

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione per infusione

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione per infusione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml:*

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a 1,77 mg di ropivacaina.

1 sacca da 100 ml o 200 ml di soluzione per infusione contiene ropivacaina equivalente rispettivamente a 200 mg e 400 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienti:

1 ml di soluzione per infusione contiene 1,44-2,16 mg di idrossido di potassio.

1 ml di soluzione per infusione contiene 7,0 mg di sodio cloruro (vedere paragrafo 4.4.).

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione chiara ed incolore.

L'osmolarità del prodotto varia da 0,275 a 0,304 mOsmol/L e il pH tra 4,5 e 5,5.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina cloridrato è indicata per:

Tattamento del dolore acuto:

- Infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio e nell'analgesia del parto.
- Blocchi del campo chirurgico.
- Blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio per il trattamento del dolore post-operatorio.

Tattamento del dolore acuto in pediatria:  
(peri e post-operatorio)

- Blocco epidurale caudale nei neonati, lattanti e bambini fino a 12 anni di età.
- Infusione epidurale continua nei neonati, lattanti e bambini fino a 12 anni di età.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina cloridrato, soluzione per infusione deve essere utilizzata solo da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

In generale, l'anestesia chirurgica (per es. per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati (7,5 mg/ml o 10 mg/ml) da stabilirsi di volta in volta. Si consiglia l'utilizzo di ropivacaina 10 mg/ml per anestesia epidurali in interventi chirurgici ove sia richiesto un blocco motorio completo. Sono consigliati concentrazioni e dosaggi più bassi per l'analgesia (per es. per somministrazione epidurale per il trattamento del dolore acuto).

Qualora sia consigliata l'iniezione di ropivacaina cloridrato, usare Ropivacaina Ibigen soluzione iniettabile.

Posologia

### **Adulti e bambini sopra i 12 anni di età:**

La tabella seguente è una guida ai dosaggi nei più comuni tipi di blocco. Nella colonna "dose" sono riportati gli intervalli di dose mediamente necessari. Possono tuttavia manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato fisico del paziente.

	<i>Concentraz. di ropivacaina cloridrato</i> <i>mg/ml</i>	<i>Volume</i> <i>ml</i>	<i>Dose</i>  <i>mg</i>	<i>Inizio attività</i>  <i>minuti</i>	<i>Durata</i>  <i>ore</i>
<b>Trattamento del dolore acuto</b>					
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2	10–20	20–40	10–15	0.5–1.5
Iniezioni intermittenti (top up) (es. analgesia del travaglio e del parto)	2	10–15 (intervallo minimo 30 minuti)	20–30		
Infusione continua (es.2 analgesia del parto)	(es.2)	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>
Controllo del dolore post-operatorio	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Infusione continua (controllo del dolore post-operatorio)	2	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>
<b>Blocco del campo chirurgico</b> (es. blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
<b>Blocco dei nervi periferici</b> (Blocco femorale o interscalenico)					

Infusione continua o iniezioni (es. trattamento del dolore post-operatorio)	2	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a
--	---	-----------	------------	-----	-----

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

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

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

**Combinazione con oppioidi:**

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

### ***Metodo di somministrazione***

Per evitare l'iniezione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (lidocaina 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 dai segni di blocco spinale.

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

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

### ***Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni:***

La dose indicata in tabella deve essere considerata come guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali.

Sono possibili raccomandazioni di dosaggio per bambini con peso corporeo fino a 25 kg. Nella somministrazione in bolo epidurale si consiglia di non superare un volume totale di 25

ml. Per bambini con peso corporeo più elevato non esistono dati disponibili per raccomandazioni più specifiche. In bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che deve essere basata sul peso corporeo ideale. I testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

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

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

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

### **Metodo di somministrazione**

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

E' raccomandato il frazionamento della dose calcolata di anestetico locale, qualunque sia la via di somministrazione.

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

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere ispezionato visivamente. La soluzione deve essere somministrata soltanto se è limpida, se non risultano particelle sospese e se la confezione è integra.

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo ropivacaina cloridrato, ad uno qualsiasi degli altri eccipienti o verso altri anestetici locali di tipo amidico.

