

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ropivacaina Actavis 2 mg/ml soluzione iniettabile:*

1 ml contiene 2,12 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 2 mg di ropivacaina cloridrato.  
Eccipiente: sodio 3,6 mg/ml

La fiala da 10 ml contiene 21,2 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 20 mg di ropivacaina cloridrato.

La fiala da 20 ml contiene 42,3 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 40 mg di ropivacaina cloridrato.

*Ropivacaina Actavis 7,5 mg/ml soluzione iniettabile:*

1 ml contiene 7,94 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 7,5 mg di ropivacaina cloridrato.  
Eccipiente: sodio 3,0 mg/ml

La fiala da 10 ml contiene 79,4 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 75 mg di ropivacaina cloridrato.

La fiala da 20 ml contiene 158,7 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 150 mg di ropivacaina cloridrato.

*Ropivacaina Actavis 10 mg/ml soluzione iniettabile:*

1 ml contiene 10,58 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 10 mg di ropivacaina cloridrato.  
Eccipiente: sodio 2,9 mg/ml

La fiala da 10 ml contiene 105,8 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 100 mg di ropivacaina cloridrato.

La fiala da 20 ml contiene 211,6 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 200 mg di ropivacaina cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Negli adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni per:

- Infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per il dolore post-operatorio o del travaglio
- Blocchi del campo chirurgico
- Blocco continuo dei nervi periferici mediante infusione continua o iniezioni in bolo intermittenti, ad esempio per il trattamento del dolore post-operatorio

Nei lattanti da un anno e bambini fino a 12 anni di età per:

- Blocco singolo e continuo del nervo periferico

Nei neonati, lattanti e bambini fino a 12 anni di età (per- e postoperatorio):

- Blocco epidurale caudale
- Infusione epidurale continua

Ropivacaina 7,5 mg/ml e 10 mg/ml è indicata negli adulti e bambini di età maggiore 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 Actavis deve essere usata solo da medici esperti di anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

### Posologia

#### Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni di età:

La seguente tabella è una guida al dosaggio per i tipi di blocco usati più comunemente. Si deve somministrare la dose minima richiesta per ottenere un blocco efficace. Per la scelta della dose sono fattori importanti l'esperienza del medico e la conoscenza dello stato fisico del paziente.

#### Ropivacaina 7.5 e 10mg/ml

<b>ANESTESIA CHIRURGICA</b>	<b>Concentrazione mg/ml</b>	<b>Volume ml</b>	<b>Dose mg</b>	<b>Inizio azione minuti</b>	<b>Durata ore</b>
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Chirurgia	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
Chirurgia	10	15-20	150-200	10-20	4-6
Parto cesareo	7,5	15-20	113-150 <sup>1)</sup>	10-20	3-5
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Per determinare il blocco per il controllo del dolore post-operatorio	7,5	5-15 (dipende dal livello dell'iniezione)	38-113	10-20	n/a <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 del campo chirurgico</b>					
Ad es. blocco dei nervi minori e infiltrazione	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

Per quanto riguarda il blocco dei nervi maggiori, può essere raccomandata una dose solo per il blocco del plesso brachiale. Per gli altri tipi di blocco dei nervi maggiori possono essere richieste dosi inferiori. Tuttavia, al momento non esiste esperienza di dosi specifiche raccomandate per altri tipi di blocco.

<sup>1)</sup> Si devono 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 somministrare altre due dosi, per un totale di 50 mg aggiuntivi.

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

<sup>3)</sup> La dose per il blocco dei nervi maggiori deve essere corretta secondo la sede di somministrazione e lo stato del paziente. I blocchi dei plessi interscalenico e sopraclavicolare possono essere associati a una maggiore frequenza di reazioni avverse serie, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato (vedere paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*).

#### Popolazione pediatrica fino a 12 anni di età inclusi

L'uso di Ropivacaina 7.5 e 10mg/ml può essere associato con eventi sistemici e centrali nei bambini. In questa popolazione i dosaggi più bassi (2 mg/ml 5 mg/ml) sono più appropriati per la somministrazione a questa popolazione

#### ***Ropivacaina 2mg/ml***

<b>TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO</b>	<b>Conc. mg/ml</b>	<b>Volume ml</b>	<b>Dose mg</b>	<b>Inizio azione min.</b>	<b>Durata ore</b>
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (ad es. trattamento del dolore del travaglio)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 min.)	20-30		
Infusione continua, ad es. dolore del travaglio	2,0	6-10 ml/ora	12-20 mg/ora	n/a	n/a
Trattamento del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/ora	12-28 mg/ora	n/a	n/a
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>					
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/ora	12-28 mg/ora	n/a	n/a
<b>Blocco del campo chirurgico</b>					
Ad es. blocco dei nervi minori e infiltrazione	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscalenico)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (ad es. trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/ora	10-20 mg/ora	n/a	n/a

n/a: non applicabile

Le dosi riportate in queste due tabelle sono quelle ritenute necessarie per produrre un blocco adeguato e devono essere considerate come guida per l'uso negli adulti. Possono verificarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio dell'azione e alla durata. Le cifre riportate nelle colonne "Dose" rispecchiano l'intervallo di dose media che si prevede sia necessario. Devono essere consultati testi di riferimento sia riguardo agli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo alle esigenze individuali del paziente.

In generale, l'anestesia chirurgica (ad es. somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosi più elevate. Si raccomanda l'uso della formulazione Ropivacaina Actavis 10 mg/ml per anestesia epidurale in interventi chirurgici ove sia richiesto un blocco motorio completo. Per l'analgesia (ad es. somministrazione epidurale per il trattamento del dolore acuto) sono raccomandate concentrazioni e dosi inferiori.

#### **Via di somministrazione**

Somministrazione perineurale ed epidurale mediante iniezione o infusione.

Per prevenire l'iniezione intravascolare si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando occorre iniettare una dose elevata, si raccomanda di eseguire una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina

(lignocaina) con adrenalina (epinefrina). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca e un'iniezione intratecale accidentale dai segni di blocco spinale.

Deve essere eseguita l'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale che deve essere iniettata lentamente o in dosi incrementali, alla velocità di 25-50 mg/min, tenendo sotto stretta osservazione le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Nel blocco epidurale in chirurgia, sono state usate e ben tollerate dosi singole fino a 250 mg di ropivacaina. Nel blocco del plesso brachiale è stata usata e ben tollerata una dose singola di 300 mg in un numero limitato di pazienti.

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua, sia per somministrazione in bolo ripetuta, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neurale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina somministrate nell'arco di 24 ore per analgesia chirurgica e post-operatoria sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/ora per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti sono state somministrate dosi più elevate fino a 800 mg/giorno 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, effettuare un blocco epidurale con ropivacaina 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene mantenuta con infusione di ropivacaina 2 mg/ml. Nella maggior parte dei casi di dolore post-operatorio da moderato a grave, la velocità di infusione di 6-14 ml (12-28 mg) 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 oppiacei.

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 µg/ml, per il trattamento del dolore post-operatorio. L'associazione di ropivacaina e fentanil ha fornito un ulteriore controllo del dolore, ma è stata causa di effetti indesiderati dovuti alla somministrazione dell'oppiaceo. L'associazione di ropivacaina e fentanil è stata oggetto di studio solo per ropivacaina 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia mediante infusione continua, sia con iniezioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neurale a livello locale. In alcuni studi clinici effettuati, il blocco del nervo femorale è stato ottenuto con 300 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml e il blocco interscalenico con 225 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml somministrati prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina 2 mg/ml. Le velocità di infusione o le iniezioni intermittenti di 10-20 mg ogni ora per 48 ore hanno fornito una analgesia adeguata e sono state ben tollerate.

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

#### *Compromissione renale:*

Normalmente non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale in caso di somministrazione di dose singola o per un trattamento a breve termine (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

#### *Compromissione epatica:*

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata a livello epatico e pertanto deve essere somministrata con cautela ai pazienti affetti da grave epatopatia. È possibile che sia necessario ridurre le dosi ripetute a causa del ritardo nell'eliminazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### **Pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 12 anni (fino a 25 kg di peso corporeo)**

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

La dose indicata in tabella deve essere considerata come guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali. In bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio, che deve essere basata sul peso corporeo ideale.

Il volume della dose singola per i blocchi epidurali caudali e il volume della dose del bolo epidurale non deve superare i 25 ml per nessun paziente.

Devono essere consultati testi di riferimento sia riguardo agli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo alle esigenze individuali del paziente

- Le dosi inferiori sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici mentre quelle più elevate per i blocchi epidurali lombari e caudali.
- Raccomandata per i blocchi epidurali lombari. La dose del bolo per il trattamento del dolore epidurale toracico deve essere ridotta.

#### Lattanti e bambini di età compresa fra 1 e 12 anni:

Le dosi proposte di ropivacaina per il blocco periferico nei lattanti e bambini forniscono delle linee guida per l'utilizzo in bambini senza una grave patologia. Dosi più ridotte e un attento monitoraggio sono raccomandate per bambini con una grave patologia

Singole iniezioni per il blocco del nervo periferico (ad esempio blocco nervo ilio inguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare i 2,5-3 mg/Kg

Un infusione continua per il blocco del nervo periferico è raccomandata a 0.2-0.6mg/Kg/h (0.1-0.3 ml/Kg/h) fino a 72 ore.

L'uso della ropivacaina nei bambini prematuri non è stato documentato

Per i bambini con peso corporeo superiore a 25 kg non sono disponibili dati che consentano di fornire raccomandazioni dettagliate.

#### **Modo di somministrazione**

Per prevenire l'iniezione intravascolare si raccomanda una attenta aspirazione prima e durante l'iniezione. Durante l'iniezione è necessario monitorare attentamente le funzioni vitali del paziente. Se si manifestano sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Nella maggioranza dei pazienti una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina 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 raccomandato nei testi di riferimento. Nei bambini di età superiore ai 4 anni, sono state valutate dosi fino a 3 mg/kg per una concentrazione di ropivacaina pari a 3 mg/ml. Tuttavia, questa concentrazione è associata a una maggiore incidenza di blocco motorio.

Si raccomanda il frazionamento della dose calcolata di anestetico locale, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Per l'infusione raccomandata di ropivacaina, deve essere usata Ropivacaina Actavis soluzione per infusione.

#### 4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Occorre tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia epidurale o regionale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia regionale endovenosa.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- Ipovolemia.

#### 2.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere immediatamente disponibili le attrezzature e i prodotti medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione di emergenza.

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

Il medico responsabile deve adottare le precauzioni necessarie a evitare una iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti indesiderati, della tossicità sistemica e di altre complicazioni (vedere paragrafi 4.8 e 4.9), come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare a un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Si sono verificate convulsioni con maggiore frequenza dopo blocco del plesso brachiale e blocco epidurale. Verosimilmente questo deriva da un'iniezione intravascolare accidentale o da un assorbimento eccessivamente rapido dalla sede dell'iniezione.

E' richiesta cautela per prevenire iniezioni in zone infiammate

##### Cardiovascolare

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

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

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

##### Blocco dei nervi periferici principali

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

### Ipersensibilità

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di allergia crociata con altri anestetici locali di tipo amidico, vedere paragrafo 4.3.

### Ipovolemia

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

### Pazienti in cattive condizioni di salute generale

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 disfunzioni renali, richiedono una speciale attenzione, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

### Pazienti con insufficienza epatica e renale

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

### Porfiria acuta

La ropivacaina soluzione iniettabile e per infusione è potenzialmente porfirogenica e deve essere prescritta a pazienti affetti da porfiria acuta solo nel caso in cui non sia disponibile nessun trattamento alternativo. Appropriate precauzioni devono essere prese nel caso di pazienti vulnerabili, in accordo con i libri di testo standard e / o in consultazione con esperti dell'area patologica.

### Somministrazione prolungata

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

### Eccipienti

Questo prodotto medicinale contiene

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

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

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

Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

### Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 7.5 e 10mg/ml nei bambini fino a 12 anni incluso non è stata stabilita.

I neonati possono aver bisogno di un'attenzione particolare a causa dello sviluppo incompleto dei percorsi metabolici. Le variabilità più grandi nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono che ci può essere un rischio di tossicità sistemica nei neonati in questa classe di età.

I neonati possono richiedere attenzione particolare in virtù dell'imaturità delle vie metaboliche. Le notevoli variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti su neonati suggeriscono che può essere presente un rischio maggiore di tossicità sistemica in questa fascia d'età, in particolare durante l'infusione epidurale continua.

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

Quando si somministra ropivacaina ai pazienti in questa fascia d'età, è necessario un monitoraggio regolare della tossicità sistemica (ad es. mediante segni di tossicità a carico del SNC, ECG, valore di saturazione dell'ossigeno

nel sangue) e della neurotossicità locale (ad es. recupero prolungato), che deve essere protratto dopo la fine dell'infusione a causa della lenta eliminazione del farmaco nei neonati.

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml nel blocco dei nervi periferici non è stata stabilita per i lattanti al di sotto di 1 anno di età

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml nel blocco dei nervi periferici non è stata stabilita per i bambini al di sotto dei 12 anni

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

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

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

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

##### *Gravidanza.*

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

##### *Allattamento*

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Generale

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

Le reazioni avverse da farmaco devono essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, quali ad esempio una diminuzione della pressione arteriosa e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse al farmaco

Le frequenze usate nella tabella sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Parestesia, capogiro, cefalea
	<i>Non comune</i>	Sintomi di tossicità del SNC (Convulsioni, crisi convulsive tipo grande male, crisi epilettiche, sensazione di stordimento mentale, parestesia circumorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, disartria, spasmi muscolari, tremore)*, ipoestesia
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Bradycardia, tachycardia
	<i>Raro</i>	Arresto cardiaco, aritmia
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i>	Ipotensione
	<i>Comune</i>	Iperensione
	<i>Non comune</i>	Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i>	Nausea
	<i>Comune</i>	Vomito
Patologie renali e urinarie	<i>Comune</i>	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i>	Aumento della temperatura, rigidità, dolore alla schiena
	<i>Non comune</i>	Ipotermia
	<i>Raro</i>	Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

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

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

\*Questi sintomi si manifestano in genere a causa di iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido (vedere paragrafo 4.9):

### **Reazioni avverse da farmaco correlate alla classe:**

#### *Complicazioni neurologiche*

Neuropatia e trauma del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che possono indurre rari casi di conseguenze permanenti, sono stati associati all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

#### *Blocco spinale totale*

Il blocco spinale totale può verificarsi se una dose epidurale viene somministrata accidentalmente per via intratecale.

#### *Tossicità sistemica acuta*

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

#### *Tossicità del sistema nervoso centrale*

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente.

Inizialmente si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, sensazione di stordimento, ronzio e parestesia. Effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con una malattia neurologica sottostante. Possono seguire incoscienza e convulsioni da 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 dal sistema nervoso centrale e ai successivi metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

#### *Tossicità 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 endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di diminuzione della conduttività e della contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari sono generalmente preceduti da segni di tossicità a carico 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, il tipo, la gravità degli eventi avversi nei bambini sono attese essere le stesse negli adulti ad eccezione dell'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (<1 in 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 in 10)

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

#### *Trattamento della tossicità sistemica acuta*

Vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio

### **4.9 Sovradosaggio**

#### *Sintomi:*

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediate reazioni tossiche sistemiche (da entro pochi secondi a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio, il picco di concentrazione plasmatica può non essere raggiunto per una o due ore, in funzione della sede di iniezione, pertanto i segni di tossicità possono essere ritardati. (Vedere paragrafo 4.8 Tossicità sistemica acuta, tossicità del sistema nervoso centrale e tossicità cardiovascolare).

#### *Trattamento*

In caso di comparsa di segni di tossicità sistemica acuta, interrompere immediatamente l'iniezione di anestetico locale e trattare tempestivamente i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) con supporto appropriato delle vie respiratorie e somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio, praticare immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. È di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

Se si manifesta depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), occorre prendere in considerazione un trattamento appropriato con somministrazione di liquidi per via endovenosa, farmaci vasopressori e/o inotropi. Ai bambini devono essere somministrate dosi commisurate all'età e al peso.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. L'inizio dell'azione e la durata dell'effetto anestetico a livello locale dipendono dalla sede di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [ad es. adrenalina (epinefrina)].

