RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml:
1 ml di soluzione per infusione contiene 1,77 mg di ropivacaina base corrispondente a 2 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni sacca con 100 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni sacca con 200 ml di soluzione per infusione contiene 400 mg di ropivacaina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione chiara, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e un' osmolarità fra 267-310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml è indicata per il trattamento del dolore acuto.

In adulti e bambini sopra i 12 anni di età per:

- Infusione epidurale continua o somministrazione a boli intermittenti per dolore post-operatorio o durante il parto
- Blocchi del campo chirurgico
- Blocco continuo del nervo periferico tramite infusione continua o iniezioni a boli intermittenti per il trattamento ad esempio di dolore post-operatorio.

In infanti a partire da 1 anno e bambini fino a 12 anni compiuti per:

- Blocco singolo e continuo del nervo periferico.

In neonati, infanti e bambini fino a 12 anni compiuti per:
(pre e post-operatorio)

- Blocco epidurale caudale.

Infusione epidurale continua

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Mylan Generics deve essere usata esclusivamente da medici esperti in anestesia regionale, o sotto la loro supervisione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età
Posologia
La tabella seguente è una guida per il dosaggio dei blocchi più comuni. La dose da utilizzare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Conc. mg/ml	**Volume ml**	**Dose mg**	**Inizio minuti**	**Durata ore**
Somministrazione epidurale lombare					
Boli	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (sopra-sotto) (ad es. trattamento del dolore da parto)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 minuti)	20-30		
Infusione continua ad es. dolore da parto	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
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Blocco del campo chirurgico					
(ad es. blocchi dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blocco del nervo periferico (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o intermittente Iniezioni (ad es. gestione del dolore postoperatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

n/a: non pertinente

Modo di somministrazione
Somministrazione perineurale ed epidurale per iniezione o infusione.

Per evitare la somministrazione intravascolare accidentale si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine® 2% con adrenalina (epinefrina) 1:200.000). L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta da segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere effettuata prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o a dosi frazionate, alla velocità di 25-50 mg/minuto, tenendo sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 con somministrazione in boli successivi, 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 elevate fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

Per il controllo del dolore post-operatorio si consiglia la seguente tecnica: nel caso 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 intenso, 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, dovrebbe 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.

In studi clinici è stata somministrata un'infusione epidurale di Ropivacaina 2 mg/ml da sola o combinata con fentanyl 1-4 µg/ml per il trattamento del dolore post-operatorio fino a 72 ore. La combinazione di Ropivacaina e fentanyl ha alleviato il dolore ma ha causato effetti collaterali da oppiodi. È stata testata la combinazione di Ropivacaina e fentanyl, solo per Ropivacaina 2mg/ml

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia mediante infusione continua sia mediante iniezioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Negli studi clinici è stato indotto un blocco rispettivamente del nervo femorale con 300 mg di Ropivacaina 7,5 mg/ml e dell'interscalenico con 225 mg Ropivacaina 7,5 mg/ml, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con Ropivacaina 2 mg/ml. Infusioni o iniezioni intermittenti di 10-20 mg/h per 48 ore hanno fornito un' analgesia adeguata; tale dosaggio è stato ben tollerato.

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

Pazienti pediatrici da 0 fino ai 12 anni compiuti:
Posologia

	Conc. mg/ml	**Volume ml/kg**	**Dose mg/kg**
Blocco singolo epidurale caudale **Blocchi al di sotto T12, in bambini fino a 25 kg di peso corporeo**	**2,0**	**1**	**2**
Infusione continua epidurale **in bambini fino a 25 kg di peso corporeo**			

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Da 0 fino a 6 mesi			
Dose in bolo[a]	**2,0**	**0,5–1**	**1–2**
Infusione fino a 72 ore	**2,0**	**0,1 ml/kg/h**	**0,2 mg/kg/h**
Da 6 fino a 12 mesi			
Dose in bolo[a]	**2,0**	**0,5–1**	**1–2**
Infusione fino a 72 ore	**2,0**	**0,2 ml/kg/h**	**0,4 mg/kg/h**
Da 1 a 12 anni			
Dose in bolo[b]	**2,0**	**0,5–1**	**1–2**
Infusione fino a 72 ore	**2,0**	**0,2 ml/kg/h**	**0,4 mg/kg/h**

[a] Le dosi minori dell'intervallo sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi maggiori per i blocchi epidurali caudali o lombari.
[b] Raccomandato per blocchi epidurali lombari. È buona norma ridurre la dose in bolo in caso di analgesia epidurale toracica.

Le dosi riportate in tabella devono essere considerate come linea guida per l'uso in pediatria. Possono manifestarsi variazioni individuali. In bambini di peso elevato è spesso necessaria una riduzione graduale del dosaggio che deve essere basato sul peso ideale. Il volume per il blocco singolo caudale epidurale e il volume per le dosi in bolo epidurale non devono superare 25 ml in qualsiasi paziente. Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti relativi alle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Infanti e bambini da 1 a 12 anni di età:
Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico in lattanti e bambini, forniscono le linee guida per l'uso in bambini senza gravi malattie. Per bambini con gravi malattie si raccomandano dosi più conservative e un attento monitoraggio.
Le singole iniezioni per il blocco del nervo periferico (ad es. blocco del nervo ilio-inguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare 2,5-3,0 mg/kg.
Le infusioni continue per il blocco del nervo periferico sono raccomandate a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 ore.

L'uso della ropivacaina in bambini prematuri non è stato documentato.

Modo di somministrazione
Per evitare l'iniezione intravascolare accidentale si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Tenere sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente durante l'iniezione. Se si manifestano sintomi di tossicità, l'iniezione deve essere immediatamente interrotta.

Un'iniezione singola epidurale caudale di Ropivacaina 2 mg/ml produce un' analgesia post-operatoria adeguata sotto T12 nella maggioranza dei pazienti in caso di utilizzo di una dose di 2 mg/kg in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere aggiustato per ottenere una distribuzione differente del blocco sensorio, come raccomandato nei testi di riferimento. Sono state studiate dosi fino a 3 mg/kg di una concentrazione di Ropivacaina 3 mg/ml in bambini al di sopra dei 4 anni. Tuttavia questa concentrazione è associata ad un' incidenza molto elevata di blocco motorio.

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

Nel caso sia raccomandata l'iniezione di ropivacaina, si può usare la soluzione Ropivacaina Mylan Generics per iniezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

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

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

Anestesia intravenosa regionale.
Anestesia ostetrica paracervicale
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. Devono essere ad immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari per il monitoraggio e la rianimazione. I pazienti sottoposti a blocchi maggiori devono essere in condizioni di
Lo specialista responsabile deve prendere le necessarie precauzioni per evitare un' iniezione intravascolare e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e al trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafo 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. Molto spesso dopo un blocco del plesso brachiale e un blocco epidurale si sono verificate convulsioni. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Prestare cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Cardiovascolare
I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere tenuti sotto stretta osservazione e monitorati con un ECG in quanto possono comparire ulteriori effetti cardiaci.

Si sono verificati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso della ropivacaina per anestesia epidurale o blocco del nervo periferico, specialmente dopo una somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiache concomitanti. In alcuni casi le manovre di rianimazione sono state difficili. Nel caso dovesse verificarsi un arresto cardiaco, possono essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per aumentare le possibilità di risolvere con successo l'arresto.

Blocco della testa e del collo
Indipendentemente dall'anestetico locale impiegato, alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni della testa e del collo, possono essere associate ad una maggiore incidenza di gravi reazioni avverse.

Blocco di nervi maggiori periferici
I blocchi dei nervi maggiori periferici possono comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascolarizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o un rapido assorbimento sistemico, che può portare ad una elevata concentrazione plasmatici.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

.
Ipovolemia
I pazienti affetti da 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 debilitate

I pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età o di altri fattori debilitanti quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi disfunzioni renali, richiedono una particolare cautela, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

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

Porfiria acuta

La soluzione iniettabile di ropivacaina cloridrato è parzialmente porfirinogenica e deve essere prescritta ai pazienti affetti da porfiria acuta solo quando non è disponibile un'alternativa più sicura. Se utilizzata in pazienti a richscio bisogna seguire le opportune precauzioni segnalate dei testi di riferimento e/o dopo consulenza di specialsti della patologia.

