
Blocco epidurale caudale singolo Blocchi al di sotto del livello T12, in bambini con peso corporeo fino a 25 kg			
Infusione epidurale continua in bambini con peso corporeo fino a 25 kg			

<u>Da 0 a 6 mesi</u>			
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
<u>Da 6 a 12 mesi</u>			
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
<u>Da 1 a 12 anni</u>			
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

Il dosaggio descritto nella tabella deve essere considerato come una guida per l'uso in pediatria. Si verificano variazioni individuali.

Nei bambini con un peso corporeo elevato è spesso necessaria una riduzione graduale del dosaggio, 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. Per comprendere i fattori che influenzano le specifiche tecniche di blocco e per conoscere le esigenze dei singoli pazienti è necessario consultare i testi standard.

a) Nell'intervallo di dosi riportato, le dosi minori sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi superiori sono raccomandate per i blocchi epidurali lombari o caudali.

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

Modo di somministrazione

Si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione, per prevenire l'iniezione intravascolare accidentale. Durante l'iniezione le funzioni vitali del paziente devono essere osservate attentamente. Se insorgono sintomi di tossicità, l'iniezione 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'analgesia postoperatoria 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, questa concentrazione è associata ad un'elevata incidenza di blocco motorio.

Si raccomanda il frazionamento della dose di anestetico locale calcolata, qualsiasi sia la via di somministrazione.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla ropivacaina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri anestetici locali di tipo amidico.
- Devono essere prese in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia epidurale, a prescindere 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 ad immediata disposizione gli strumenti e i medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione d'emergenza. I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni cliniche ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco. Il clinico responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e al trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafi 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. Le convulsioni si sono verificate con maggiore frequenza dopo il blocco del plesso brachiale e quello epidurale. È probabile che questo sia il risultato di un'iniezione intravascolare accidentale o di un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Si raccomanda cautela, per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Cardiovascolare

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

Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso di Ropivacaina cloridrato nell'anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, soprattutto 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, possono essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per aumentare le possibilità di risolvere con successo l'arresto.

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 dei nervi maggiori periferici

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

Sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata, 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.

Pazienti con compromissione epatica e renale

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

Porfiria acuta

Ropivacaina soluzione per iniezione 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 nel caso 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 la ropivacaina.

L'infusione continua intrarticolare con la ropivacaina deve essere evitata, poichè l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

La specialità medicinale contiene al massimo 3,7 mg di sodio per ml, ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

Somministrazione prolungata

Nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, deve essere evitata la somministrazione prolungata di ropivacaina (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti con effetto noto

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile: 0,16 mmol (3,6 mg) di sodio per ml.

Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile: 0,13 mmol (3,0 mg) di sodio per ml

Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile: 0,12 mmol (2,9 mg) di sodio per ml.

Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina 7,5 e 10 mg/ml in bambini fino a 12 anni d'età compiuti.

I neonati richiedono una particolare attenzione, a causa dell'imaturità delle vie metaboliche. Le maggior variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate nel corso degli studi clinici nei neonati suggeriscono che ci possa essere un aumentato rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età, in particolare durante l'infusione epidurale continua.

Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati.

Quando ropivacaina è utilizzata in questo gruppo di pazienti, si richiede il controllo regolare della tossicità sistemica (per esempio segni di tossicità a livello del SNC, ECG, SpO₂) e della neurotossicità locale (per esempio prolungati tempi di recupero); tale controllo deve essere continuato anche dopo la fine dell'infusione, a causa della lenta eliminazione nei neonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La Ropivacaina Sandoz 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, poiché gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Sandoz con anestetici generali o oppiacei potrebbe 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 esempio amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione di 3-idrossi-ropivacaina, il principale metabolita di ropivacaina. Durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un inibitore selettivo e potente di CYP1A2, la clearance plasmatica *in vivo* di ropivacaina si riduce fino al 77%. Di conseguenza, forti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con Ropivacaina Sandoz, se assunti in concomitanza. La somministrazione

prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2 (vedere anche paragrafo 4.4).