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

Anestesia endovenosa regionale.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e al trattamento d'emergenza. I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco. L'anestesista responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare una iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafo 4.8 e 4.9), come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare ad un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Convulsioni possono verificarsi con maggiore frequenza dopo blocco del plesso brachiale e blocco epidurale. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare iniezioni in zone infiammate.

#### Blocco a livello dei nervi maggiori periferici

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

#### Porfiria acuta

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

#### Blocco a livello cervicale e della testa

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

#### Pazienti in condizioni generali precarie

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

funzionalità renale, richiedono una speciale attenzione.

### Cardiovascolare

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

### Pazienti con compromissione epatica e renale

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

### Ipovolemia

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

### 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.

### Ipersensibilità

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

### ***Pazienti pediatrici***

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

La *specialità medicinale* contiene 0,85-1,28 mg di potassio per ml (Equivalente ad un massimo di 128mg/dose totale).Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con funzionalità renale ridotta o nei pazienti in dieta controllata per il potassio.

Questo medicinale contiene al massimo 2,75 mg di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

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

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali o oppioidi può determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (avversi). Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina cloridrato e farmaci antiaritmici di classe III (per es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4).

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

*In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina cloridrato viene ridotta fino al 15% durante la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un inibitore selettivo e potente di CYP3A4.

Tuttavia l'inibizione di questo isoenzima non sembra avere rilevanza clinica.

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

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### ***Gravidanza***

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

##### ***Allattamento***

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

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

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Generali

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

La percentuale di pazienti che ci si può aspettare abbia reazioni avverse da farmaco varia in dipendenza della via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Reazioni avverse sistemiche e locali da ropivacaina cloridrato solitamente si verificano a causa di un sovradosaggio, di un rapido assorbimento oppure di una somministrazione intravascolare accidentale. Le reazioni avverse più frequentemente riportate, nausea ed ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al farmaco o al blocco.

##### Tabella delle reazioni avverse

Molto comuni (> 1/10)
Comuni (≥ 1/100, <1/10)
Non comuni (≥ 1/1.000, <1/100)
Rare (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Molto rare (< 1/10,000)
Non nota ( la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b><u>Classificazione sistemica organica</u></b>	
Disturbi del sistema immunitario	<i>Rare</i> Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comuni</i> Ansietà
Patologie del sistema nervoso	<i>Comuni</i> Parestesia, Vertigini, Cefalea <i>Non comuni</i> Sindrome convulsivante <sup>a</sup> , attacchi di grande male <sup>a</sup> , convulsioni <sup>a</sup> , leggera euforia <sup>a</sup> , parestesia periorale <sup>a</sup> , ipoestesia della lingua <sup>a</sup> , disartria <sup>a</sup> , tremori <sup>a</sup> , ipoestesia
Patologie dell'occhio	<i>Non comuni</i> Disturbi visivi <sup>a</sup>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune Iperacusia <sup>a</sup> , Tinnito <sup>a</sup>
Patologie cardiache	<i>Comuni</i> Bradycardia, tachycardia <i>Raro</i> Arresto cardiaco, aritmia



<b><i>Classificazione sistemica organica</i></b>	
Patologie vascolari	<i>molto comuni</i> Ipotensione <i>Comune</i> Ipotensione (bambini), ipertensione <i>Non comuni</i> Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comuni</i> Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comuni</i> Nausea, vomito (bambini) <i>Comune</i> Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Rare</i> Angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comuni</i> Mal di schiena, rigor
Patologie renali e urinarie	<i>Comuni</i> Ritenzione dell'urina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comuni</i> Febbre <i>Non comuni</i> Ipotermia

<sup>a</sup> questi sintomi si manifestano usualmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale, di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

#### **Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza:**

##### *Complicazioni neurologiche*

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

##### *Blocco spinale totale*

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

#### **4.9. Sovradosaggio**

Sintomi:

##### **Tossicità acuta sistemica**

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

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche

sistemiche immediate (da pochi secondi ad alcuni 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.

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale poiché non sono in grado di esprimerli verbalmente. Vedere paragrafo 4.4.

### **Sistema nervoso centrale**

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

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione degli anestetici locali nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

### **Tossicità del sistema cardiovascolare**

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina cloridrato ha indotto una diminuzione della conduttività e della contrattilità. Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con benzodiazepine o barbiturici.