Eccipienti con azioni ed effetto noti

Questo farmaco contiene un quantitativo massimo di 3,4 mg di sodio per ml, da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina, vedere paragrafo 4.5.

Pazienti pediatrici
I neonati necessitano di un'attenzione particolare dovuta alle vie metaboliche non ancora completamente sviluppate. Le variazioni maggiori nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate in studi clinici nei neonati indicano che può esserci un rischio aumentato della tossicità sistemica in questo gruppo, specialmente durante un'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati. Nel caso la ropivacaina sia utilizzata in questo gruppo di pazienti, è necessario un regolare monitoraggio della tossicità sistemica (ad es. attraverso segni di tossicità del SNC, ECG, SpO_2) e della neurotossicità locale (ad es. recupero prolungato), che deve essere continuato al termine dell'infusione, poiché nei neonati l'eliminazione è lenta.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2m/ml nei blocchi dei nervi periferici non è stata stabilita in infanti < 1 anno.
La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2m/ml nei blocchi di campo non è stata stabilita in bambini < 12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi tipi di antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto si possono sommare gli effetti tossici. L'uso contemporaneo di ropivacaina con anestetici generali o oppiacei può potenziare i rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati effettuati studi di interazione specifica con la ropivacaina e i farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma è necessario prestare cautela (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

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

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

4.6 Fertilità. gravidanza ed allattamento

Gravidanza
A parte la somministrazione epidurale per uso ostetrico, non esistono dati adeguati sull'uso della ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le valutazioni di studi sperimentali negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse della Ropivacaina Mylan Generics è sovrapponibile 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, ad esempio una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante l'anestesia spinale/epidurale.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse
Le frequenze indicate nella tabella al paragrafo 4.8 sono le seguenti : molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100 -<1/10), non comuni (≥1/1.000 - <1/100), rare (≥1/10.000 t- <1/1.000) e molto rare (<1/10.000).

Classificazione per ordini sistemici	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie psichiatriche	Non comuni	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Parestesia, capogiri, cefalea
	Non comuni	Sintomi di tossicità al Sistema Nervoso Centrale (Convulsioni, convulsioni da grande male, confusione della mente, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi alla vista, disartria, contrazioni muscolari, tremori)*, ipoestesia.
Patologie cardiache	Comuni	Bradicardia, tachicardia
	Rare	Arresto cardiaco, aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni	Ipotensione*
	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Sincope
Patologie respiratorie, toraciciche e mediastiniche	Non comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Nausea
	Comuni	Vomito
Patologie renali ed alle vie urinarie	Comuni	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Aumento della temperatura, rigor, dolore alla schiena
	Non comuni	Ipotermia
	Rare	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 di solito si verificano a causa di iniezione endovena accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido (vedere paragrafo 4.9).

Reazioni avverse relative alla classe

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

Blocco totale spinale

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Si può verificare un blocco totale spinale se una dose epidurale viene accidentalmente somministrata intratecalmente.

Tossicità sistemica acuta
Le reazioni di tossicità sistemica coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da elevata concentrazione sanguigna di un anestetico locale che può comparire in seguito ad (accidentale) iniezione intravascolare, sovradosaggio o assorbimento rapido eccezionale da aree altamente vascolarizzate, vedere anche paragrafo 4.4. Le reazioni a carico del sistema nervoso centrale sono simili a quelle degli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono in misura maggiore dal farmaco, sia a livello quantitativo che qualitativo.

Tossicità sul sistema nervoso centrale
La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, parestesia periorale, confusione della mente, vellichio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e contrattura muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti neurotici. Possono seguire incoscienza e crisi epilettiche grande male, che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e dell'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi più gravi può manifestarsi 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 ridistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al suo successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Tossicità sistemica cardiovascolare
La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina ha indotto una 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 farmaci come benzodiazepine o barbiturici.

Popolazione pediatrica:
è prevedibile che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi che negli adulti, eccetto che per l'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini, i sintomi precoci di tossicità da anestetici locali possono essere difficilmente rilevati non essendo questi in grado di riportarli verbalmente. Vedere anche il paragrafo 4.4

Trattamento della tossicità acuta sistemica
Vedere il paragrafo 4.9 Sovradosaggio

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sintomi

Le iniezioni accidentali degli anestetici locali causano reazioni tossiche sistemiche (pochina alcuni secondi fino a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica può 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 sistemica acuta, Tossicità sul sistema nervoso centrale e Tossicità sistemica cardiovascolare).

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) che richiedono un trattamento immediato con supporto adeguato delle vie aeree/respiratorie e la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

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

Se si verifica una depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) sii deve considerare di effettuare un appropriato trattamento mediante la somministrazione di fluidi per via endovenosa, con un vasopressore, e/o con agenti isotropi. esserne bambini le dose somministrate devono essere commisurate all'età ed al peso.

In caso di arresto cardiaco, potrebbero essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per risolvere con successo l'arresto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetico locale di tipo amidico

Codice ATC: N01B B09

La ropivacaina è un anestetico locale a lunga durata di azione di tipo amidico con effetti anestetici ed analgesici. In dosi elevate Ropivacaina Mylan Generics produce anestesia chirurgica, mentre a dosi minori induce blocco del sensorio con blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo è una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Di conseguenza si riduce la velocità di depolarizzazione ed aumenta la soglia di eccitazione, generando di conseguenza un blocco locale degli impulsi nervosi.

La caratteristica principale della ropivacaina è la lunga durata d'azione. Inizio e durata dell'efficacia dell'anestetico locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzate dalla

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

presenza di vasocostrittori (ad es. adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli relativi all'inizio e alla durata di azione della Ropivacaina Mylan Generics, vedere tabella relativa a posologia e modo di somministrazione.

Volontari sani, a cui sono state somministrate infusioni intravenose, hanno ben tollerato la ropivacaina a basse dosi, mentre alla dose massima tollerata hanno sviluppato sintomi noti a carico del SNC. L'esperienza clinica con questo farmaco dimostra un buon margine di sicurezza, se usato in modo adeguato alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

La ropivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivita delle due fasi nell'ordine di 14 minuti e 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è un fattore limitante la velocità nell'eliminazione della ropivacaina, che spiega la ragione per cui l'emivita di eliminazione apparente è più lunga dopo la somministrazione epidurale rispetto all'intravenosa. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

La ropivacaina ha una clearance plasmatica totale media nell'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 h dopo somministrazione endovena. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico intermedio di circa 0,4. È principalmente legata alla α1-glicoproteina acida (AAG) nel plasma con una frazione non legata di circa il 6%.

È stato osservato un aumento nelle concentrazioni plasmatiche totali durante un'infusione interscalenica ed epidurale continua, correlato ad un aumento post-operatorio di α1-glicoproteina acida.

Si sono verificate variazioni minori nella concentrazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, rispetto alla concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione deve dipendere dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento postoperatorio della AAG diminuirà la frazione non legata a causa dell'aumento della frazione legata alle proteine che diminuirà la clearance totale e indurrà un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come dimostrato dagli studi effettuati in pediatria e negli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane invariata come dimostrato nelle concentrazioni non legate stabili durante l'infusione postoperatoria. La concentrazione plasmatica non legata è correlata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

La ropivacaina attraversa facilmente la placenta e viene raggiunto rapidamente un equilibrio in relazione alla concentrazione non legata. Il grado di legante di proteina plasmatica nel feto è minore rispetto a quello nella madre, dà quindi origine a concentrazioni plasmatiche totali minori nel feto rispetto a quelle nella madre.