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

In vitro ropivacaina è un inibitore competitivo del CYP2D6, ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte nell'uso clinico, non sembra inibire questo isoenzima.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A eccezione della somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull'utilizzo di ropivacaina nella donna in gravidanza. Gli studi sperimentali condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

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 sulle funzioni mentali e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità a carico del SNC, e potrebbero compromettere temporaneamente la locomozione e la vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

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

Le reazioni avverse del farmaco devono essere distinte dagli effetti fisiologici indotti dallo stesso blocco del nervo, come ad esempio diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante l'anestesia spinale/epidurale.

Tabella 3 Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze utilizzate nella tabella al paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per	Frequenza	Effetti indesiderati
----------------------------	------------------	-----------------------------

sistemi ed organi		
Disturbi psichiatrici	Non comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Parestesia, Capogiro, Cefalea
	Non comune	Sintomi di tossicità del sistema nervoso centrale (convulsioni, attacchi di grande male, crisi convulsive, confusione della mente, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, sensibilità acustica aumentata, tinnito, disturbi della vista, disartria, spasmo muscolare, tremore)*, Ipoestesia
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia, Tachycardia
	Raro	Arresto cardiaco, Aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto Comune	Ipotensione ^a
	Comune	Ipertensione
	Non comune	Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito ^b
Patologie renali e urinarie	Comune	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Aumento della temperatura, Rigidità, Dolore dorsale
	Non comune	Ipotermia
	Raro	Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico ed orticaria)

^aL'ipotensione è meno frequente nei bambini (>1/100).

^bIl vomito è più frequente nei bambini (>1/10).

* Questi sintomi insorgono in genere a causa di iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere paragrafo 4.9.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere le stesse negli adulti eccetto per l'ipotensione che si manifesta meno frequentemente nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si manifesta più spesso nei bambini (>1 su 10).

Nei bambini, potrebbe essere difficile rilevare i primi segni di tossicità da anestesia locale poiché possono non essere in grado di esprimerli verbalmente.

Gli eventi avversi di importanza clinica più comunemente riportati nei bambini sono vomito, nausea, prurito e ritenzione urinaria.

Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza

Complicazioni neurologiche

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

Blocco spinale totale

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

Tossicità sistemica acuta

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

Tossicità del sistema nervoso centrale

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, leggera euforia, ronzio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con un comportamento nevrotico. Possono seguire perdita di coscienza e crisi convulsive grande male, che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. Durante le convulsioni da *grande male*, a causa dell'aumentata attività muscolare e dell'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 degli anestetici locali dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido, sempre che non siano state iniettate grandi quantità di farmaco.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. A causa di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono verificare ipotensione, bradicardia, aritmia e perfino arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di depressione della conduttività e della contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che non sia stato somministrato al paziente 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. Vedere anche paragrafo 4.4.

Trattamento della tossicità sistemica acuta

Vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (da entro pochi secondi fino a pochi minuti). In 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 possono essere ritardati (vedere paragrafo 4.8 Tossicità acuta sistemica, Tossicità del sistema nervoso centrale e Tossicità del sistema cardiovascolare).

Trattamento

Se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta la somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta e i sintomi 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. 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, amidi.

Codice ATC: N01B B09.

Ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata d'azione con effetti sia anestetici sia analgesici. A dosi elevate, la ropivacaina produce anestesia chirurgica, mentre a dosi più basse induce un blocco sensorio (analgesia), con blocco motorio limitato e non progressivo. Il meccanismo d'azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio, alla quale consegue una diminuzione della velocità di depolarizzazione e un aumento della soglia di eccitabilità, che determinano il 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, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (per esempio adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione della ropivacaina si rimanda alla Tabella 1 riportata sotto "Posologia e modo di somministrazione".

Nei volontari sani la ropivacaina somministrata per infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi e alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi previsti a carico del sistema nervoso centrale. L'esperienza clinica con questo principio attivo indica un buon margine di sicurezza se il farmaco viene usato in maniera adeguata e alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La Ropivacaina ha un centro chirale, ed è disponibile come S-(-)-enantiomero puro. E' altamente liposolubile. Tutti i metaboliti hanno un effetto anestetico locale, ma di potenza considerevolmente minore e di 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 un profilo farmacocinetico lineare e la Cmax è proporzionale alla dose.

Nell'adulto la ropivacaina mostra un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante della frazione di eliminazione di ropivacaina; questo spiega perché l'emivita di

eliminazione apparente dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. Anche nei bambini ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale.

La Ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo *steady state* di 47 litri e un'emivita terminale di 1,8 ore in seguito a somministrazione endovenosa. La Ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedio pari a 0,4 e nel plasma si lega principalmente alla α -1-glicoproteina 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 a un aumento post-operatorio della α -1-glicoproteina acida.

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

Poiché la ropivacaina presenta un tasso di estrazione epatica da intermedio a scarso, il suo tasso di eliminazione deve dipendere dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento post-operatorio dell'AAG diminuirà la frazione non legata, a causa di un aumento del legame proteico che ridurrà la clearance totale e determinerà un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come si è visto negli studi condotti sui bambini e sugli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane invariata, come illustrato dalla stabilità delle concentrazioni non legate durante l'infusione post-operatoria. È la concentrazione plasmatica libera a essere correlata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

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

La Ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. In seguito a somministrazione endovenosa l'86% della dose viene escreta 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 metabolita 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. Nel plasma la 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni rilevabili.

Un quadro metabolico simile è stato osservato nei bambini al di sopra di un'annata di età.

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 compromissione della funzionalità

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 ci sono prove di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della ropivacaina è stata caratterizzata in un'analisi combinata di farmacocinetica su una popolazione basata sui dati ricavati da 192 bambini tra 0 e 12 anni. La clearance della ropivacaina non legata e del PPX e il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono sia dal peso, sia dall'età, fino al completo sviluppo della funzionalità epatica, dopo di che dipendono in larga misura dal peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni, quella del PPX entro 1 anno e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata entro 2 anni. Il volume di distribuzione libero di PPX dipende solo dal peso corporeo. Poiché PPX ha una emivita più lunga e una clearance inferiore, potrebbe accumularsi durante un'infusione epidurale.

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

Tabella 4 Stime dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi congiunta della farmacocinetica su una popolazione pediatrica.

età	Peso corporea	Cl _u	V _u	CL _d	t _{1/2 e}	t _{1/2 ppx 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 mediano relativa all'età, dal database OMS.

^b Clearance di ropivacaina libera

^c Volume di distribuzione di ropivacaina libera

^d Clearance totale di ropivacaina

^e Emivita terminale di ropivacaina

^f Emivita terminale di PPX

La concentrazione plasmatica massima libera media simulata ($C_{u_{max}}$) dopo un singolo blocco caudale tende a essere più elevata nei neonati e il tempo per raggiungere la $C_{u_{max}}$ (t_{max}) diminuisce con l'aumentare dell'età (vedere la tabella 5). Anche le concentrazioni plasmatiche libere medie simulate al termine di un'infusione epidurale continua di 72 h alle dosi raccomandate hanno

mostrato livelli più elevati nei neonati rispetto a quelli negli infanti e nei bambini (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5 Intervalli di C_{max} libero medi simulati e osservati dopo un singolo blocco caudale

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	$Cu\ max^a$ (mg/l)	$Tmax^b$	$C_{0,max}^c$ (mg/l)
0-1 mesi	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 di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima libera

^c Concentrazione plasmatica massima libera osservata edose-normalizzata

A 6 mesi, limite estremo per il cambiamento della quota di dosaggio raccomandato per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina libera ha raggiunto il 34% e il PPX libero il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è maggiore nei neonati e ancora di più nei bambini tra 1 e 6 mesi rispetto ai bambini più grandi; questo dipende dall'imaturità della loro funzionalità epatica. Tuttavia questo è in parte compensato dal tasso raccomandato di diminuzione del dosaggio (50%) per l'infusione continua negli infanti di età inferiore ai 6 mesi.

Le simulazioni sulla somma delle concentrazioni plasmatiche libere di ropivacaina e di PPX, in funzione dei parametri di farmacocinetica e della loro variazione nell'analisi della popolazione, indicano che per un singolo blocco caudale la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore pari a 2,7 nel gruppo più giovane e di un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, in modo che il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 90% tocchi la soglia della tossicità sistemica. I corrispettivi fattori per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi farmacologici convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi singole e ripetute, tossicità riproduttiva, potenziale mutagenico e tossicità locale, non sono stati evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli previsti in base all'azione farmacodinamica di dosi elevate di ropivacaina (per esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (3,6%) (per la regolazione del pH)

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni, poiché ropivacaina presenta una scarsa solubilità a un pH >6.