### **Trattamento della tossicità acuta**

Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio ed alla rianimazione d'emergenza. La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta.

In caso di convulsioni si renderà necessario un trattamento allo scopo di mantenere l'ossigenazione, bloccare le convulsioni e supportare il circolo. Quando necessario deve essere somministrato ossigeno e la ventilazione deve essere assistita (maschera e pallone Ambu). Se le convulsioni non cessano spontaneamente in 15-20 secondi deve essere somministrato un anticonvulsivante per via endovenosa. 1-3 mg/kg di tiopentale sodico e.v. può rapidamente bloccare le convulsioni. In alternativa può essere utilizzato diazepam 0,1 mg/kg per via endovenosa anche se la sua azione è più lenta. Le convulsioni muscolari possono essere rapidamente interrotte con suxametonio, ma i pazienti dovranno essere sottoposti a ventilazione meccanica e ad intubazione tracheale.

Se è evidente la depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) deve essere somministrata efedrina 5-10 mg per via endovenosa e ripetuta se necessario dopo 2-3 minuti. Ai bambini deve essere somministrato un dosaggio di efedrina adeguato all'età e al peso.

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

In caso di arresto cardiaco, può essere necessario un impegno di rianimazione protratto per aumentare le possibilità di successo.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi

Codice ATC: N01B B09

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

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

La proprietà più caratteristica della ropivacaina cloridrato è la lunga durata d'azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (es. adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione si rimanda alla Tabella riportata nella "Posologia e modo di somministrazione"

In volontari sani la ropivacaina cloridrato somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Ad alti dosaggi (dose massima tollerata) si sono manifestati i sintomi attesi a carico del Sistema Nervoso Centrale. Gli studi clinici con questo farmaco indicano un buon margine di tollerabilità se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Ropivacaina cloridrato ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomera S(-). E' altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina cloridrato.

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

Ropivacaina cloridrato mostra, nell'adulto, un assorbimento dallo spazio epidurale completo e

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

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

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

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

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

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

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

Il quadro metabolico è risultato simile nei bambini al di sopra di 1 anno. Non ci sono evidenze di una racemizzazione in vivo di ropivacaina cloridrato.

### ***Pediatria***

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

della frazione di ropivacaina cloridrato non legata, del metabolita PPX ed il volume di distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata sono in funzione sia del peso corporeo, sia dell'età, fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata di ropivacaina cloridrato sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata entro i 2 anni di vita. Il volume di distribuzione del metabolita PPX non legato dipende esclusivamente dal peso corporeo. Poiché PPX ha una emivita più lunga ed una clearance minore, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

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

**Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dalla analisi di una popolazione pediatrica**

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

<sup>a</sup> peso corporeo mediano per fascia di età -WHO database.

<sup>b</sup> clearance di ropivacaina cloridrato non legata

<sup>c</sup> volume di distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata

<sup>d</sup> clearance totale di ropivacaina cloridrato

<sup>e</sup> emivita terminale di ropivacaina cloridrato

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

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

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

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

1-10 anni            2,00            0,0221            0,50            0,01-0,05 (n=60)

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

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

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

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

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

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

In base agli studi farmacologici convenzionali di tollerabilità, di tossicità di dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina cloridrato (quali ad esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

Sodio cloruro

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Idrossido di potassio (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono state studiate compatibilità con altre soluzioni diverse da quelle indicate al paragrafo 6.6.

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

Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina cloridrato è scarsamente solubile a pH > 6.

### **6.3. Periodo di validità**

30 mesi.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Periodo di validità dopo l'apertura della confezione:

La stabilità fisica e chimica della soluzione già aperta è di 24 ore a temperatura compresa tra 2-8° C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se ciò non avviene, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione del prodotto non avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Per le miscele vedere paragrafo 6.6.

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

Non congelare.

Per la conservazione dopo l'apertura vedere paragrafo 6.3.

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

sacche in polipropilene da 100 ml EV in blister sterile in confezione da 5.

sacche in polipropilene da 200 ml EV in blister sterile in confezione da 5.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

I prodotti Ropivacaina Ibigen sono privi di conservanti e sono monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.