La ropivacaina viene totalmente metabolizzata, soprattutto dalla idrossilazione aromatica. In totale l'86% della dose viene escreta nelle urine dopo somministrazione intravenosa di cui solo circa l'1% è riferito al

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

farmaco invariato. Il metabolita maggiore è il 3-idrossi-ropivacaina, circa il 37% del quale viene escreto nelle urine, principalmente coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, il metabolita N-dealchilato (PPX) e il 4-idrossi-dealchilato è nell'ordine del 1- 3%. Solo la 3-idrossi-ropivacaina coniugata e non coniugata mostra concentrazioni rilevabili nel plasma.

Un quadro simile di metaboliti è stato riscontrato nei bambini di età superiore a un anno.

Non ci sono tracce di racemizzazione *in vivo* della ropivacaina.

Pediatria

La farmacocinetica della ropivacaina è stata studiata in un'analisi di farmacocinetica su una popolazione circoscritta di 192 bambini di età compresa fra 0 e 12 anni. La ropivacaina non legata e la clearance della pipecolilxilidide (PPX) e il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono sia dal peso, sia dall'età, fino al completo sviluppo della funzionalità epatica, successivamente in gran parte dal peso corporeo. Lo sviluppo della clearance della ropivacaina non legata sembra essere completo a 3 anni, quello della PPX a 1 anno e quello del volume di distribuzione della ropivacaina non legata a 2 anni. Il volume di distribuzione della PPX non legata dipende solo dal peso corporeo. Poiché la PPX ha un'emivita maggiore e una clearance minore, può accumularsi durante un' infusione epidurale.
La clearance della ropivacaina non legata(Cl_u) in lattanti di età superiore ai 6 mesi ha raggiunto dei valori nell'intervallo pari a quelli riscontrati negli adulti. I valori totali della clearance della ropivacaina (CL) elencati nella tabella riportata di seguito non sono quelli interessati dall'aumento post-operatorio nella AAG.

Stime dei parametri farmacocinetici derivati dalle analisi di farmacocinetica su una popolazione pediatrica circoscritta

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

[a] Peso corporeo mediano relativo all'età da database OMS
[b] Clearance Ropivacaina non legata

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[c] Volume di distribuzione Ropivacaina non legata
[d] Clearance totale della Ropivacaina
[e] Emivita terminale della Ropivacaina
[f] Emivita terminale della PPX

La media simulata della concentrazione plasmatica massima non legata (Cu_{max}) dopo un blocco caudale singolo tendeva ad essere più elevata nei neonati e il tempo alla Cu_{max} (t_{max}) diminuiva all'aumento dell'età. La media simulata delle concentrazioni plasmatiche non legate al termine di un' infusione epidurale continua di 72 h nelle dosi raccomandate ha mostrato anche livelli più elevati nei neonati rispetto a quelli in lattanti e bambini. Vedere anche paragrafo 4.4.

Media simulata e intervallo osservato di Cu_{max} non legata dopo un blocco caudale singolo

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

Al compimento dei 6 mesi, quando viene variata la dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance della ropivacaina non legata ha raggiunto il 34% e quella della PPX non legata il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è più elevata nei neonati ed anche nei lattanti da 1 a 6 mesi, anche se in misura minore, rispetto a bambini di età superiore, in conseguenza dello sviluppo non ancora completo della funzionalità epatica. Tuttavia, questo viene in parte compensato dalla dose minore del 50% per l'infusione continua in lattanti di età inferiore ai 6 mesi.
Simulazioni relative alla somma delle concentrazioni plasmatiche di Ropivacaina e PPX non legate, basate sui parametri di farmacocinetica e sulla loro frequenza nelle analisi effettuate sulla popolazione, indicano che per un blocco caudale singolo la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo più giovane e di un fattore di 7,4 nel gruppo di età compresa fra 1 e 10 anni in modo che il limite dell'intervallo di confidenza del 90% di previsione massima raggiunga la soglia della tossicità sistemica. Fattori relativi per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità di dosi singole e ripetute, tossicità di riproduzione, potenziale mutageno e tossicità locale, non hanno riscontrato rischi nei soggetti umani se

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

non quelli già osservati sulla base dell'azione farmacodinamica delle dosi elevate di ropivacaina (ad es. segni del SNC, incluso convulsioni e cardiotossicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (E 507)
Sodio idrossido (E 524)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.
Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina è scarsamente solubile a pH > 6,0.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

Periodo di validità dopo prima apertura
È stata dimostrata stabilità in uso chimica e fisica per 24 ore fra 2-8°C e a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile delle condizioni e dei tempi di conservazione precedenti l'impiego.

Periodo di validità delle soluzioni
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile delle condizioni e dei tempi di conservazione precedenti l'impiego, di solito non oltre le 24 ore a 2-8°C a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni controllate e asettiche.

Per le istruzioni relative alla miscela con altri farmaci, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.
Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml, soluzione per infusione:
- 100 ml sacche in polipropilene contenenti 100 ml di soluzione per infusione confezionata in contenitori blister sterili. Confezioni da 1 o 5 sacche;

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 250 ml sacche in polipropilene contenenti 200 ml di soluzione per infusione confezionata in contenitori blister sterili. Confezioni da 1 o 5 sacche;

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I prodotti a base di Ropivacaina Mylan Generics sono privi di conservanti e si intendono monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.
Il contenitore integro non deve essere risterilizzato. La confezione in blister deve essere scelta nei casi in cui si richiede una sterilità anche della superficie esterna.

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml soluzione per infusione contenuta in sacche per infusione in plastica è compatibile dal punto di vista chimico e fisico con i seguenti farmaci:

Concentrazione di Ropivacaina Mylan Generics: 1-2 mg/ml	
Additivi	**Concentrazione***
Fentanyl citrato	1,0 - 10,0 microgrammi/ml
Sufentanil citrato	0,4 – 4,0 microgrammi/ml
Morfina solfato	20,0 - 100,0 microgrammi/ml
Clonidina cloridrato	5,0 - 50,0 microgrammi/ml

* Gli intervalli di concentrazione riportati in tabella sono maggiori rispetto a quelli utilizzati nella pratica clinica. Infusioni epidurali di ropivacaina/sufentanil citrato, ropivacaina/morfina solfato e ropivacaina/clonidina cloridrato non sono stati valutati in studi clinici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

"2 Mg/Ml Soluzione Per Infusione" 1 Sacca Pp Da 100 Ml AIC n. 039157197/M
"2 Mg/Ml Soluzione Per Infusione" 5 Sacche Pp Da 100 Ml AIC n. 039157209/M
"2 Mg/Ml Soluzione Per Infusione" 1 Sacca Pp Da 200 Ml AIC n. 039157211/M
"2 Mg/Ml Soluzione Per Infusione" 5 Sacche Pp Da 200 Ml AIC n. 039157223/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml soluzione per iniezione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml:
1 ml di soluzione per iniezione contiene 1,77 mg di ropivacaina base corrispondente a 2 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 10 ml contiene 20 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 20 ml contiene 40 mg di ropivacaina cloridrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione.

Soluzione chiara, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e una osmolarità fra 267-310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml è indicata per il trattamento del dolore acuto.

In adulti e bambini sopra i 12 anni di età per:

- Infusione epidurale continua o somministrazione a boli intermittenti per dolore post-operatorio o durante il parto
- Blocchi del campo chirurgico

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Blocco continuo del nervo periferico tramite infusione continua o iniezioni a boli intermittenti per il trattamento ad esempio di dolore post-operatorio.

I**n infanti a partire da 1 anno e bambini fino a 12 anni compiuti per:**
- Blocco singolo e continuo del nervo periferico.

In neonati, infanti e bambini fino a 12 anni compiuti per:
(pre e post-operatorio)
- Blocco epidurale caudale.
- Infusione epidurale continua.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Ropivacaina Mylan Generics deve essere usata esclusivamente da medici esperti in anestesia regionale, o sotto la loro supervisione.