6.3 Periodo di validità

Fiale: 2 anni

Validità in uso: la stabilità in uso è stata dimostrata per 30 giorni a 20-30°C.

Da un punto di vista microbiologico questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente, a una temperatura di 2-8°C, non superano le 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

Per la conservazione dopo l'apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ropivacaina Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile/Ropivacaina Sandoz 7,5 mg/ml soluzione iniettabile/Ropivacaina Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile

5 fiale in polipropilene da 10 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

5 fiale in polipropilene da 20 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

50 fiale in polipropilene da 10 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

50 fiale in polipropilene da 20 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio Varese

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

039647096 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 10 ML

039647108 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 20 ML

039647110 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 20 ML
CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647122 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 10 ML
CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647235 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE IN PP DA 10 ML IN
CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647247 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE IN PP DA 20 ML IN
CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647134 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 10 ML

039647146 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 20 ML

039647173 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 10 ML

039647185 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 20 ML

039647197 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 20 ML
CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647209 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 10 ML
CONFEZIONE OSPEDALIERA

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE AGOSTO 2010**

Data della prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Sandoz 5 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Sandoz 5 mg/ml soluzione iniettabile

1 ml contiene 5,29 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 5 mg di ropivacaina cloridrato).

10 ml contengono 52,9 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 50 mg di ropivacaina cloridrato).

20 ml contengono 105,8 mg di ropivacaina in forma di ropivacaina cloridrato monoidrato (equivalenti a 100 mg di ropivacaina cloridrato).

Eccipienti con effetto noto:

Cloruro di sodio (3,2 mg/ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione chiara, incolore, con pH di 3,5-6 e osmolalità di 280-320 mosmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Sandoz 5 mg/ml soluzione iniettabile è indicata per la somministrazione intratecale nell'anestesia chirurgica negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La tabella seguente rappresenta una guida al dosaggio per il blocco intratecale negli adulti. Deve essere usata la minima dose necessaria a ottenere un blocco efficace. L'esperienza del medico e la sua conoscenza dello stato fisico del paziente sono importanti all'atto della scelta del dosaggio.

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

Le dosi nella tabella sono quelle ritenute necessarie a produrre un blocco efficace e devono essere considerate come linee guida per l'uso negli adulti. Si verificano variazioni individuali per quanto riguarda l'insorgenza e la durata. Le cifre nella colonna "Dose" riflettono il range posologico medio previsto come necessario. Per comprendere i fattori che influenzano le specifiche tecniche di blocco e per conoscere le esigenze dei singoli pazienti è necessario consultare i testi standard.

Popolazione pediatrica (<12 anni)

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

Modo di somministrazione

Si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione, per prevenire l'iniezione intravascolare. Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca.

L'aspirazione 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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla ropivacaina o ad altri anestetici locali di tipo amidico

- Devono essere prese in considerazione le controindicazioni generali correlate all'anestesia regionale, a prescindere dall'anestetico locale usato.
- Anestesia endovenosa regionale.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Nei pazienti ipovolemici il blocco nei nervi maggiori è controindicato.

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 per il monitoraggio e la rianimazione d'emergenza.

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

Il clinico responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e al 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 (vedere paragrafo 4.9).

Cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (per es. amiodarone) devono essere attentamente controllati e un monitoraggio ECG deve essere preso in considerazione 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, vedere paragrafo 4.3.

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, malattia epatica in stadio avanzato e gravi disfunzioni renali, richiedono un'attenzione speciale, sebbene in questi pazienti sia spesso indicata l'anestesia regionale.

Pazienti con compromissione epatica e renale

La ropivacaina viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con grave malattia epatica. La somministrazione di dosi ripetute potrebbe dover essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione.

Quando Ropivacaina Sandoz viene utilizzata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con funzionalità renale compromessa, di norma non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e una diminuita concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente osservate nei pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

Porfiria acuta

Ropivacaina Sandoz soluzione iniettabile 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 nel caso di pazienti vulnerabili in accordo a quanto riportato nei testi standard di riferimento e/o consultandosi con esperti di questa malattia.