Il contenitore integro non deve essere risterilizzato. La confezione in blister sterile deve essere scelta nei casi in cui è richiesta una sterilità anche della superficie esterna della confezione.

La soluzione per infusione di Ropivacaina Ibigen in sacche per infusione in plastica (Polybag) è compatibile dal punto di vista chimico e fisico con i seguenti farmaci:

Concentrazione di Ropivacaina Ibigen: 1-2 mg/ml

Farmaco	Concentrazione*
Fentanil citrato	1 -10 microgrammi/ml
Sufentanil citrato	0,4 -4 microgrammi/ml
Morfina solfato	20 -100 microgrammi/ml
Clonidina cloridrato	5 -50 microgrammi/ml

\*L'intervallo di valori di concentrazione riportato in tabella è più ampio rispetto a quanto utilizzato nella pratica clinica. Le infusioni epidurali di ropivacaina cloridrato/sufentanil citrato, ropivacaina cloridrato / morfina solfato e ropivacaina cloridrato /clonidina cloridrato non sono state valutate in studi clinici.

Le miscele sono stabili dal punto di vista chimico e fisico per 30 giorni, se conservate a

temperatura compresa tra 20 e 30°C. Da un punto di vista microbiologico, le miscele devono essere utilizzate immediatamente. Se ciò non avviene, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

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

IBIGEN S.R.L.  
Via Fossignano, 2  
Aprilia 04011

#### **8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040176137 "2mg/ml soluzione per infusione" 5 sacche da 100 ml

AIC n. 040176149 "2mg/ml soluzione iniettabile" 5 sacche da 200 ml

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

Giugno 2012

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2012



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione iniettabile**  
**Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml soluzione iniettabile**  
**Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile**

### 11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml:*

1 ml di soluzione iniettabile contiene 2 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a 1,77 mg di ropivacaina.

1 fiala da 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene ropivacaina equivalente rispettivamente a 20 mg e 40 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienti:

1 ml di soluzione iniettabile contiene 1,44-2,16 mg di idrossido di potassio .

1 ml di soluzione iniettabile contiene 7,0 mg di sodio cloruro(vedere paragrafo 4.4.).

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

*Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml:*

1 ml di soluzione iniettabile contiene 7,5 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a 6,62 mg di ropivacaina.

1 fiala da 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene ropivacaina equivalente rispettivamente a 75 mg e 150 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienti:

1 ml di soluzione iniettabile contiene 3,2-4,8 mg di potassio.

1 ml di soluzione iniettabile contiene 5,0 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4.).

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

*Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml:*

1 ml di soluzione iniettabile contiene 10 mg di ropivacaina cloridrato equivalente a 8,83 mg di ropivacaina.

1 fiala da 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene ropivacaina equivalente rispettivamente a 100 mg e 200 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienti:

1 ml di soluzione iniettabile contiene 3,6-5,4 mg di potassio.

1 ml di soluzione iniettabile contiene 4,5 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4.).

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

### 13. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione chiara ed incolore.

L'osmolarità del prodotto varia da 0,275 a 0,304 mOsmol/L e il pH tra 4,5 e 5,5.

### 14. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 14.1. Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina cloridrato è indicata per:

*Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml soluzione iniettabile e Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

Anestesia chirurgica

- Blocchi epidurali chirurgici, incluso parto cesareo.
- Blocco dei nervi maggiori
- Blocchi del campo chirurgico.

*Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione iniettabile, Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml soluzione iniettabile e Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

Trattamento del dolore acuto

- Infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio e nell'analgesia del parto.
- Blocchi del campo chirurgico.
- Blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio per il trattamento del dolore post-operatorio.

*Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione iniettabile*

Trattamento del dolore acuto in pediatria:  
(peri e post-operatorio)

- Blocco epidurale caudale nei neonati, lattanti e bambini fino a 12 anni di età.
- Infusione epidurale continua nei neonati, lattanti e bambini fino a 12 anni di età.

#### 14.2. Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina cloridrato, soluzione iniettabile deve essere utilizzata solo da medici esperti in anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

In generale, l'anestesia chirurgica (per es. per somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosaggi più elevati (7,5 mg/ml o 10 mg/ml) da stabilirsi volta in volta. Si

consiglia l'utilizzo di ropivacaina cloridrato 10 mg/ml per anestesia epidurale in interventi chirurgici ove sia richiesto un blocco motorio completo. Sono consigliati concentrazioni e dosaggi più bassi per l'analgesia (per es. per somministrazione epidurale per il trattamento del dolore acuto).

Qualora sia consigliata la somministrazione per infusione di ropivacaina, usare Ropivacaina Ibigen soluzione per infusione.

Posologia

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

La tabella seguente è una guida ai dosaggi nei più comuni tipi di blocco. Nella colonna "dose" sono riportati gli intervalli di dose mediamente necessari. Possono tuttavia manifestarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio attività e durata. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato fisico del paziente.

*Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml soluzione iniettabile e Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

	<b>Conc. mg/ml</b>	<b>Volume ml</b>	<b>Dose mg</b>	<b>Inizio attività minuti</b>	<b>Durata ore</b>
Anestesia chirurgica					
Somministrazione epidurale lombare					
Chirurgia	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
Parto cesareo	7,5	15-20	113-150 <sup>(1)</sup>	10-20	3-5
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Blocco per il controllo del dolore post-operatorio	7,5	5-15 (dipende dal livello dell'iniezione)	38-113	10-20	n/a <sup>(2)</sup>
Blocco dei nervi maggiori					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300 <sup>(3)</sup>	10-25	6-10
Blocco del campo chirurgico (es. blocco dei nervi minori e infiltrazione)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

(1) Somministrare ogni 3-5 minuti una dose iniziale di circa 100 mg (13 -14 ml) di ropivacaina cloridrato. Se necessario, somministrare due dosi extra per un totale di 50 mg.

(2) (2) n/a = non applicabile

(3) E' possibile fornire raccomandazioni di dosaggio soltanto per il blocco del plesso brachiale. Per altri blocchi dei nervi maggiori possono essere necessarie dosi inferiori.

*Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml soluzione iniettabile, Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml soluzione iniettabile e Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

**Trattamento del dolore acuto**

**Somministrazione epidurale lombare**

Bolo	2	10–20	20–40	10–15	0,5–1,5
Iniezioni intermittenti (top up) (es. analgesia del travaglio e del parto)	2	10–15 (intervallo minimo 30 minuti)	20–30		
Infusione continua (es. analgesia del parto)	2	6–10 ml/h	12–20 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>
Controllo del dolore post-operatorio	2	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>

**Somministrazione epidurale toracica**

Infusione continua (controllo del dolore post-operatorio)	2	6–14 ml/h	12–28 mg/h	n/a <sup>(2)</sup>	n/a <sup>(2)</sup>
Blocco del campo chirurgico (es. blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2	1–100	2–200	1–5	2–6

**Blocco dei nervi periferici (Blocco femorale o interscalenico)**

Infusione continua o iniezioni (es. trattamento del dolore post-operatorio)	2	5–10 ml/h	10–20 mg/h	n/a	n/a
---	---	-----------	------------	-----	-----

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

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

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

**Combinazione con oppioidi:**

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

## **Metodo di somministrazione**

Per evitare la somministrazione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando deve essere iniettata una dose elevata si consiglia di effettuare una dose test di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (lidocaina 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 dai segni di blocco spinale.

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

La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni.

*Ropivacaina 7,5 mg/ml e 10 mg/ml soluzione iniettabile è sconsigliata in bambini di età inferiore a 12 anni, poiché non ci sono dati relativi all'efficacia e alla sicurezza del prodotto in questo tipo di pazienti.*

### **Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni:**

La dose indicata in tabella deve essere considerata come guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali.

Sono possibili raccomandazioni di dosaggio per bambini con peso corporeo fino a 25 kg. Nella somministrazione in bolo epidurale si consiglia di non superare un volume totale di 25 ml. Per bambini con peso corporeo più elevato non esistono dati disponibili per raccomandazioni più specifiche. In bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio che deve essere basata sul peso corporeo ideale. I testi di riferimento devono essere consultati sia riguardo gli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco, sia riguardo le esigenze individuali del paziente.