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età
Posologia
La tabella seguente è una guida per il dosaggio dei blocchi più comuni. La dose da utilizzare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Conc. mg/ml	**Volume ml**	**Dose mg**	**Inizio minuti**	**Durata ore**
Somministrazione epidurale lombare					
Boli	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (sopra-sotto) (ad es. trattamento del dolore da parto)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 minuti)	20-30		
Infusione continua ad es. dolore da parto	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
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
Blocco del campo chirurgico					
(ad es. blocchi dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blocco del nervo periferico (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o intermittente Iniezioni (ad es. gestione del dolore postoperatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

n/a = non pertinente

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrazione perineurale ed epidurale per iniezione o infusione.

Per evitare la somministrazione intravascolare accidentale si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine® 2% con adrenalina (epinefrina) 1:200.000) L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta da segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere effettuata prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o a dosi frazionate, alla velocità di 25-50 mg/minuto, tenendo sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione epidurale continua sia con somministrazione in boli successivi, 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 elevate fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

Per il controllo del dolore post-operatorio si consiglia la seguente tecnica: nel caso 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 intenso, 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, dovrebbe 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.

In studi clinici è stata somministrata un'infusione epidurale di ropivacaina 2 mg/ml da sola o combinata con fentanyl 1-4 µg/ml per il trattamento del dolore post-operatorio fino a 72 ore. La combinazione di Ropivacaina e fentanyl ha alleviato il dolore ma ha causato effetti collaterali da oppiodi. È stata testata la combinazione di Ropivacaina e fentanyl solo per Ropivacaina 2mg/ml

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia mediante infusione continua sia mediante iniezioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Negli studi clinici è stato indotto un blocco rispettivamente del nervo femorale con 300 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml e dell'interscalenico con 225 mg ropivacaina 7,5 mg/ml, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina 2 mg/ml. Infusioni o iniezioni intermittenti di 10-20 mg/h per 48 ore hanno fornito un'analgesia adeguata; tale dosaggio è stato ben tollerato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Pazienti pediatrici dai 0 fino ai 12 anni compiuti:
Posologia

	Conc. mg/ml	**Volume ml/kg**	**Dose mg/kg**
Blocco singolo epidurale caudale Blocchi al di sotto T12, in bambini fino a 25 kg di peso corporeo	2,0	1	2
Infusione continua epidurale in bambini fino a 25 kg di peso corporeo			
Da 0 fino a 6 mesi Dose in bolo[a] Infusione fino a 72 ore	 2,0 2,0	 0,5–1 0,1 ml/kg/h	 1–2 0,2 mg/kg/h
Da 6 fino a 12 mesi Dose in bolo[a] Infusione fino a 72 ore	 2,0 2,0	 0,5–1 0,2 ml/kg/h	 1–2 0,4 mg/kg/h
Da 1 a 12 anni Dose in bolo[b] Infusione fino a 72 ore	 2,0 2,0	 0,5–1 0,2 ml/kg/h	 1–2 0,4 mg/kg/h

[a] Le dosi minori dell'intervallo sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi maggiori per i blocchi epidurali caudali o lombari.
[b] Raccomandato per blocchi epidurali lombari. È buona norma ridurre la dose in bolo in caso di analgesia epidurale toracica.

Le dosi riportate in tabella devono essere considerate come linea guida per l'uso in pediatria. Possono manifestarsi variazioni individuali. In bambini di peso elevato è spesso necessaria una riduzione graduale del dosaggio che deve essere basato sul peso ideale. Il volume per il blocco singolo caudale epidurale e il volume per le dosi in bolo epidurale non devono superare 25 ml in qualsiasi paziente. Testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti relativi alle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

Infanti e bambini da 1 a 12 anni di età
Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico in lattanti e bambini, forniscono le linee guida per l'uso in bambini senza gravi malattie. Per bambini con gravi malattie si raccomandano dosi più conservative e un attento monitoraggio.
Le singole iniezioni per il blocco del nervo periferico (ad es. blocco del nervo ilio-inguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare 2,5-3,0 mg/kg.
Le infusioni continue per il blocco del nervo periferico sono raccomandate a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 ore.

L'uso della ropivacaina in bambini prematuri non è stato documentato.

Modo di somministrazione
Per evitare l'iniezione intravascolare accidentale si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Tenere sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente durante l'iniezione. Se si manifestano sintomi di tossicità, l'iniezione deve essere immediatamente interrotta.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Un'iniezione singola epidurale caudale di ropivacaina 2 mg/ml produce una analgesia post-operatoria adeguata sotto T12 nella maggioranza dei pazienti in caso di utilizzo di dose di 2 mg/kg in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere aggiustato per ottenere una distribuzione differente del blocco sensorio, come raccomandato nei testi di riferimento. Sono state studiate dosi fino a 3 mg/kg di una concentrazione di ropivacaina 3 mg/ml in bambini al di sopra dei 4 anni..Tuttavia questa concentrazione è associata con una incidenza molto elevata di blocco motorio.

Si raccomanda il frazionamento della dose di anestetico locale calcolata, qualsiasi sia il modo di somministrazione.
Nel caso sia raccomandata l'infusione di ropivacaina, si può usare la soluzione Ropivacaina Mylan Generics per infusione.

4.3 Controindicazioni

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

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

Anestesia intravenosa regionale.
Anestesia ostetrica paracervicale.
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. Devono essere ad immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari per il monitoraggio e la rianimazione. I pazienti sottoposti a blocchi maggiori devono essere in condizioni di salute ottimali ed avere inserito, prima della procedura di blocco, un catetere endovenoso.

Lo specialista responsabile deve prendere le necessarie precauzioni per evitare un' iniezione intravascolare e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e al trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafo 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. Molto spesso dopo un blocco del plesso brachiale e un blocco epidurale si sono verificate convulsioni. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Prestare cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Cardiovascolare
I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere tenuti sotto stretta osservazione e monitorati con un ECG in quanto possono comparire ulteriori effetti cardiaci.

Si sono verificati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso della ropivacaina per anestesia epidurale o blocco del nervo periferico, specialmente dopo una somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiache concomitanti. In alcuni casi le manovre di rianimazione sono state difficili. Nel caso dovesse verificarsi un arresto cardiaco, possono essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per aumentare le possibilità di risolvere con successo l'arresto.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Blocco della testa e del collo
Indipendentemente dall'anestetico locale impiegato, alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni della testa e del collo, possono essere associate ad una maggiore incidenza di gravi reazioni avverse.

Blocco di nervi maggiori periferici
I blocchi dei nervi maggiori periferici possono comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascolarizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o un rapido assorbimento sistemico, che può portare ad una elevata concentrazione plasmatica.

Ipersensibilità
Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo amidico.
.
Ipovolemia
I pazienti affetti da 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 debilitate

I pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età o di altri fattori debilitanti quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi disfunzioni renali, richiedono una particolare cautela, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

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

Porfiria acuta

La soluzione iniettabile di ropivacaina cloridrato è parzialmente porfirinogenica e deve essere prescritta ai pazienti affetti da porfiria acuta solo quando non è disponibile un'alternativa più sicura. Se utilizzata in pazienti a richscio bisogna seguire le opportune precauzioni segnalate dei testi di riferimento e/o dopo consulenza di specialsti della patologia.

Eccipienti con azioni ed effetto noti
Questo farmaco contiene un quantitativo massimo di 3,4 mg di sodio per ml, da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

Somministrazione prolungata

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina, vedere paragrafo 4.5.

Pazienti pediatrici
I neonati necessitano di un'attenzione particolare dovuta alle vie metaboliche non ancora completamente sviluppate. Le variazioni maggiori nelle concentrazioni plasmatiche di Ropivacaina osservate in studi clinici nei neonati indicano che può esserci un rischio aumentato della tossicità sistemica in questo gruppo, specialmente durante un'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati. Nel caso la ropivacaina sia utilizzata in questo gruppo di pazienti, è necessario un regolare monitoraggio della tossicità sistemica (ad es. attraverso segni di tossicità del SNC, ECG, SpO_2) e della neurotossicità locale (ad es. recupero prolungato), che deve essere continuato al termine dell'infusione, poiché nei neonati l'eliminazione è lenta.

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2m/ml nei blocchi dei nervi periferici non è stata stabilita in infanti < 1 anno.
La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2m/ml nei blocchi di campo non è stata stabilita in bambini < 12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi tipi di antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto si possono sommare gli effetti tossici. L'uso contemporaneo di ropivacaina con anestetici generali o oppiacei può potenziare i rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati effettuati studi di interazione specifica con la ropivacaina e i farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma è necessario prestare cautela (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
A parte la somministrazione epidurale per uso ostetrico, non esistono dati adeguati sull'uso della ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le valutazioni di studi sperimentali negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3 - Dati preclinici di sicurezza).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Generali
Il profilo delle reazioni avverse della Ropivacaina Mylan Generics è sovrapponibile 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, ad esempio una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante l'anestesia spinale/epidurale.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse
Le frequenze indicate nella tabella al paragrafo 4.8 sono le seguenti: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100 -<1/10), non comuni (≥1/1.000 - <1/100), rare (≥1/10.000 t- <1/1.000) e molto rare (<1/10.000).

Classificazione per ordini sistemici	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie psichiatriche	Non comuni	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Parestesia, capogiri, cefalea
	Non comuni	Sintomi di tossicità al Sistema Nervoso Centrale (Convulsioni, convulsioni da grande male, confusione della mente, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi alla vista, disartria, contrazioni muscolari, tremori)*, ipoestesia.
Patologie cardiache	Comuni	Bradicardia, tachicardia
	Rare	Arresto cardiaco, aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni	Ipotensione*
	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Sincope
Patologie respiratorie, toraciciche e mediastiniche	Non comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Nausea
	Comuni	Vomito
Patologie renali ed alle vie urinarie	Comuni	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Aumento della temperatura, rigor, dolore alla schiena
	Non comuni	Ipotermia
	Rare	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 di solito si verificano a causa di iniezione endovena accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere paragrafo 4.9.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni avverse relative alla classe

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

Blocco totale spinale
Si può verificare un blocco totale spinale se una dose epidurale viene accidentalmente somministrata intratecalmente.

Tossicità sistemica acuta
Le reazioni di tossicità sistemica coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da elevata concentrazione sanguigna di un anestetico locale che può comparire in seguito ad (accidentale) iniezione intravascolare, sovradosaggio o assorbimento rapido eccezionale da aree altamente vascolarizzate, vedere anche paragrafo 4.4. Le reazioni a carico del sistema nervoso centrale sono simili a quelle degli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono in misura maggiore dal farmaco, sia a livello quantitativo che qualitativo.

Tossicità sul sistema nervoso centrale
La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, parestesia periorale, confusione della mente, vellichio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e contrattura muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti neurotici. Possono seguire incoscienza e crisi epilettiche grande male, che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e dell'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi più gravi può manifestarsi 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 ridistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al suo successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Tossicità sistemica cardiovascolare
La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina ha indotto una 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 farmaci come benzodiazepine o barbiturici.

Popolazione pediatrica:
è prevedibile che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi che negli adulti, eccetto che per l'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini, i sintomi precoci di tossicità da anestetici locali possono essere difficilmente rilevati non essendo questi in grado di riportarli verbalmente. Vedere anche il paragrafo 4.4

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Trattamento della tossicità acuta sistemica
Vedere il paragrafo 4.9 Sovradosaggio

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le iniezioni accidentali degli anestetici locali causano reazioni tossiche sistemiche (pochina alcuni secondi fino a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica può 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 sistemica acuta, Tossicità sul sistema nervoso centrale e Tossicità sistemica cardiovascolare).

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) che richiedono un trattamento immediato con supporto adeguato delle vie aeree/respiratorie e la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

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

Se si verifica una depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) sii deve considerare di effettuare un appropriato trattamento mediante la somministrazione di fluidi per via endovenosa, con un vasopressore, e/o con agenti isotropi. esserne bambini le dose somministrate devono essere commisurate all'età ed al peso.

In caso di arresto cardiaco, potrebbero essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per risolvere con successo l'arresto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetico locale di tipo amidico

Codice ATC: N01B B09

La ropivacaina è un anestetico locale a lunga durata di azione di tipo amidico con effetti anestetici ed analgesici. In dosi elevate Ropivacaina Mylan Generics produce anestesia chirurgica, mentre a dosi minori induce blocco del sensorio con blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo è una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Di conseguenza si riduce la velocità di depolarizzazione ed aumenta la soglia di eccitazione, generando di conseguenza un blocco locale degli impulsi nervosi.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La caratteristica principale della ropivacaina è la lunga durata d'azione. Inizio e durata dell'efficacia dell'anestetico locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzate dalla presenza di vasocostrittori (ad es. adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli relativi all'inizio e alla durata di azione della Ropivacaina Mylan Generics, vedere tabella relativa a posologia e modo di somministrazione.

Volontari sani, a cui sono state somministrate infusioni intravenose, hanno ben tollerato la ropivacaina a basse dosi, mentre alla dose massima tollerata hanno sviluppato sintomi noti a carico del SNC. L'esperienza clinica con questo farmaco dimostra un buon margine di sicurezza, se usato in modo adeguato nelle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

La ropivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivita delle due fasi nell'ordine di 14 minuti e 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è un fattore limitante la velocità nell'eliminazione della ropivacaina, che spiega la ragione per cui l'emivita di eliminazione apparente è più lunga dopo la somministrazione epidurale rispetto all'intravenosa. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

La ropivacaina ha una clearance plasmatica totale media nell'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 h dopo somministrazione endovena. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico intermedio di circa 0,4. È principalmente legata alla α1-glicoproteina acida (AAG) nel plasma con una frazione non legata di circa il 6%.

È stato osservato un aumento nelle concentrazioni plasmatiche totali durante un'infusione interscalenica ed epidurale continua, correlato ad un aumento post-operatorio di α1-glicoproteina acida.

Si sono verificate variazioni minori nella concentrazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, rispetto alla concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione deve dipendere dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento postoperatorio della AAG diminuirà la frazione non legata a causa dell'aumento della frazione legata alle proteine che diminuirà la clearance totale e indurrà un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come dimostrato dagli studi effettuati in pediatria e negli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane invariata come dimostrato nelle concentrazioni non legate stabili durante l'infusione postoperatoria. La concentrazione plasmatica non legata è correlata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

La ropivacaina attraversa facilmente la placenta e viene raggiunto rapidamente un equilibrio in relazione alla concentrazione non legata. Il grado di legante di proteina plasmatica nel feto è minore rispetto a quello nella madre, dà quindi origine a concentrazioni plasmatiche totali minori nel feto rispetto a quelle nella madre.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La ropivacaina viene totalmente metabolizzata , soprattutto dalla idrossilazione aromatica. In totale l'86% della dose viene escreta nelle urine dopo somministrazione intravenosa di cui solo circa l'1% è riferito al farmaco invariato. Il metabolita maggiore è il 3-idrossi-ropivacaina, circa il 37% del quale viene escreto nelle urine, principalmente coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, il metabolita N-dealchilato (PPX) e il 4-idrossi-dealchilato è nell'ordine del 1- 3%. Solo la 3-idrossi-ropivacaina coniugata e non coniugata mostra concentrazioni rilevabili nel plasma.

Un quadro simile di metaboliti è stato riscontrato nei bambini di età superiore a un anno.

Non ci sono tracce di racemizzazione *in vivo* della ropivacaina.

Pediatria

La farmacocinetica della ropivacaina è stata studiata in un'analisi di farmacocinetica su una popolazione circoscritta di 192 bambini di età compresa fra 0 e 12 anni. La ropivacaina non legata e la clearance della pipecolilxilidide (PPX) e il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono sia dal peso, sia dall'età, fino al completo sviluppo della funzionalità epatica, successivamente in gran parte dal peso corporeo. Lo sviluppo della clearance della ropivacaina non legata sembra essere completo a 3 anni, quello della PPX a 1 anno e quello del volume di distribuzione della ropivacaina non legata a 2 anni. Il volume di distribuzione della PPX non legata dipende solo dal peso corporeo. Poiché la PPX ha un'emivita maggiore e una clearance minore, può accumularsi durante un' infusione epidurale.
La clearance della ropivacaina non legata(Cl_u) in lattanti di età superiore ai 6 mesi ha raggiunto dei valori nell'intervallo pari a quelli riscontrati negli adulti. I valori totali della clearance della ropivacaina (CL) elencati nella tabella riportata di seguito non sono quelli interessati dall'aumento post-operatorio nella AAG.

Stime dei parametri farmacocinetici derivati dalle analisi di farmacocinetica su una popolazione pediatrica circoscritta

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

[a] Peso corporeo mediano relativo all'età da database OMS
[b] Clearance ropivacaina non legata
[c] Volume di distribuzione ropivacaina non legata
[d] Clearance totale della ropivacaina
[e] Emivita terminale della ropivacaina
[f] Emivita terminale della PPX

La media simulata della concentrazione plasmatica massima non legata (Cu_{max}) dopo un blocco caudale singolo tendeva ad essere più elevata nei neonati e il tempo alla Cu_{max} (t_{max}) diminuiva all'aumento dell'età. La media simulata delle concentrazioni plasmatiche non legate al termine di un'infusione epidurale continua di 72 h nelle dosi raccomandate ha mostrato anche livelli più elevati nei neonati rispetto a quelli in lattanti e bambini. Vedere anche paragrafo 4.4.

Media simulata e intervallo osservato di Cu_{max} non legata dopo un blocco caudale singolo

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

Al compimento dei 6 mesi, quando viene variata la dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance della ropivacaina non legata ha raggiunto il 34% e quella della PPX non legata il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è più elevata nei neonati ed anche nei lattanti da 1 a 6 mesi, anche se in misura minore, rispetto a bambini di età superiore, in conseguenza dello sviluppo non ancora completo della funzionalità epatica. Tuttavia, questo viene in parte compensato dalla dose minore del 50% per l'infusione continua in lattanti di età inferiore ai 6 mesi.
Simulazioni relative alla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina e PPX non legate, basate sui parametri di farmacocinetica e sulla loro frequenza nelle analisi effettuate sulla popolazione, indicano che per un blocco caudale singolo la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo più giovane e di un fattore di 7,4 nel gruppo di età compresa fra 1 e 10 anni in modo che il limite dell'intervallo di confidenza del 90% di previsione massima raggiunga la soglia della tossicità sistemica. Fattori relativi per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità di dosi singole e ripetute, tossicità di riproduzione, potenziale mutageno e tossicità locale, non hanno riscontrato rischi nei soggetti umani se non quelli già osservati sulla base dell'azione farmacodinamica delle dosi elevate di ropivacaina (ad es. segni del SNC, incluso convulsioni e cardiotossicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (E 507)
Sodio idrossido (E 524)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.
Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina è scarsamente solubile a pH > 6,0.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

Periodo di validità dopo prima apertura
È stata dimostrata stabilità in uso chimica e fisica per 24 ore fra 2-8°C e a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile delle condizioni e dei tempi di conservazione precedenti l'impiego.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.
Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ropivacaina Mylan Generics 2 mg/ml, soluzione per iniezione:
- fiale in polipropilene trasparente da 10 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale
- fiale in polipropilene trasparente da 20 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I prodotti a base di Ropivacaina Mylan Generics sono privi di conservanti e si intendono monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.
Il contenitore integro non deve essere risterilizzato. La confezione in blister deve essere scelta nei casi in cui si richiede una sterilità anche della superficie esterna.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157019/M
"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157021/M
"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157033/M
"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157045/M
"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157058/M
"2 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157060/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Gennaio 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Mylan Generics 7,5 mg/ml soluzione per iniezione
Ropivacaina Mylan Generics 10 mg/ml soluzione per iniezione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropivacaina Mylan Generics 7,5 mg/ml:
1 ml di soluzione per iniezione contiene 6,62 mg di ropivacaina base corrispondente a 7,5 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 10 ml contiene 75 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 20 ml contiene 150 mg di ropivacaina cloridrato.

Ropivacaina Mylan Generics 10 mg/ml:
1 ml di soluzione per iniezione contiene 8,83 mg di ropivacaina base corrispondente a 10 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 10 ml contiene 100 mg di ropivacaina cloridrato.
Ogni fiala da 20 ml contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione.

Soluzione chiara, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e una osmolarità fra 267-310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Mylan Generics 7,5 mg/ml e 10 mg/ml è indicata negli adulti e nei bambini sopra i 12 anni di età per:

Anestesia chirurgica:
- Blocchi epidurali per interventi chirurgici, incluso parto cesareo
- Blocchi dei nervi maggiori
- Blocchi del campo chirurgico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Mylan Generics deve essere usata esclusivamente da medici esperti in anestesia regionale, o sotto la loro supervisione.

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età
Posologia
La tabella seguente è una guida per il dosaggio dei blocchi più comuni. La dose da utilizzare dovrebbe essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Conc. mg/ml	**Volume ml**	**Dose mg**	**Inizio minuti**	**Durata ore**
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 stabilire il blocco per il trattamento del dolore post-operatorio	7,5	5-15 (secondo il livello di iniezione)	38-113	10-20	n/a[2)]
Blocco del nervo maggiore*					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300[3)]	10-25	6-10
Blocco del campo chirurgico (ad es. blocchi dei nervi minori e infiltrazione)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le dosi riportate in tabella sono quelle ritenute idonee per produrre un adeguato blocco e debbono essere considerate come linee 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 della dose mediamente necessaria. Testi di riferimento dovrebbero 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 minori. 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 altre due dosi fino ad un massimo di 50 mg.

2) n/a = non applicabile.

3) La dose per un blocco di nervo maggiore deve essere aggiustata a seconda del sito di somministrazione e dello stato clinico del paziente. I blocchi del plesso brachiale sopraclavicolare e interscalenico possono causare, con frequenza maggiore, reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4).

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

Modo di somministrazione
Somministrazione perineurale ed epidurale per iniezione o infusione.

Per evitare la somministrazione intravascolare accidentale si raccomanda un'accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine® 2% con adrenalina (epinefrina) 1:200.000) L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta da segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere effettuata prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o a dosi frazionate, alla velocità di 25-50 mg/minuto, tenendo sotto stretta osservazione i parametri vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione epidurale continua sia con somministrazione in boli successivi, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 elevate fino a 800 mg/die con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

Per il controllo del dolore post-operatorio si consiglia la seguente tecnica: nel caso 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 intenso, 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, dovrebbe 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.

In studi clinici è stata somministrata un'infusione epidurale di ropivacaina 2 mg/ml da sola o combinata con fentanyl 1-4 µg/ml per il trattamento del dolore post-operatorio fino a 72 ore. La combinazione di Ropivacaina e fentanyl ha alleviato il dolore ma ha causato effetti collaterali da oppiodi. È stata testata la combinazione di Ropivacaina e fentanyl solo per Ropivacaina 2mg/ml

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia mediante infusione continua sia mediante iniezioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neuronale a livello locale. Negli studi clinici è stato indotto un blocco rispettivamente del nervo femorale con 300 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml e dell'interscalenico con 225 mg ropivacaina 7,5 mg/ml, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina 2 mg/ml. Infusioni o iniezioni intermittenti di 10-20 mg/h per 48 ore hanno fornito un'analgesia adeguata; tale dosaggio è stato ben tollerato.

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

Popolazione pediatrica fino ai 12 anni compiuti:

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

4.3 Controindicazioni

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

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

Anestesia intravenosa regionale.
Anestesia ostetrica paracervicale.
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. Devono essere ad immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari per il

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

monitoraggio e la rianimazione. I pazienti sottoposti a blocchi maggiori devono essere in condizioni di salute ottimali ed avere inserito, prima della procedura di blocco, un catetere endovenoso.