Somministrazione prolungata

Nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, deve essere evitata la somministrazione prolungata di ropivacaina (vedere paragrafo 4.5, "Interazioni con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione").

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione intratecale di ropivacaina non sono state stabilite nei bambini. I neonati richiedono particolare attenzione a causa della immaturità delle vie metaboliche. Le maggiori variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono che ci può essere un aumento del rischio di tossicità sistemica in questa fascia di età.

Eccipienti con effetto noto

Ropivacaina Sandoz 5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 0,14 mmol (3,2 mg) di sodio per ml. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Ropivacaina Sandoz 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, poiché gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Sandoz con anestetici generali o oppiacei potrebbe 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 esempio amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4, "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione di 3-idrossi-ropivacaina, il principale metabolita di ropivacaina. Durante la somministrazione contemporanea di fluvoxamina, un inibitore selettivo e potente di CYP1A2, la clearance plasmatica *in vivo* di ropivacaina si riduce fino al 77%. Di conseguenza, i potenti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina ed enoxacina, possono interagire con Ropivacaina Sandoz se assunti in concomitanza a una sua prolungata

somministrazione. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata nei pazienti trattati contemporaneamente con potenti inibitori del CYP1A2 (vedere anche il paragrafo 4.4, “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

In vivo la clearance plasmatica di ropivacaina viene ridotta del 15% durante la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un inibitore selettivo e potente del CYP3A4. L’inibizione di questo isoenzima non sembra tuttavia avere rilevanza clinica.

In vitro ropivacaina è un inibitore competitivo del CYP2D6 ma alle concentrazioni plasmatiche raggiunte nell’uso clinico, non sembra inibire questo isoenzima.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A eccezione della somministrazione epidurale in ostetricia, non sono disponibili dati sufficienti sull’utilizzo di ropivacaina nella donna in gravidanza. Gli studi sperimentali condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3, “Dati preclinici di sicurezza”).

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. A seconda della dose, gli anestetici locali possono avere una lieve influenza sulle funzioni mentali e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità a carico del SNC e potrebbero compromettere temporaneamente la locomozione e la vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse di ropivacaina 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, come ad esempio ipotensione e bradicardia durante l’anestesia intratecale, e dagli eventi causati dalla puntura (per esempio ematoma spinale, cefalea da puntura postdurale, meningite e ascesso /epidurale). Molti degli effetti indesiderati più comuni, come nausea, vomito e ipotensione, in genere si verificano molto comunemente durante l’anestesia e le procedure chirurgiche. Non è possibile distinguere tra gli effetti causati dalla situazione clinica e quelli causati dal medicinale o dal blocco.

Il blocco spinale totale può verificarsi con tutti gli anestetici locali se una dose epidurale viene accidentalmente somministrata per via intratecale o se viene usata una dose eccessiva. In genere le reazioni avverse sistemiche e locali si verificano a causa di un sovradosaggio, di un rapido

assorbimento oppure di una somministrazione intravascolare accidentale. Tuttavia, poiché le dosi utilizzate per l'anestesia intratecale sono basse, non sono da prevedersi reazioni tossiche sistemiche.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze utilizzate nella tabella al paragrafo 4.8 sono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema nervoso	Molto Comune	Cefalea
	Comune	Parestesia, Capogiro, Ipoestesia
Patologie cardiache	Molto comune	Bradycardia
Patologie vascolari	Molto Comune	Ipotensione
	Comune	Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, Vomito
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore dorsale, Ipotermia, Rigidità
	Raro	Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico ed orticaria)

Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza

Complicazioni neurologiche

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

Blocco spinale totale

Quando una dose eccessiva intratecale viene somministrata può verificarsi un blocco spinale totale.

Tossicità sistemica acuta

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

Tossicità del sistema nervoso centrale

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

Il recupero del paziente è conseguente alla redistribuzione degli anestetici locali dal sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido, sempre che non siano state iniettate grandi quantità di farmaco.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. A causa di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali, si possono verificare ipotensione, bradicardia, aritmia e perfino arresto cardiaco. Nei volontari, l'infusione endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di depressione 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 stia ricevendo un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con prodotti medicinali come benzodiazepine o barbiturici.