	<b>Concentraz. di ropivacaina cloridrato mg/ml</b>	<b>Volume ml/kg</b>	<b>Dose mg/kg</b>
<b>TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO</b> (peri e post-operatorio)			
<b>Blocco epidurale caudale singolo</b>			
Blocchi al di sotto del livello T12 in bambini con peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
<b>Infusione epidurale continua</b>			
In bambini con peso corporeo fino a 25 kg			
<i>Da 0 a 6 mesi</i>			
Dose in bolo <sup>a</sup>	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 a 12 mesi

Dose in bolo <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	2,0	1	2
Infusione fino a 72 ore	2,0	0,2 mL/kg/h	0,4 mg/kg/h

a. Le dosi più basse sono raccomandate per blocchi epidurali toracici mentre le più elevate sono raccomandate per blocchi epidurali lombari o caudali.

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

### **Metodo di somministrazione**

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

E' raccomandato il frazionamento della dose calcolata di anestetico locale, qualunque sia la via di somministrazione.

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

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere ispezionato visivamente. La soluzione deve essere somministrata soltanto se è limpida, se non risultano particelle sospese e se la confezione è integra.

### **14.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo ropivacaina cloridrato, o ad uno qualsiasi degli eccipienti o verso altri anestetici locali di tipo amidico.

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

Anestesia endovenosa regionale.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

### **14.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e al trattamento d'emergenza. I pazienti sottoposti a blocco maggiore devono essere in condizioni ottimali e avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco. L'anestesista responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare una iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti collaterali, alla tossicità sistemica e ad altre complicazioni (vedere paragrafo 4.8 e 4.9), come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare ad un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Convulsioni possono verificarsi con maggiore frequenza dopo blocco del plesso brachiale e blocco epidurale. Verosimilmente ciò deriva o da un'accidentale iniezione

intravascolare o da un rapido assorbimento dal sito dell'iniezione.

Usare cautela per evitare iniezioni in zone infiammate.

#### Blocco a livello dei nervi maggiori periferici

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

#### Porfiria acuta

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

#### Blocco a livello cervicale e della testa

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

#### Pazienti in condizioni generali precarie

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

#### Cardiovascolare

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

Sono stati riportati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale nei pazienti anziani e nei pazienti con concomitante malattia cardiaca. In alcuni casi la rianimazione è stata difficile. In caso di arresto cardiaco, può essere necessario un impegno di rianimazione protratto per aumentare le possibilità di successo.

#### Pazienti con compromissione epatica e renale

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

### Ipovolemia

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

### 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.

### Ipersensibilità

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

### *Pazienti pediatrici*

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

### *Ropivacaina Ibigen 2 mg/ml di soluzione iniettabile*

Questo medicinale contiene 0,85-1,28 mg di potassio per ml (equivalente ad un massimo di 128 mg/dose totale). Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con funzionalità renale ridotta o nei pazienti in dieta controllata per il potassio.

Questo medicinale contiene al massimo 2,75 mg di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

### *Ropivacaina Ibigen 7,5 mg/ml di soluzione iniettabile*

Questo medicinale contiene 1,90-2,84 mg di potassio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con funzionalità renale ridotta o nei pazienti in dieta controllata per il potassio.

Questo medicinale contiene al massimo 1,97 mg di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

### *Ropivacaina Ibigen 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

Questo medicinale contiene 2,13-3,20 mg di potassio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti con funzionalità renale ridotta o nei pazienti in dieta controllata per il potassio.

Questo medicinale contiene al massimo 1,77 mg di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.



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

Ropivacaina cloridrato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di ropivacaina cloridrato con anestetici generali o oppioidi può determinare un reciproco potenziamento dei rispettivi effetti (avversi). Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina cloridrato e farmaci antiaritmici di classe III (per es. amiodarone), ma in questi casi si raccomanda cautela (vedere anche paragrafo 4.4).

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

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

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

#### **14.6. Gravidanza e allattamento**

##### ***Gravidanza***

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

##### ***Allattamento***

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli sull'uso di macchinari. In relazione alla dose, gli anestetici locali possono avere una minore influenza sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo su locomozione e vigilanza.