Lo specialista responsabile deve prendere le necessarie precauzioni per evitare un' iniezione intravascolare e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente alla diagnosi e al trattamento degli effetti indesiderati, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafo 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. Molto spesso dopo un blocco del plesso brachiale e un blocco epidurale si sono verificate convulsioni. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Prestare cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

Cardiovascolare
I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere tenuti sotto stretta osservazione e monitorati con un ECG in quanto possono comparire ulteriori effetti cardiaci.

Si sono verificati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso della ropivacaina per anestesia epidurale o blocco del nervo periferico, specialmente dopo una somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiache concomitanti. In alcuni casi le manovre di rianimazione sono state difficili. Nel caso dovesse verificarsi un arresto cardiaco, possono essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per aumentare le possibilità di risolvere con successo l'arresto.

Blocco della testa e del collo
Indipendentemente dall'anestetico locale impiegato, alcune procedure di anestesia locale, come le iniezioni della testa e del collo, possono essere associate ad una maggiore incidenza di gravi reazioni avverse.

Blocco di nervi maggiori periferici
I blocchi dei nervi maggiori periferici possono comportare la somministrazione di un volume maggiore di anestetico locale in un'area altamente vascolarizzata, spesso in prossimità di grandi vasi sanguigni, dove esiste un aumentato rischio di iniezione intravascolare e/o un rapido assorbimento sistemico, che può portare ad una elevata concentrazione plasmatica.

Ipersensibilità
Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo amidico.
.
Ipovolemia
I pazienti affetti da 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 debilitate

I pazienti in condizioni generali precarie, a causa dell'età o di altri fattori debilitanti quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi disfunzioni renali, richiedono una particolare cautela, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Porfiria acuta

La soluzione iniettabile di ropivacaina cloridrato è parzialmente porfirinogenica e deve essere prescritta ai pazienti affetti da porfiria acuta solo quando non è disponibile un'alternativa più sicura. Se utilizzata in pazienti a richscio bisogna seguire le opportune precauzioni segnalate dei testi di riferimento e/o dopo consulenza di specialsti della patologia.

Eccipienti con azioni ed effetto noti
Questo farmaco contiene un quantitativo massimo di 3,4 mg di sodio per ml, da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

Somministrazione prolungata

Una somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori di CYP1A2, quali fluvoxamina ed enoxacina, vedere paragrafo 4.5.

Pazienti pediatrici
La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 7,5 mg/ml e 10 mg/ml in bambini fino a 12 anni compresi, non sono state stabilite.
I neonati possono necessitare di un'attenzione particolare dovuta alle vie metaboliche non ancora completamente sviluppate. Le variazioni maggiori nelle concentrazioni plasmatiche di Ropivacaina osservate in studi clinici nei neonati indicano che può esserci un rischio aumentato della tossicità sistemica in questo gruppo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi tipi di antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, in quanto si possono sommare gli effetti tossici. L'uso contemporaneo di ropivacaina con anestetici generali o oppiacei può potenziare i rispettivi effetti (indesiderati). Non sono stati effettuati studi di interazione specifica con la ropivacaina e i farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma è necessario prestare cautela (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
A parte la somministrazione epidurale per uso ostetrico, non esistono dati adeguati sull'uso della ropivacaina nelle donne in gravidanza. Le valutazioni di studi sperimentali negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3 - Dati preclinici di sicurezza).

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Generali
Il profilo delle reazioni avverse della Ropivacaina Mylan Generics è sovrapponibile 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, ad esempio una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante l'anestesia spinale/epidurale.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse
Le frequenze indicate nella tabella al paragrafo 4.8 sono le seguenti: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100 -<1/10), non comuni (≥1/1.000 - <1/100), rare (≥1/10.000 t- <1/1.000) e molto rare (<1/10.000).

Classificazione per ordini sistemici	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie psichiatriche	Non comuni	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Parestesia, capogiri, cefalea
	Non comuni	Sintomi di tossicità al Sistema Nervoso Centrale (Convulsioni, convulsioni da grande male, confusione della mente, parestesia periorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi alla vista, disartria, contrazioni muscolari, tremori)*, ipoestesia.
Patologie cardiache	Comuni	Bradicardia, tachicardia
	Rare	Arresto cardiaco, aritmie cardiache
Patologie vascolari	Molto comuni	Ipotensione*
	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Sincope
Patologie respiratorie, toraciciche e mediastiniche	Non comuni	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto comuni	Nausea

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Comuni	Vomito
Patologie renali ed alle vie urinarie	Comuni	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Aumento della temperatura, rigor, dolore alla schiena
	Non comuni	Ipotermia
	Rare	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 di solito si verificano a causa di iniezione endovena accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere paragrafo 4.9.

Reazioni avverse relative alla classe

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

Blocco totale spinale
Si può verificare un blocco totale spinale se una dose epidurale viene accidentalmente somministrata intratecalmente.

Tossicità sistemica acuta
Le reazioni di tossicità sistemica coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da elevata concentrazione sanguigna di un anestetico locale che può comparire in seguito ad (accidentale) iniezione intravascolare, sovradosaggio o assorbimento rapido eccezionale da aree altamente vascolarizzate, vedere anche paragrafo 4.4. Le reazioni a carico del sistema nervoso centrale sono simili a quelle degli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache dipendono in misura maggiore dal farmaco, sia a livello quantitativo che qualitativo.

Tossicità sul sistema nervoso centrale
La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, parestesia periorale, confusione della mente, vellichio e parestesia. Gli effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e contrattura muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti neurotici. Possono seguire incoscienza e crisi epilettiche grande male, che possono durare da pochi secondi ad alcuni minuti. Durante le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare e dell'interferenza con la respirazione, possono rapidamente insorgere ipossia e ipercapnia. Nei casi più gravi può manifestarsi 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 ridistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al suo successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Tossicità sistemica cardiovascolare
La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina ha indotto una 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 farmaci come benzodiazepine o barbiturici.

Popolazione pediatrica:
è prevedibile che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi che negli adulti, eccetto che per l'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (< 1 su 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 su 10).

Nei bambini, i sintomi precoci di tossicità da anestetici locali possono essere difficilmente rilevati non essendo questi in grado di riportarli verbalmente. Vedere anche il paragrafo 4.4

Trattamento della tossicità acuta sistemica
Vedere il paragrafo 4.9 Sovradosaggio

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le iniezioni accidentali degli anestetici locali causano reazioni tossiche sistemiche (pochina alcuni secondi fino a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica può 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 sistemica acuta, Tossicità sul sistema nervoso centrale e Tossicità sistemica cardiovascolare).

Trattamento

La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta e sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) che richiedono un trattamento immediato con supporto adeguato delle vie aeree/respiratorie e la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

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

Se si verifica una depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) sii deve considerare di effettuare un appropriato trattamento mediante la somministrazione di fluidi per via endovenosa, con un vasopressore, e/o con agenti isotropi. esserne bambini le dose somministrate devono essere commisurate all'età ed al peso.

In caso di arresto cardiaco, potrebbero essere necessarie procedure di rianimazione prolungate per risolvere con successo l'arresto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetico locale di tipo amidico

Codice ATC: N01B B09

La ropivacaina è un anestetico locale a lunga durata di azione di tipo amidico con effetti anestetici ed analgesici. In dosi elevate Ropivacaina Mylan Generics produce anestesia chirurgica, mentre a dosi minori induce blocco del sensorio con blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo è una riduzione reversibile della permeabilità della membrana delle fibre nervose agli ioni di sodio. Di conseguenza si riduce la velocità di depolarizzazione ed aumenta la soglia di eccitazione, generando di conseguenza un blocco locale degli impulsi nervosi.