Trattamento della tossicità acuta sistemica

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediate reazioni tossiche sistemiche (da entro pochi secondi fino a pochi minuti). In 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 (vedere paragrafo 4.8 "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

Se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta la somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta e i sintomi 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. 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.

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, amidi.
Codice ATC: N01B B09.

Ropivacaina è un anestetico locale di tipo amidico a lunga durata d'azione con effetti sia anestetici sia analgesici. A dosi elevate ropivacaina produce anestesia chirurgica, mentre dosi più basse induce un blocco sensorio (analgesia), con blocco motorio limitato e non progressivo. Il meccanismo d'azione è ascrivibile a una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio, alla quale consegue una diminuzione della velocità di depolarizzazione e un aumento della soglia di eccitabilità, che determinano il blocco degli impulsi nervosi a livello locale.

La proprietà più caratteristica di 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, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (per esempio adrenalina).

Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata d'azione di ropivacaina si rimanda alla tabella dei dosaggi, al paragrafo 4,2 Posologia e modo di somministrazione

Nei volontari sani, ropivacaina somministrata per infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi e alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi previsti a carico del sistema nervoso centrale. L'esperienza clinica con ropivacaina indica un buon margine di sicurezza se il farmaco viene usato in maniera adeguata e alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo *steady state* di 47 litri e un'emivita terminale di 1,8 ore in seguito a somministrazione endovenosa. Ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedio pari a 0,4 e nel plasma si lega principalmente alla α -1-glicoproteina 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 a un aumento post-operatorio della α -1-glicoproteina acida. Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state minori di quelle della concentrazione plasmatica totale.

La farmacocinetica di ropivacaina dopo anestesia regionale non è stata influenzata dall'età nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni. In questo gruppo ropivacaina presenta una clearance plasmatica totale nell'ordine di 7,5 ml/min/kg, una clearance plasmatica della frazione libera di 0,15 l/min/kg, un volume di distribuzione allo *steady state* di 2,4 l/kg, una frazione libera del 5% e un'emivita terminale di 3 ore. Ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio caudale. In questo gruppo di età la clearance in relazione al peso corporeo è simile a quella degli adulti.

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

Ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. In seguito a somministrazione endovenosa, l'86% della dose viene escreta nelle urine e di questo solo l'1% in forma di ropivacaina immodificata. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente in forma coniugata. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato e del metabolita 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3%. Nel plasma, la 3-idrossi-ropivacaina coniugata e non coniugata mostra concentrazioni appena rilevabili.

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 compromissione della funzionalità 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 ci sono prove di una racemizzazione *in vivo* di ropivacaina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi farmacologici convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi singole e ripetute, tossicità riproduttiva, potenziale mutagenico e tossicità locale, non sono stati evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli previsti in base all'azione farmacodinamica di dosi elevate di ropivacaina (per esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (3,6%) (per la regolazione del pH)

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Poiché non sono stati condotti studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere diluito con altri prodotti medicinali. Nelle soluzioni alcaline potrebbe verificarsi precipitazione, poiché ropivacaina presenta una scarsa solubilità a un pH >6.

6.3 Periodo di validità

Fiale: 2 anni

Validità in uso:

la stabilità in usochimica e fisica è stata dimostrata per 30 giorni a 20-30°C.

Da un punto di vista microbiologico questo prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente, a una temperatura di 2-8°C, non superano le 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

Per la conservazione dopo l'apertura vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ropivacaina Sandoz 5 mg/ml soluzione iniettabile

5 fiale in polipropilene da 10 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

5 fiale in polipropilene da 20 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti

50 fiale in polipropilene da 10 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

50 fiale in polipropilene da 20 ml di soluzione iniettabile, confezionate in modo sterile in confezioni trasparenti (confezione ospedaliera)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eliminare l'eventuale soluzione non utilizzata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A Largo U. Boccioni 1, 21040 Origgio Varese

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

039647058 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE IN PP DA 10 ML

039647060 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 5 FIALE IN PP DA 20 ML

039647072 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 20 ML

CONFEZIONE OSPEDALIERA

039647084 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE "" 50 FIALE IN PP DA 10 ML IN
CONFEZIONE OSPEDALIERA

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE:AGOSTO 2010**

Data di prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco