

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Kabi 2 mg/ml soluzione per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ropivacaina cloridrato.

Ogni sacca da 100 ml contiene 200 mg di ropivacaina cloridrato.

Ogni sacca da 200 ml contiene 400 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni sacca da 100 ml contiene 14,8 mmol (o 340 mg) di sodio.

Ogni sacca da 200 ml contiene 29,6 mmol (o 680 mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e con osmolalità tra 270 e 330 mOsmol/kg

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Kabi 2 mg/ml soluzione per infusione è indicato per il trattamento del dolore acuto:

- Negli adulti e bambini di età superiore ai 12 anni per:
  - infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore postoperatorio e nell'analgesia del parto
  - blocco regionale
  - blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio per il trattamento del dolore postoperatorio.
- Negli infanti da 1 anno di età e nei bambini fino ai 12 anni di età compresi per
  - blocco del nervo periferico singolo e continuo
- Nei neonati, infanti e bambini fino ai 12 anni di età compresi (peri e postoperatorio) per
  - blocco epidurale caudale
  - Infusione epidurale continua

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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

La tabella seguente è una guida alle dosi consigliate nei più comuni tipi di blocco. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Concentrazione mg/ml	Volume ml	Dose mg	Insorgenza attività minuti	Durata ore
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (es.: analgesia del travaglio e del parto)	2,0	10-15 (intervall o minimo 30 min.)	20-30		
<i>Infusione continua es.:</i>					
- analgesia del travaglio e del parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
- controllo del dolore postoperatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Infusione continua (controllo del dolore postoperatorio)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<b>Blocco regionale</b> (es.: blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
<b>Blocco dei nervi periferici</b> (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (es.: trattamento del dolore postoperatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

n/a = non applicabile

#### Metodo di somministrazione

Somministrazione per infusione epidurale e perineurale.

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 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.

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

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

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

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 microgrammi/ml, per il controllo del dolore postoperatorio. L'associazione della ropivacaina cloridrato al fentanil può fornire un ulteriore controllo del dolore, ma può essere causa di effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioidi. L'associazione di ropivacaina cloridrato e fentanil è stata studiata solo per la ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

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

### **Compromissione renale**

Normalmente non vi è alcuna necessità di modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa quando viene utilizzata in singola somministrazione o in trattamento a breve termine (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Compromissione epatica**

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata nel fegato e deve pertanto essere usata con cautela nei pazienti con epatopatia grave. Dosi ripetute devono essere ridotte a causa dell'eliminazione ritardata (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni di età compresi**

	<b>Concentrazione e mg/ml</b>	<b>Volume ml/kg</b>	<b>Dose mg/kg</b>
--	-----------------------------------	-------------------------	-----------------------

<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
<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	2,0	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

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

<sup>a)</sup> 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.

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

### **Infanti e bambini da 1 a 12 anni di età:**

Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico negli infanti e bambini sono una guida per l'utilizzo nei bambini senza gravi patologie. Si raccomandano delle dosi più prudenti e un attento monitoraggio per i bambini con gravi patologie.

Le iniezioni singole per il blocco dei nervi periferici non devono superare 2,5-3,0 mg/kg (per es. blocco del nervo ileoinguinale, blocco del plesso brachiale).

Si raccomanda l'infusione continua per il blocco del nervo periferico a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 ore.

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

### **Metodo di somministrazione**

Somministrazione mediante infusione epidurale.

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 segni di tossicità, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

In caso sia raccomandata un'iniezione di ropivacaina cloridrato, può essere utilizzata una soluzione iniettabile di Ropivacaina Kabi.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità verso ropivacaina o verso altri anestetici locali di tipo ammidico o a uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Bisogna tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia endovenosa regionale.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e al trattamento d'emergenza.

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.

Porre cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

##### *Effetti cardiovascolari*

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 (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati segnalati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso della ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in 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.

##### *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 a una più elevata frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

#### *Blocco a livello dei nervi maggiori periferici*

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

#### *Ipersensibilità*

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo ammidico (vedere paragrafo 4.3).

#### *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 (vedere paragrafo 4.3).

#### *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 funzione renale, richiedono una speciale attenzione.

#### *Pazienti con compromissione della funzione epatica e renale*

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione.

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

#### *Porfiria acuta*

Ropivacaina Kabi soluzione per 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.

#### *Somministrazione prolungata*

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

#### *Pazienti pediatrici*

Particolare attenzione va posta ai neonati a causa dell'immaturità 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 la 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 recupero prolungato). A seguito della lenta eliminazione del prodotto nei neonati, il controllo deve protrarsi anche dopo la fine dell'infusione.

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

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina Kabi 2 mg/ml per il blocco regionale non sono state stabilite per i bambini di età inferiore a 12 anni.

Questo medicinale contiene 0,148 mmol (o 3,4 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 ammidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Kabi con anestetici generali o oppiacei 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-idrossiropivacaina.

*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 Ropivacaina Kabi. La somministrazione prolungata di ropivacaina cloridrato deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Tranne che per la somministrazione epidurale in ostetricia, non ci sono sufficienti dati sull'utilizzo di ropivacaina cloridrato nelle donne in gravidanza. Studi sperimentali condotti su 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 condotti studi sugli effetti 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**

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Kabi è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo ammidico 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, e gli eventi causati dalla puntura dell'ago (per esempio ematoma spinale, mal di testa dopo puntura postdurale, meningite e ascesso epidurale).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e la chirurgia in generale e non è possibile distinguere quelli causati dalla situazione clinica da quelli causati dal medicinale o dal blocco neurale.

La percentuale attesa di pazienti che potrebbero manifestare reazioni avverse varia a seconda della via di somministrazione di Ropivacaina Kabi. Le reazioni avverse sistemiche e localizzate di Ropivacaina Kabi di solito si verificano a causa di una dose eccessiva, dal rapido assorbimento o dall'accidentale iniezione intravascolare.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	non può essere definita sulla base dei dati disponibili

#### *Disturbi psichiatrici:*

Non comune: ansia

#### *Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea, parestesia, capogiro

Non comune: sintomi di tossicità SNC (convulsioni, convulsioni da grande male, crisi convulsive, stordimento, parestesia periorale, sensazione di intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, disartria, spasmi muscolari, tremore)\*, ipoestesia

#### *Patologie cardiache:*

Comune: bradicardia, tachicardia

Raro: arresto cardiaco, aritmie cardiache

#### *Patologie vascolari:*

Molto comune: ipotensione<sup>a</sup>

Comune: ipertensione

Non comune: sincope

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: dispnea

#### *Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: vomito<sup>b</sup>

#### *Patologie renali e urinarie:*

Comune: ritenzione urinaria

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: dolore alla schiena, ipertermia, rigidità

Non comune: ipotermia

Raro: reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico ed orticaria)

\* Questi sintomi di solito si verificano a causa di iniezione intravascolare accidentale, overdose o rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

<sup>a</sup> l' ipotensione è meno frequente nei bambini (>1/100).

<sup>b</sup> il vomito è più frequente nei bambini (>1/10).

#### *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.

##### *Tossicità sistemica acuta*

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 ammidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

##### *Tossicità del sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di 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 tonico-cloniche (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.

### Popolazione pediatrica

La frequenza, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse nei bambini ci si aspetta siano le stesse di quelle negli adulti eccetto per l'ipotensione che si manifesta meno spesso nei bambini (<1 su 10) e il vomito che si manifesta più spesso nei bambini (>1 su 10).

Nei bambini, i primi segni di tossicità anestetica locale possono essere difficili da rilevare in quanto non sono in grado di esprimerli verbalmente.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi da sovradosaggio

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

### Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidici. Codice ATC: N01BB09

La ropivacaina cloridrato è un anestetico locale di tipo ammidico a lunga durata d'azione, che presenta sia effetti anestetici, sia effetti analgesici. Ad alte dosi

ropivacaina cloridrato produce anestesia chirurgica, mentre dosi più basse inducono un blocco sensitivo con limitato e non progressivo blocco motorio.

Il meccanismo d'azione è ascrivibile a 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'insorgenza dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (es. epinefrina). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di Ropivacaina Kabi si rimanda al paragrafo 4.2.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

Ropivacaina cloridrato ha un centro chirale ed è disponibile come forma S(-)-enantiomera levogira pura. È 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 dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. Ropivacaina cloridrato segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose.

La 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.

La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/minuto, una clearance renale di 1 ml/minuto, un volume di distribuzione allo 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 e 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 postoperatorio di glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

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

Poiché la ropivacaina cloridrato ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. In studi clinici condotti in bambini e adulti, è stato osservato un aumento

postoperatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance di ropivacaina cloridrato non legata rimane imm modificata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili osservate durante l'infusione postoperatoria. È la concentrazione plasmatica non legata a essere correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

La 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.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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 alla ropivacaina cloridrato imm modificata. Il maggior metabolita è la 3-idrossi-ropivacaina che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato (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 rispetto a quello osservato negli adulti.

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

#### Pazienti pediatrici

La farmacocinetica della 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 della 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 funzione epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzione 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 della 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 della ropivacaina cloridrato non legata (Cl<sub>u</sub>), per età superiori ai 6 mesi, ha raggiunto valori all'interno dell'intervallo degli adulti. I valori di clearance totale della ropivacaina cloridrato (Cl), riportati nella Tabella sotto, sono quelli non influenzati dall'aumento postoperatorio della AAG.

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

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	Cl <sub>u</sub> <sup>b</sup>	V <sub>u</sub> <sup>c</sup>	Cl <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup>
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 per fascia di età -WHO database.  
b) clearance della ropivacaina cloridrato non legata  
c) volume della distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata  
d) clearance totale della ropivacaina cloridrato  
e) emivita terminale della ropivacaina cloridrato  
f) emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica non legata ( $Cu_{max}$ ) simulata, dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati ed il tempo di concentrazione plasmatica massima non legata  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) 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 e ai bambini. Vedere anche il paragrafo 4.4.

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

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

- a) concentrazione plasmatica massima non legata  
b) tempo di concentrazione plasmatica massima non legata  
c) concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il valore soglia 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'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina 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 cardiotossicità).

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro

Acido cloridrico (regolatore di pH)

Sodio idrossido (regolatore di pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono stati condotti studi di compatibilità con altre soluzioni, ad eccezione di quelle menzionate nel paragrafo 6.6. Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto ropivacaina cloridrato è scarsamente solubile a pH superiore a 6,0.

### **6.3 Periodo di validità**

Validità prima dell'apertura

2 anni

Validità dopo la prima apertura

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

Per la durata della conservazione del prodotto miscelato vedere paragrafo 6.6.

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

Conservare sotto i 30°C

Non refrigerare e non congelare.

Per la conservazione dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3.

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

100 ml in sacca trasparente poliolefinica.

200 ml in sacca trasparente poliolefinica.

Confezioni:

1 sacca confezionata in sovrasacca

5 sacche confezionate in sovrasacca

10 sacche confezionate in sovrasacca

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

#### Manipolazione

Ropivacaina Kabi è senza conservanti ed è destinata a essere utilizzata una sola volta. Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è chiara, praticamente priva di particelle e se il contenitore è intatto.

Il contenitore intatto non deve essere posto nuovamente in autoclave. Una sacca confezionata in una sovrasacca deve essere scelta quando viene richiesta la sterilità.

Ropivacaina soluzione per infusione in sacche di plastica è chimicamente e fisicamente compatibile con i seguenti farmaci:

<b>Concentrazione di Ropivacaina Kabi: 1-2 mg/ml</b>	
<b>Additivi</b>	<b>Concentrazione*</b>
Fentanil citrato	1,0 - 10,0 µg/ml
Sufentanil citrato	0,4 - 4,0 µg/ml
Morfina solfato	20,0 - 100,0 µg/ml
Clonidina cloridrato	5,0 - 50 µg/ml

\* Le concentrazioni indicate nella tabella sono più ampie di quelle utilizzate nella pratica clinica. Le infusioni epidurali di Ropivacaina Kabi/sufentanil citrato, Ropivacaina Kabi /morfina solfato e Ropivacaina Kabi /clonidina cloridrato non sono state valutate clinicamente.

Le miscele sono chimicamente e fisicamente stabili per 30 giorni tra 20 e 30°C .Da un punto di vista microbiologico le miscele devono essere impiegate immediatamente. Se non sono somministrate immediatamente le condizioni e i tempi di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore, queste, in ogni modo, non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8°C.

#### Smaltimento

Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala - Verona

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040591012 1 sacca da 100 ml  
040591024 5 sacche da 100 ml  
040591036 10 sacche da 100 ml  
040591048 1 sacca da 200 ml  
040591051 5 sacche da 200 ml  
040591063 10 sacche da 200 ml

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

5 Dicembre 2011/15 Agosto 2013

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

Determinazione AIFA del...

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

*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).*

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ropivacaina Kabi 2 mg/ml:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 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.

### Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 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 Kabi 10 mg/ml:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 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.

Eccipienti con effetto noto:

### Ropivacaina Kabi 2 mg/ml:

Ogni fiala da 10 ml contiene 1,48 mmol (o 34 mg) di sodio.  
Ogni fiala da 20 ml contiene 2,96 mmol (o 68 mg) di sodio.

### Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml:

Ogni fiala da 10 ml contiene 1,3 mmol (o 29,9 mg) di sodio.  
Ogni fiala da 20 ml contiene 2,6 mmol (o 59,8 mg) di sodio.

### Ropivacaina Kabi 10 mg/ml:

Ogni fiala da 10 ml contiene 1,2 mmol (o 28 mg) di sodio.  
Ogni fiala da 20 ml contiene 2,4 mmol (o 56 mg) di sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e con osmolalità tra 270 e 330 mOsmol/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Kabi 2 mg/ml soluzione iniettabile è indicata per il trattamento del dolore acuto:

- Negli adulti e bambini di età superiore a 12 anni per:

- infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per dolore post-operatorio e nell'analgesia del parto
- blocco regionale
- blocco continuo dei nervi periferici per infusione continua o per iniezioni in bolo intermittenti, per esempio per il trattamento del dolore postoperatorio.
- Negli infanti da 1 anno di età e nei bambini fino ai 12 anni di età compresi
  - blocco dei nervi periferici singolo e continuo.
- Nei neonati, negli infanti e bambini fino ai 12 anni di età compresi (peri e post operatorio) per:
  - blocco epidurale caudale
  - infusione epidurale continua.

Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml e 10 mg/ml soluzione iniettabile è indicata negli adulti e bambini di età superiore a 12 anni per:

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

##### **Ropivacaina Kabi 2 mg/ml soluzione iniettabile** **Adulti e bambini sopra i 12 anni di età**

La tabella seguente è una guida alle dosi consigliate nei più comuni tipi di blocco. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Concentrazione mg/ml	Volume ml	Dose mg	Insorgenza attività minuti	Durata ore
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (es.: analgesia del travaglio e del parto)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 min.)	20-30		
Infusione continua es.:					
- analgesia del travaglio e del parto	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	n/a	n/a
- controllo del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	n/a	n/a
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Infusione continua	2,0	6-14 ml/h	12-	n/a	n/a

(controllo del dolore post-operatorio)			28 mg/h		
<b>Blocco del campo chirurgico</b> (es.: blocco dei nervi minori e infiltrazione)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
<b>Blocco dei nervi periferici</b> (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (es.: trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	n/a	n/a

n/a= non applicabile

#### Metodo di somministrazione

Somministrazione mediante iniezione epidurale e perineurale.

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 al 2% (lidocaina) con adrenalina (epinefrina) 1:200.000.

L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta dai segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere eseguita prima e durante la somministrazione 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 manifestassero sintomi di tossicità la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

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

Per il trattamento del dolore post-operatorio si raccomanda la seguente tecnica: a meno che non sia già stato indotto prima dell'intervento, si effettua un blocco epidurale con la Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene quindi mantenuta con infusione di Ropivacaina Kabi 2 mg/ml. Nella maggior parte dei casi di dolore post-operatorio, da moderato a grave l'infusione di 6-14 ml (12-28 mg/h) all'ora mantiene un'analgesia adeguata, soltanto con un blocco motorio lieve e non progressivo. La durata massima del blocco epidurale

è di 3 giorni. In ogni caso, deve essere effettuato un attento monitoraggio dell'effetto analgesico al fine di rimuovere il catetere non appena l'intensità del dolore lo consenta. Con questa tecnica si è osservata una significativa riduzione della necessità di utilizzare oppioidi.

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 microgrammi/ml, per il controllo del dolore post-operatorio. L'associazione della ropivacaina cloridrato al fentanil può fornire un ulteriore controllo del dolore, ma può essere causa di effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide. L'associazione di ropivacaina cloridrato e fentanil è stata studiata solo per la ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

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

Concentrazioni superiori a 7,5 mg/ml di ropivacaina cloridrato non sono state documentate per il taglio cesareo.

### **Compromissione renale**

Normalmente non vi è alcuna necessità di modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa quando viene utilizzata in singola somministrazione o in trattamento a breve termine (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Compromissione epatica**

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata nel fegato e deve pertanto essere usata con cautela nei pazienti con epatopatia grave. Dosi ripetute devono essere ridotte a causa dell'eliminazione ritardata (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Pazienti pediatrici da 0 fino a 12 anni di età compresi**

	<b>Concentrazione e mg/ml</b>	<b>Volume ml/kg</b>	<b>Dose mg/kg</b>
<b>Blocco epidurale caudale singolo</b>			
Blocco al di sotto del T12, nei bambini con un peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
<b>Infusione epidurale continua</b>			
Nei bambini con un peso corporeo fino ai 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	2,0	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

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

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

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

### **Infanti e bambini da 1 a 12 anni di età**

Le dosi di ropivacaina proposte per il blocco periferico negli infanti e bambini sono una guida per l'utilizzo nei bambini senza gravi patologie. Si raccomandano delle dosi più prudenti e un attento monitoraggio per i bambini con gravi patologie.

Le iniezioni singole per il blocco dei nervi periferici non devono superare 2,5-3,0 mg/kg (per es. blocco del nervo ileoinguinale, blocco del plesso brachiale).

Si raccomanda l'infusione continua per il blocco del nervo periferico a 0,2-0,6 mg/kg/h (0,1-0,3 ml/kg/h) fino a 72 ore.

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

### **Metodo di somministrazione**

Somministrazione mediante iniezione epidurale.

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 segni di tossicità, la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

In caso sia raccomandata un'infusione di ropivacaina cloridrato può essere utilizzata una soluzione per infusione di Ropivacaina Kabi.

**Ropivacaina Kabi 7,5mg/ml e Ropivacaina Kabi 10 mg/ml soluzione iniettabile Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni di età**

La tabella seguente è una guida ai dosaggi consigliati nei più comuni tipi di blocco. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Concentrazione mg/ml	Volume ml	Dose mg	Insorgenza attività minuti	Durata ore
<b>ANESTESIA CHIRURGICA</b>					
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
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 <sup>1)</sup>	10-20	3-5
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Per determinare il blocco per il controllo del dolore post-operatorio	7,5	5-15 (dipendente dal livello dell'iniezione)	38-113	10-20	n/a <sup>2)</sup>
<b>Blocco dei nervi maggiori*</b>					
Blocco del plesso brachiale	7,5	30-40	225-300 <sup>3)</sup>	10-25	6-10
<b>Blocco regionale</b> (es.: blocco dei nervi minori ed infiltrazione)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

\* In riferimento al blocco dei nervi maggiori, può essere consigliata una dose solo per il blocco del plesso brachiale. Per gli altri tipi di blocco dei nervi maggiori, possono essere richieste dosi più basse. Tuttavia, al momento, non esiste esperienza di specifiche dosi raccomandate per altri tipi di blocco.

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

<sup>2)</sup> n/a = non applicabile.

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

I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare brachiale possono essere associati a una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### Metodo di somministrazione

Somministrazione mediante iniezione epidurale e perineurale.

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 al 2% (lidocaina) con adrenalina (epinefrina) 1:200.000.

L'accidentale iniezione intravascolare può essere riconosciuta dal temporaneo aumento della frequenza cardiaca, mentre l'accidentale iniezione intratecale può essere riconosciuta dai segni di blocco spinale.

L'aspirazione deve essere eseguita prima e durante la somministrazione 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 manifestassero sintomi di tossicità la somministrazione deve essere immediatamente interrotta.

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

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

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

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

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina cloridrato 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 microgrammi/ml, per il controllo del dolore post-operatorio. L'associazione della ropivacaina cloridrato al fentanil può fornire un ulteriore controllo del dolore, ma può essere causa di effetti collaterali dovuti alla somministrazione dell'oppioide. L'associazione di ropivacaina cloridrato e fentanil è stata studiata solo per la ropivacaina cloridrato 2 mg/ml.

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

Concentrazioni superiori a 7,5 mg/ml di ropivacaina cloridrato non sono state documentate per il taglio cesareo.

### **Compromissione renale**

Normalmente non vi è alcuna necessità di modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa quando viene utilizzata in singola somministrazione o in trattamento a breve termine (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Compromissione epatica**

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata nel fegato e deve pertanto essere usata con cautela nei pazienti con epatopatia grave. Dosi ripetute devono essere ridotte a causa dell'eliminazione ritardata (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Popolazione pediatrica fino ai 12 anni di età compresi**

L'utilizzo di Ropivacaina Kabi 7,5 e 10 mg/ml nei bambini può essere associato ad eventi tossici sistemici e centrali. Per la somministrazione in questa popolazione di pazienti sono più appropriati i dosaggi inferiori (2 mg/ml, 5 mg/ml).

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

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità verso ropivacaina o verso altri anestetici locali di tipo ammidico o a uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Bisogna tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia endovenosa regionale.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Inoltre devono essere a immediata disposizione gli strumenti e i farmaci necessari al monitoraggio e al trattamento d'emergenza.

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

L'anestesista responsabile deve adottare le adeguate precauzioni per evitare una iniezione intravascolare (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 di praticare iniezioni in zone infiammate.

#### *Effetti cardiovascolari*

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 (vedere paragrafo 4.5). Sono stati segnalati rari casi di arresto cardiaco durante l'uso della ropivacaina cloridrato in anestesia epidurale o nel blocco dei nervi periferici, specialmente a seguito di una somministrazione intravascolare accidentale in pazienti anziani e in 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.

#### *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 a una più elevata frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

#### *Blocco a livello dei nervi maggiori periferici*

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

#### *Ipersensibilità*

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo ammidico (vedere paragrafo 4.3).

#### *Ipovolemia*

I pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti a improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale, indipendentemente dall'anestetico locale usato (vedere paragrafo 4.3).

#### *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 funzione renale, richiedono una speciale attenzione.

#### *Pazienti con compromissione della funzione epatica e renale*

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione.

Quando Ropivacaina Kabi viene utilizzata in dose singola o per trattamenti a breve termine nei pazienti con funzione renale compromessa, normalmente non è necessario modificarne la dose. L'acidosi e la diminuita concentrazione delle proteine

plasmatiche, frequentemente osservate in pazienti con insufficienza renale cronica, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

#### *Porfiria acuta*

Ropivacaina Kabi soluzione iniettabile 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.

#### *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*

##### Ropivacaina Kabi 2 mg/ml

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 la 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 recupero prolungato). A seguito della lenta eliminazione del prodotto nei neonati, il controllo deve protrarsi anche dopo la fine dell'infusione.

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

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina Kabi 2 mg/ml per il blocco regionale non sono state stabilite per i bambini di età inferiore a 12 anni.

##### Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml e Ropivacaina Kabi 10 mg/ml

La sicurezza e l'efficacia di Ropivacaina Kabi 7,5 e 10 mg/ml non sono state stabilite per i bambini fino a 12 anni compresi.

I neonati necessitano di una particolare attenzione a causa dell'imaturità delle vie metaboliche. Le grandi variazioni di concentrazione plasmatica di ropivacaina cloridrato osservate nei trial clinici condotti nei neonati suggeriscono che nei pazienti in questa fascia di età ci può essere un rischio aumentato di tossicità sistemica.

##### Ropivacaina Kabi 2 mg/ml:

Questo medicinale contiene 0,148 mmol (o 3,4 mg) di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

##### Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml:

Questo medicinale contiene 0,13 mmol (o 2,99 mg) di sodio per ml. Ciò va tenuto in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

##### Ropivacaina Kabi 10 mg/ml:

Questo medicinale contiene 0,12 mmol (o 2,8 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 ammidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Kabi con anestetici generali o oppiacei 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, somministrati in concomitanza con Ropivacaina Kabi possono interagire con ropivacaina cloridrato. La somministrazione prolungata di ropivacaina cloridrato deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Tranne che per la somministrazione epidurale in ostetricia, non ci sono sufficienti dati sull'utilizzo di ropivacaina cloridrato nelle donne in gravidanza. Studi sperimentali condotti su 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 condotti studi sugli effetti 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**

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Kabi è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo ammidico 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, e gli eventi causati dalla puntura dell'ago (per esempio, ematoma spinale, mal di testa dopo puntura posturale, meningite e ascesso epidurale).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e la chirurgia in generale e non è possibile distinguere quelle causate dalla situazione clinica da quelle causate dal medicinale o dal blocco neurale.

La percentuale attesa di pazienti che potrebbero manifestare reazioni avverse varia a seconda della via di somministrazione di Ropivacaina Kabi. Le reazioni avverse sistemiche e localizzate di Ropivacaina Kabi di solito si verificano a causa di una dose eccessiva, dal rapido assorbimento, o dall'accidentale iniezione intravascolare.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	non può essere definita sulla base dei dati disponibili

*Disturbi psichiatrici:*

Non comune: ansia

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea, parestesia, capogiro

Non comune: sintomi di tossicità del SNC (convulsioni, convulsioni da grande male, crisi convulsive, stordimento, parestesia periorale, sensazione di intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, disartria, spasmi muscolari, tremore)\*, ipoestesia

*Patologie cardiache:*

Comune: bradicardia, tachicardia

Raro: arresto cardiaco, aritmie cardiache

*Patologie vascolari:*

Molto comune: Ipotensione<sup>a</sup>

Comune: ipertensione

Non comune: sincope

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: dispnea

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: vomito<sup>b</sup>

*Patologie renali e urinarie:*

Comune: ritenzione urinaria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: dolore alla schiena, ipertermia, rigidità

Non comune: ipotermia

Raro: reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico ed orticaria)

\* Questi sintomi di solito si verificano a causa di iniezione intravascolare accidentale, overdose o rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

<sup>a</sup> un'ipotensione è meno frequente nei bambini (> 1/100).

<sup>b</sup> il vomito è più frequente nei bambini (> 1/10).

### 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.

#### *Tossicità sistemica acuta*

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 ammidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

#### *Tossicità del sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di 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.

### Popolazione pediatrica

La frequenza, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse nei bambini ci si aspetta siano le stesse di quelle degli adulti eccetto per l'ipotensione che si manifesta meno spesso nei bambini (<1 su 10) e il vomito che si manifesta più spesso nei bambini (>1 su 10).

Nei bambini, i primi segni di tossicità anestetica locale possono essere difficili da rilevare in quanto non sono in grado di esprimerli verbalmente

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi da sovradosaggio

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

### Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidici. Codice ATC: N01BB09

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

Il meccanismo d'azione è ascrivibile a 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'insorgenza dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (es. epinefrina). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di Ropivacaina Kabi vedere il paragrafo 4.2.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Ropivacaina cloridrato ha un centro chirale ed è disponibile come forma S-(-)-enantiomera levogira pura. È 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 dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. Ropivacaina cloridrato segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose.

La 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.

La 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 e 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, farmacologicamente attiva, sono state minori di quelle della concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina cloridrato ha un rapporto di estrazione epatica da intermedio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. In studi clinici condotti in bambini e adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine che determina una diminuzione della clearance totale e 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 a essere correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

La 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.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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 rispetto a quello osservato negli adulti.

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

#### Pazienti pediatrici

La farmacocinetica della 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 della 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 funzione epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzione 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 della 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 della ropivacaina cloridrato non legata ( $Cl_u$ ), per età superiori ai 6 mesi, ha raggiunto valori all'interno dell'intervallo degli adulti. I valori di clearance totale della ropivacaina cloridrato (Cl), riportati nella Tabella sotto, sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

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

Età	Peso corporeo <sup>a)</sup>	$Cl_u$ <sup>b)</sup>	$V_u$ <sup>c)</sup>	Cl <sup>d)</sup>	$t_{1/2}$ <sup>e)</sup>	$t_{1/2ppx}$ <sup>f)</sup>
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 per fascia di età dal WHO database.

b) clearance della ropivacaina cloridrato non legata

c) volume della distribuzione di ropivacaina cloridrato non legata

d) clearance totale della ropivacaina cloridrato

e) emivita terminale della ropivacaina cloridrato

f) emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica non legata ( $Cu_{max}$ ) simulata, dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati ed il tempo di concentrazione plasmatica massima non legata  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) 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 e ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

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

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

a) concentrazione plasmatica massima non legata

b) tempo di concentrazione plasmatica massima non legata

c) concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il valore soglia 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'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina 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 a dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina 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 (regolatore di pH)  
Sodio idrossido (regolatore di pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto la ropivacaina cloridrato è scarsamente solubile a pH superiore a 6,0.

### **6.3 Periodo di validità**

Validità prima dell'apertura  
3 anni

Validità dopo la prima apertura

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

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

Non refrigerare e non congelare.

Per la conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

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

Ropivacaina Kabi 2 mg/ml:  
10 ml in fiala di polipropilene trasparente.  
20 ml in fiala di polipropilene trasparente.

#### Ropivacaina Kabi 7,5 mg/ml:

10 ml in fiala di polipropilene trasparente.  
20 ml in fiala polipropilene trasparente.

#### Ropivacaina Kabi 10 mg/ml:

10 ml in fiala di polipropilene trasparente.  
20 ml in fiala di polipropilene trasparente.

Le fiale in polipropilene sono state appositamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luer lock e Luer fit.

#### Confezioni:

1, 5, 10 fiale in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

#### Manipolazione

Ropivacaina Kabi è senza conservanti ed è destinata a essere utilizzata una sola volta. Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è chiara, praticamente priva di particelle e se il contenitore è intatto.

Il contenitore intatto non deve essere posto nuovamente in autoclave.

#### Smaltimento

Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala - Verona

## **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040591101	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	1 fiala in PP da 10 ml in blister
040591113	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	5 fiale in PP da 10 ml in blister
040591125	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	10 fiale in PP da 10 ml in blister
040591164	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	1 fiala in PP da 20 ml in blister
040591176	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	5 fiale in PP da 20 ml in blister
040591188	Ropivacaina Kabi	2 mg/ml	10 fiale in PP da 20 ml in blister
040591226	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	1 fiala in PP da 10 ml in blister
040591238	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	5 fiale in PP da 10 ml in blister
040591240	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	10 fiale in PP da 10 ml in blister
040591289	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	1 fiala in PP da 20 ml in blister
040591291	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	5 fiale in PP da 20 ml in blister
040591303	Ropivacaina Kabi	7,5 mg/ml	10 fiale in PP da 20 ml in blister
040591315	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	1 fiala in PP da 10 ml in blister

040591327	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	5 fiale in PP da 10 ml in blister
040591339	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	10 fiale in PP da 10 ml in blister
040591404	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	1 fiala in PP da 20 ml in blister
040591416	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	5 fiale in PP da 20 ml in blister
040591428	Ropivacaina Kabi	10 mg/ml	10 fiale in PP da 20 ml in blister

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 dicembre 2011/ 15 Agosto 2013

## 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del...

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Kabi 5 mg/ml soluzione iniettabile

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 5 mg di ropivacaina cloridrato  
Ogni fiala da 10 ml contiene 50 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipienticon effetto noto:

Ogni fiala da 10 ml contiene 1,38 mmol (o 31,7 mg) di sodio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida, incolore con un pH da 4,0 a 6,0 e con osmolalità tra 270 e 330 mOsmol / kg

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Kabi 5mg/ml è indicata per somministrazione intratecale per l'anestesia chirurgica.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

## Posologia

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

La tabella seguente è una guida alle dosi consigliate per somministrazione intratecale negli adulti. La dose da utilizzare deve essere la più bassa richiesta per ottenere un blocco efficace. La dose da somministrare deve essere scelta anche basandosi sull'esperienza del medico e sulla conoscenza dello stato clinico del paziente.

	Concentrazione mg/ml	Volum e ml	Dose mg	Insorgenza attività minuti	Durata ore
<b>ANESTESIA CHIRURGICA</b>					
<b>Somministrazione intratecale</b>					
Chirurgia	5,0	3-5	15- 25	1-5	2-6

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

### **Compromissione renale**

Normalmente non è necessario modificare la dose del paziente se ha problemi di insufficienza renale quando si utilizza una singola dose o un trattamento a breve termine (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### **Compromissione epatica**

Ropivacaina cloridrato è metabolizzata nel fegato e quindi deve essere utilizzata con attenzione in pazienti con gravi problemi epatici. Dosi ripetute devono essere ridotte a causa dell'eliminazione ritardata (vedere paragrafo 4.4. e 5.2).

### **Pazienti pediatrici (al di sotto dei 12 anni)**

Non c'è esperienza di somministrazione intratecale nei neonati, lattanti e bambini (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

### Metodo di somministrazione

Somministrazione intratecale mediante iniezione.

Per evitare l'iniezione intravascolare si raccomanda una accurata aspirazione prima e durante l'iniezione. Una iniezione intravascolare per inavvertenza può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della velocità dei battiti cardiaci.

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

L'iniezione intratecale deve essere fatta dopo l'identificazione dello spazio subaracnoideo e dopo che il fluido cerebrospinale chiaro sia visto uscire dall'ago spinale, o sia rilevato dall'aspirazione.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità verso il principio attivo o verso altri anestetici locali di tipo ammidico o a uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Bisogna tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia locale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia endovenosa regionale.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Il blocco maggiore dei nervi è controindicato nei pazienti ipovolemici.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le procedure di anestesia locale 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). Dopo la somministrazione intratecale, non ci si aspetta una tossicità sistemica, a causa della bassa dose somministrata. Una dose eccessiva somministrata nello spazio subaracnoideo può portare a un blocco spinale totale (vedere paragrafo 4.9).

#### *Ipersensibilità*

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di ipersensibilità crociata con altri anestetici locali di tipo ammidico (vedere paragrafo 4.3).

#### *Ipovolemia*

I pazienti con ipovolemia, dovuta a qualsiasi causa, possono essere soggetti a improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia intratecale, indipendentemente dall'anestetico locale usato (Vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti in condizioni generali precarie*

Sebbene l'anestesia locale sia frequentemente indicata in questi pazienti, 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 funzione renale, richiedono una speciale attenzione.

#### *Pazienti con alterata funzione epatica e renale*

Ropivacaina cloridrato viene metabolizzata dal fegato e pertanto deve essere utilizzata con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica; la somministrazione di dosi ripetute deve essere ridotta a causa del ritardo nell'eliminazione.

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

#### *Porfiria acuta*

RopivacainaKabi soluzione iniettabile 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.

#### *Somministrazione prolungata*

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

#### *Pazienti pediatrici*

La somministrazione intratecale per uso in infanti e bambini non è documentata.

Questo medicinale contiene 0,138 mmol (o 3,17 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 ammidico, per esempio certi antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. L'uso contemporaneo di Ropivacaina Kabi con anestetici generali o oppiacei 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 somministrati in concomitanza a Ropivacaina Kabi. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati contemporaneamente con forti inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### **4.6 Fertilità, 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 su 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 merito sono stati condotti studi sugli effetti 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**

Il profilo delle reazioni avverse di Ropivacaina Kabi è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo ammidico 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 l'anestesia intratecale, e gli eventi causati dalla puntura dell'ago (per esempio, ematoma spinale, mal di testa dopo puntura posturale, meningite e ascesso epidurale).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate, nausea e ipotensione, sono molto frequenti durante l'anestesia e la chirurgia in generale e non è possibile distinguere quelli causati dalla situazione clinica da quelli causati dal medicinale o dal blocco neurale.

Il blocco spinale totale si può manifestare con tutti gli anestetici locali se una dose epidurale viene inavvertitamente somministrata per via intratecale, o se viene somministrata una dose intratecale troppo elevata. Le reazioni avverse sistemiche e localizzate di ropivacaina cloridrato di solito si verificano a causa di una dose eccessiva, dal rapido assorbimento, o dall'accidentale iniezione intravascolare. Tuttavia a causa delle basse dosi utilizzate per l'anestesia intratecale, non sono attese reazioni di tossicità sistemica.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Molto comune                       $\geq 1/10$

Comune	≥1/100 a <1/10
Non comune	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥1/10,000 a <1/1000
Molto raro	<1/10,000
Non nota	non può essere definito sulla base dei dati disponibili

*Disturbi psichiatrici:*

Non comune: ansia

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune: cefalea, parestesie, capogiro

Non comune: sintomi di tossicità CNS (convulsioni, convulsioni da grande male, crisi convulsive, stordimento, parestesia periorale, sensazione di intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, disartria, spasmi muscolari, tremore) \*, ipoestesia

*Patologie cardiache:*

Comuni: bradicardia, tachicardia

Rari: arresto cardiaco, aritmie cardiache

*Patologie vascolari:*

Molto comune: ipotensione<sup>a</sup>

Comune: ipertensione

Non comune: sincope

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Non comune: dispnea

*Patologie gastrointestinali:*

Molto comune: nausea

Comune: vomito<sup>b</sup>

*Patologie renali e urinarie:*

Comune: ritenzione urinaria

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune: dolore alla schiena, ipertermia, rigidità

Non comune: ipotermia

Raro: reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

\* Questi sintomi di solito si verificano a causa di iniezione intravascolare accidentale, overdose o rapido assorbimento (vedere paragrafo 4.9).

<sup>a</sup>l' ipotensione è meno frequente nei bambini (> 1 / 100).

<sup>b</sup> il vomito è più frequente nei bambini (> 1 / 10).

*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 intratecale troppo elevata viene somministrata.

#### *Tossicità sistemica acuta*

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 ammidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

#### *Tossicità del sistema nervoso centrale*

La tossicità del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali: disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiro, 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 e 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.

#### Pazienti pediatrici

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale in quanto possono non essere in grado di esprimersi verbalmente (vedere paragrafo 4.4).

Ropivacaina Kabi non è adatta per l'utilizzo nei bambini di età inferiore a 12 anni.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi da sovradosaggio

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (da pochi secondi a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di

concentrazione plasmatica potrebbe non essere raggiunto tra la prima e la seconda ora, in relazione al sito di iniezione, e pertanto i segni di tossicità possono essere ritardati (vedere paragrafo 4.8, "Tossicità acuta sistemica", "Tossicità del sistema nervoso centrale" e "Tossicità del sistema cardiovascolare").

Dopo la somministrazione intratecale, non ci si aspetta una tossicità sistemica, a causa della bassa dose somministrata. Una dose eccessiva somministrata nello spazio subaracnoideo può portare a un blocco spinale totale.

### Trattamento del sovradosaggio

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

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

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

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidi. Codice ATC: N01BB09

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

Il meccanismo d'azione è ascrivibile a 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'insorgenza dell'attività e la durata dell'efficacia anestetica a livello locale, dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose e non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore (es. epinefrina). Per i dettagli riguardanti l'inizio dell'attività e la durata dell'azione di Ropivacaina Kabi si rimanda alla Tabella riportata nel paragrafo 4.2.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Ropivacaina cloridrato ha un centro chirale ed è disponibile come forma S-(-)-enantiomera levogira pura. È 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 dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. Ropivacaina cloridrato segue una cinetica lineare e la  $C_{max}$  è proporzionale alla dose.

La 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.

La 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 ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,4 e 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 è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento postoperatorio di glicoproteina  $\alpha_1$ -acida.

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

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

La 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.

#### Biotrasformazione ed Eliminazione

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 - dealcolato (PPX) e del 4 - idrossi-dealcolato 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 rispetto a quello osservato negli adulti.

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

#### Pazienti pediatrici

La farmacocinetica della 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 della ropivacaina cloridrato non legata sono in funzione sia del peso corporeo, sia dell'età, fino a quando la funzione epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzione 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 della 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 della ropivacaina cloridrato non legata (Cl<sub>u</sub>), per età superiori a 6 mesi, ha raggiunto valori all'interno dell'intervallo degli adulti. I valori di clearance totale della ropivacaina cloridrato (Cl), riportati nella tabella sotto, sono quelli non influenzati dall'aumento postoperatorio della AAG.

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

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	Cl <sub>u</sub> <sup>b</sup>	V <sub>u</sub> <sup>c</sup>	CL <sup>d</sup>	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup>	t <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup>
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 per fascia di età -WHO database.  
b) clearance della ropivacaina cloridrato non legata  
c) volume di distribuzione della ropivacaina cloridrato non legata  
d) clearance totale della ropivacaina cloridrato  
e) emivita terminale della ropivacaina cloridrato  
f) emivita terminale di PPX

La media della massima concentrazione plasmatica non legata ( $Cu_{max}$ ) simulata, dopo un singolo blocco caudale tende ad essere più alta nei neonati ed il tempo di concentrazione plasmatica massima non legata  $Cu_{max}(t_{max})$  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 e ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

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

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

- a) concentrazione plasmatica massima non legata  
b) Tempo di concentrazione plasmatica massima non legata  
c) Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose normalizzata

A 6 mesi di vita, il valore soglia 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'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina 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 a dosi singole e ripetute, di tossicità riproduttiva, di potenziale mutagenico e di tossicità locale, non si sono evidenziati rischi per gli esseri umani, a parte quelli attesi in base all'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina 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 (regolatore di pH)  
Sodio idrossido (regolatore di pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Nelle soluzioni alcaline possono verificarsi precipitazioni in quanto ropivacaina cloridrato è scarsamente solubile a pH superiore a 6,0.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Validità prima dell' apertura

3 anni

#### Validità dopo la prima apertura

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

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

Non refrigerare e non congelare.

Per la conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

10 ml in fiala di polipropilene trasparente.

Le fiale in polipropilene sono state appositamente progettate per adattarsi a siringhe con attacco Luerlock e Luerfit.

Confezioni:

1, 5, 10 fiale in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

### Manipolazione

Ropivacaina Kabi è senza conservanti ed è destinata a essere utilizzata una sola volta. Eliminare qualsiasi soluzione non utilizzata.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è chiara, praticamente priva di particelle e se il contenitore è intatto.

Il contenitore intatto non deve essere posto nuovamente in autoclave

### Smaltimento

Qualsiasi prodotto medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala- Verona

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040591467 1 fiala in PP da 10 ML in blister  
040591479 5 fiale in PP da 10 ML in blister  
040591481 10 fiale in PP da 10 ML in blister

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

5 dicembre 2011/15 Agosto 2013

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

Determinazione AIFA del...