La caratteristica principale della ropivacaina è la lunga durata d'azione. Inizio e durata dell'efficacia dell'anestetico locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzate dalla presenza di vasocostrittori (ad es. adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli relativi all'inizio e alla durata di azione della Ropivacaina Mylan Generics, vedere tabella relativa a posologia e modo di somministrazione.

Volontari sani, a cui sono state somministrate infusioni intravenose, hanno ben tollerato la ropivacaina a basse dosi, mentre alla dose massima tollerata hanno sviluppato sintomi noti a carico del SNC. L'esperienza clinica con questo farmaco dimostra un buon margine di sicurezza, se usato in modo adeguato nelle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

La ropivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivita delle due fasi nell'ordine di 14 minuti e 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è un fattore limitante la velocità nell'eliminazione della ropivacaina, che spiega la ragione per cui l'emivita di eliminazione apparente è più lunga dopo la somministrazione epidurale rispetto all'intravenosa. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

La ropivacaina ha una clearance plasmatica totale media nell'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 h dopo somministrazione endovena. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico intermedio di circa 0,4. È principalmente legata alla α1-glicoproteina acida (AAG) nel plasma con una frazione non legata di circa il 6%.

È stato osservato un aumento nelle concentrazioni plasmatiche totali durante un'infusione interscalenica ed epidurale continua, correlato ad un aumento post-operatorio di α1-glicoproteina acida.

Si sono verificate variazioni minori nella concentrazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, rispetto alla concentrazione plasmatica totale.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatico da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione deve dipendere dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento postoperatorio della AAG diminuirà la frazione non legata a causa dell'aumento della frazione legata alle proteine che diminuirà la clearance totale e indurrà un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come dimostrato dagli studi effettuati in pediatria e negli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane invariata come dimostrato nelle concentrazioni non legate stabili durante l'infusione postoperatoria. La concentrazione plasmatica non legata è correlata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

La ropivacaina attraversa facilmente la placenta e viene raggiunto rapidamente un equilibrio in relazione alla concentrazione non legata. Il grado di legante di proteina plasmatica nel feto è minore rispetto a quello nella madre, dà quindi origine a concentrazioni plasmatiche totali minori nel feto rispetto a quelle nella madre.

La ropivacaina viene totalmente metabolizzata , soprattutto dalla idrossilazione aromatica. In totale l'86% della dose viene escreta nelle urine dopo somministrazione intravenosa di cui solo circa l'1% è riferito al farmaco invariato. Il metabolita maggiore è il 3-idrossi-ropivacaina, circa il 37% del quale viene escreto nelle urine, principalmente coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, il metabolita N-dealchilato (PPX) e il 4-idrossi-dealchilato è nell'ordine del 1- 3%. Solo la 3-idrossi-ropivacaina coniugata e non coniugata mostra concentrazioni rilevabili nel plasma.

Un quadro simile di metaboliti è stato riscontrato nei bambini di età superiore a un anno.

Non ci sono tracce di racemizzazione *in vivo* della ropivacaina.

Pediatria

La farmacocinetica della ropivacaina è stata studiata in un'analisi di farmacocinetica su una popolazione circoscritta di 192 bambini di età compresa fra 0 e 12 anni. La ropivacaina non legata e la clearance della pipecolilxilidide (PPX) e il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono sia dal peso, sia dall'età, fino al completo sviluppo della funzionalità epatica, successivamente in gran parte dal peso corporeo. Lo sviluppo della clearance della ropivacaina non legata sembra essere completo a 3 anni, quello della PPX a 1 anno e quello del volume di distribuzione della ropivacaina non legata a 2 anni. Il volume di distribuzione della PPX non legata dipende solo dal peso corporeo. Poiché la PPX ha un'emivita maggiore e una clearance minore, può accumularsi durante un' infusione epidurale.
La clearance della ropivacaina non legata(Cl_u) in lattanti di età superiore ai 6 mesi ha raggiunto dei valori nell'intervallo pari a quelli riscontrati negli adulti. I valori totali della clearance della ropivacaina (CL) elencati nella tabella riportata di seguito non sono quelli interessati dall'aumento post-operatorio nella AAG.

Stime dei parametri farmacocinetici derivati dalle analisi di farmacocinetica su una popolazione pediatrica circoscritta

Età	PC[a]	Clu[b]	Vu[c]	**CL[d]**	**$t_{1/2}$[e]**	**$t_{1/2ppx}$[f]**
Gruppo	kg	(L/h/kg)	(L/kg)	**(L/h/kg)**	**(h)**	**(h)**
Neonati	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 relativo all'età da database OMS
[b] Clearance ropivacaina non legata
[c] Volume di distribuzione ropivacaina non legata
[d] Clearance totale della ropivacaina
[e] Emivita terminale della ropivacaina
[f] Emivita terminale della PPX

La media simulata della concentrazione plasmatica massima non legata (Cu_{max}) dopo un blocco caudale singolo tendeva ad essere più elevata nei neonati e il tempo alla Cu_{max} (t_{max}) diminuiva all'aumento dell'età. La media simulata delle concentrazioni plasmatiche non legate al termine di un'infusione epidurale continua di 72 h nelle dosi raccomandate ha mostrato anche livelli più elevati nei neonati rispetto a quelli in lattanti e bambini. Vedere anche paragrafo 4.4.

Media simulata e intervallo osservato di Cu_{max} non legata dopo un blocco caudale singolo

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

Al compimento dei 6 mesi, quando viene variata la dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance della ropivacaina non legata ha raggiunto il 34% e quella della PPX non legata il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è più elevata nei neonati ed anche nei lattanti da 1 a 6 mesi, anche

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

se in misura minore, rispetto a bambini di età superiore, in conseguenza dello sviluppo non ancora completo della funzionalità epatica. Tuttavia, questo viene in parte compensato dalla dose minore del 50% per l'infusione continua in lattanti di età inferiore ai 6 mesi.
Simulazioni relative alla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina e PPX non legate, basate sui parametri di farmacocinetica e sulla loro frequenza nelle analisi effettuate sulla popolazione, indicano che per un blocco caudale singolo la dose raccomandata deve essere aumentata di un fattore di 2,7 nel gruppo più giovane e di un fattore di 7,4 nel gruppo di età compresa fra 1 e 10 anni in modo che il limite dell'intervallo di confidenza del 90% di previsione massima raggiunga la soglia della tossicità sistemica. Fattori relativi per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità di dosi singole e ripetute, tossicità di riproduzione, potenziale mutageno e tossicità locale, non hanno riscontrato rischi nei soggetti umani se non quelli già osservati sulla base dell'azione farmacodinamica delle dosi elevate di ropivacaina (ad es. segni del SNC, incluso convulsioni e cardiotossicità).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido cloridrico (E 507)
Sodio idrossido (E 524)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.
Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina è scarsamente solubile a pH > 6,0.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

Periodo di validità dopo prima apertura
È stata dimostrata stabilità in uso chimica e fisica per 24 ore fra 2-8°C e a 25°C.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile delle condizioni e dei tempi di conservazione precedenti l'impiego.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.
Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ropivacaina Mylan Generics 7.5 mg/ml, soluzione per iniezione:
- fiale in polipropilene trasparente da 10 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale
- fiale in polipropilene trasparente da 20 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale

Ropivacaina Mylan Generics 10 mg/ml, soluzione per iniezione:
- fiale in polipropilene trasparente da 10 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale
- fiale in polipropilene trasparente da 20 ml in blister sterili. Confezioni da 1, 5 o 10 fiale

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I prodotti a base di Ropivacaina Mylan Generics sono privi di conservanti e si intendono monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.
Il contenitore integro non deve essere risterilizzato. La confezione in blister deve essere scelta nei casi in cui si richiede una sterilità anche della superficie esterna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157072/M
"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157084/M
"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157096/M
"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157108/M
"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157110/M
"7.5 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157122/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157134/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157146/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 10 Ml	AIC n. 039157159/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 1 Fiala Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157161/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157173/M
"10 Mg/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale Pp Da 20 Ml	AIC n. 039157185/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/03/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).