## 14.8. Effetti indesiderati

### Generali

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

La percentuale di pazienti che ci si può aspettare abbia reazioni avverse da farmaco varia in dipendenza della via di somministrazione di ropivacaina cloridrato. Reazioni avverse sistemiche e locali da ropivacaina cloridrato solitamente si verificano a causa di un sovradosaggio, di un rapido assorbimento oppure di una somministrazione intravascolare accidentale. Le reazioni avverse più frequentemente riportate, nausea ed ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e gli interventi chirurgici e non è possibile distinguere tra quelle causate dalla situazione clinica rispetto a quelle imputabili al farmaco o al blocco.

### Tabella delle reazioni avverse

Molto comuni (> 1/10)
Comuni ( $\geq 1/100$ , <1/10)
Non comuni ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)
Rare ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)
Molto rare (< 1/10.000)
Non nota (La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportate in ordine decrescente di gravità.

<b><i>Classificazione sistemica organica</i></b>	
Disturbi del sistema immunitario	<i>Rare</i> Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici	<i>Non comuni</i> Ansietà
Patologie del sistema nervoso	<i>Comuni</i> Parestesia, Vertigini, Cefalea <i>Non comuni</i> Sindrome convulsivante <sup>a</sup> , attacchi di grande male <sup>a</sup> , convulsioni <sup>a</sup> , leggera euforia <sup>a</sup> , parestesia periorale <sup>a</sup> , ipoestesia della lingua <sup>a</sup> , disartria <sup>a</sup> , tremori <sup>a</sup> , ipoestesia
Patologie dell'occhio	<i>Non comuni</i> Disturbi visivi <sup>a</sup>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comuni</i> Iperacusia <sup>a</sup> , Tinnito <sup>a</sup>
Patologie cardiache	<i>Comuni</i> Bradycardia, tachycardia <i>Rare</i> Arresto cardiaco, aritmia

<b><i>Classificazione sistemica organica</i></b>	
Patologie vascolari	<i>Molto comuni</i> Ipotensione <i>Comuni</i> Ipotensione (bambini), ipertensione <i>Non comuni</i> Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comuni</i> Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comuni</i> Nausea, vomito (bambini) <i>Comuni</i> Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Rare</i> Angioedema, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comuni</i> Mal di schiena, rigor
Patologie renali e urinarie	<i>Comuni</i> Ritenzione dell'urina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comuni</i> Febbre <i>Non comuni</i> Ipotermia

<sup>a</sup> questi sintomi si manifestano usualmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale, di sovradosaggio o di rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

### **Reazioni avverse al farmaco correlate alla classe di appartenenza:**

#### *Complicazioni neurologiche*

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

#### *Blocco spinale totale*

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

### **14.9. Sovradosaggio**

Sintomi:

#### **Tossicità acuta sistemica**

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

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

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (da pochi secondi ad alcuni 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.

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale poiché non sono in grado di esprimerli verbalmente. Vedere paragrafo 4.4.

### **Sistema nervoso centrale**

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

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione degli anestetici locali nel sistema nervoso centrale e al successivo metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

### **Tossicità del sistema cardiovascolare**

La tossicità cardiovascolare è indice di una situazione più grave. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche di anestetici locali si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmia ed anche arresto cardiaco. Nei volontari l'infusione intravenosa di ropivacaina cloridrato ha indotto una diminuzione della conduttività e della contrattilità. Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non abbia ricevuto un anestetico generale o sia stato pesantemente sedato con benzodiazepine o barbiturici.

### **Trattamento della tossicità acuta**

Devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio ed alla rianimazione d'emergenza. La somministrazione di anestetici locali deve essere immediatamente interrotta se compaiono sintomi di tossicità sistemica acuta.

In caso di convulsioni si renderà necessario un trattamento allo scopo di mantenere l'ossigenazione, bloccare le convulsioni e supportare il circolo. Quando necessario deve essere somministrato ossigeno e la ventilazione deve essere assistita (maschera e pallone Ambu). Se le convulsioni non cessano spontaneamente in 15-20 secondi deve essere somministrato un anticonvulsivante per via endovenosa. 1-3 mg/kg di tiopentale sodico e.v.

può rapidamente bloccare le convulsioni. In alternativa può essere utilizzato diazepam 0,1 mg/kg per via endovenosa anche se la sua azione è più lenta. Le convulsioni muscolari possono essere rapidamente interrotte con suxametonio, ma i pazienti dovranno essere sottoposti a ventilazione meccanica e ad intubazione tracheale.

Se è evidente la depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) deve essere somministrata efedrina 5-10 mg per via endovenosa e ripetuta se necessario dopo 2-3 minuti. Ai bambini deve essere somministrato un dosaggio di efedrina adeguato all'età e al peso.

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

In caso di arresto cardiaco, può essere necessario un impegno di rianimazione protratto per aumentare le possibilità di successo.

## **15. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **15.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici locali, amidi  
Codice ATC: N01B B09

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

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

La proprietà più caratteristica della ropivacaina cloridrato è la lunga durata d'azione. L'inizio dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dal dosaggio e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (es. adrenalina (epinefrina)). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione si rimanda alla Tabella riportata nella "Posologia e modo di somministrazione"

In volontari sani la ropivacaina cloridrato somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Ad alti dosaggi (dose massima tollerata) si sono manifestati i sintomi attesi a carico del Sistema Nervoso Centrale. Gli studi clinici con questo farmaco indicano un buon margine di tollerabilità se usato in maniera adeguata alle dosi raccomandate.

### **15.2. Proprietà farmacocinetiche**

Ropivacaina cloridrato ha un centro chirale ed è disponibile come forma enantiomera S(-). E' altamente liposolubile. Tutti i suoi metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di potenza considerevolmente minore e durata più breve rispetto alla ropivacaina cloridrato.

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

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

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

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

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

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

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

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

Il quadro metabolico è risultato simile nei bambini al di sopra di 1 anno. Non ci sono evidenze di una racemizzazione in vivo di ropivacaina cloridrato.

## Pediatria

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

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

### Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dalla analisi di una popolazione pediatrica

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

<sup>a</sup> peso corporeo mediano per fascia di età -WHO database.

<sup>b</sup> clearance di ropivacaina cloridrato non legata

<sup>c</sup> volume di distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata

<sup>d</sup> clearance totale di ropivacaina cloridrato

<sup>e</sup> emivita terminale di ropivacaina cloridrato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **15.3. Dati preclinici di sicurezza**

In base agli studi farmacologici convenzionali di tollerabilità, di tossicità di dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina cloridrato (quali ad esempio segni a carico del SNC, comprese convulsioni e cardiotoxicità).

## **16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **16.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Idrossido di potassio (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **16.2. Incompatibilità**



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

Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina cloridrato è scarsamente solubile a  $\text{pH} > 6$ .

### **16.3.Periodo di validità**

30 mesi.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Periodo di validità dopo l'apertura della confezione:

La stabilità fisica e chimica della soluzione già aperta è di 24 ore a temperatura compresa tra 2-8° C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se ciò non avviene, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione del prodotto non avvenga in condizioni aseptiche controllate e convalidate.

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

Non congelare.

Per la conservazione dopo l'apertura vedere paragrafo 6.3.

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

Fiale in polipropilene semi-opaco da 10 ml con tappo in gomma (gomma bromobutile) e cappuccio a pressione in alluminio, in confezioni da 5 e 10.

Fiale in polipropilene semi-opaco da 20 ml con tappo in gomma (gomma bromobutile) e cappuccio a pressione in alluminio, in confezioni da 5 e 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

I prodotti Ropivacaina Ibigen sono privi di conservanti e sono monouso. Eventuali residui di soluzione devono essere eliminati.

Il contenitore integro non deve essere risterilizzato. La confezione in blister sterile deve essere scelta nei casi in cui è richiesta una sterilità anche della superficie esterna della confezione.

## **17. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

IBIGEN S.r.l.  
Via Fossignano, 2  
Aprilia 04011

## **18. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 040176012 “2mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176024 “2mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176036 “2mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 20 ml  
AIC n. 040176048 “2mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 20 ml  
AIC n. 040176051 “7,5 mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176063 “7,5 mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176075 “7,5 mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 20 ml  
AIC n. 040176087 “7,5 mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 20 ml  
AIC n. 040176099 “10 mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176101 “10 mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 10 ml  
AIC n. 040176113 “10 mg/ml soluzione iniettabile” 5 flaconcini in PP da 20 ml  
AIC n. 040176125 “10 mg/ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini in PP da 20 ml

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

Giugno 2012

**20. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2012