Per informazioni relative all'inizio e alla durata dell'azione, vedere la tabella dei dosaggi nel paragrafo 4.2.

In volontari sani, la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. L'esperienza clinica con questa sostanza attiva indica un buon margine terapeutico se usata in modo adeguato alle dosi raccomandate.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

La concentrazione plasmatica della ropivacaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del tessuto nella sede di iniezione. La ropivacaina segue una farmacocinetica lineare e il picco di concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose.

La ropivacaina mostra, nell'adulto, un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante della velocità nell'eliminazione della ropivacaina; questo spiega perché l'emivita terminale apparente di eliminazione dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina mostra anche un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale 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 e un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica media pari a 0,4. È

principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha$ -1 acida (AAG) nel plasma, con una frazione non legata pari a circa il 6%.

Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio 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 ha un rapporto di estrazione epatico da medio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione nel plasma di farmaco non legato. Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine, che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance della ropivacaina non legata rimane invariata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili della frazione non legata osservate durante l'infusione post-operatoria. È la frazione plasmatica non legata a essere correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

La ropivacaina 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.

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata, prevalentemente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, complessivamente l'86% della dose viene eliminato nelle urine e di questo solo l'1% è farmaco non modificato. Il metabolita principale è la 3-idrossi-ropivacaina (circa 37%) che viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato (PPX) e del metabolita 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3% della dose. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, si rileva in concentrazioni appena determinabili nel plasma.

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

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

### **Ropivacaina Actavis 2 mg/ml soluzione iniettabile:**

#### *Pediatria*

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

La clearance della ropivacaina non legata (Cl<sub>u</sub>), per età superiori ai 6 mesi, ha raggiunto valori tipici all'interno dell'intervallo degli adulti. I valori di clearance totale (CL) della ropivacaina, riportati nella seguente tabella, sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

Stime dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una popolazione pediatrica aggregata:

Fascia d'età	Peso corporeo <sup>a</sup> kg	Cl <sub>u</sub> <sup>b</sup> (L/ora/kg)	V <sub>d</sub> <sup>c</sup> (L/kg)	CL <sup>d</sup> (L/ora/kg)	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>e</sup>	t <sub>1/2</sub> ppx(h) <sup>f</sup>
Neonati	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mese	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mesi	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 anno	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 anni	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 anni	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup> Peso corporeo medio per la rispettiva fascia d'età, database dell'OMS.

<sup>b</sup> Clearance della ropivacaina non legata

<sup>c</sup> Volume di distribuzione della ropivacaina non legata

<sup>d</sup> Clearance totale della ropivacaina

<sup>e</sup> Emivita terminale della ropivacaina

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

La media della concentrazione plasmatica massima non legata simulata ( $Cu_{max}$ ) dopo un singolo blocco caudale tendeva a essere più elevata nei neonati e il tempo a  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) diminuiva con l'aumentare dell'età (vedere la seguente tabella). Anche 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 paragrafo 4.4).

Media simulata e intervalli osservati di  $Cu_{max}$  non legata dopo un singolo blocco caudale:

Fascia d'età	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}$ (mg/l)	$T_{max}$	$Cu_{max}$ (mg/l)
0-1 mesi	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

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

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

<sup>c</sup> Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e corretta in funzione della dose

A 6 mesi di vita, il breakpoint per il cambiamento della velocità della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita PPX non legato raggiunge rispettivamente il 34% e 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; questo è correlato all'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia, quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per l'infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni basate sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica, e la loro variabilità nell'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 perché il limite superiore previsto dell'intervallo di confidenza al 90% raggiunga la soglia della tossicità sistemica. I fattori di corrispondenza per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

sodio cloruro

sodio idrossido (per la correzione del pH)

acido cloridrico al 3,6% (per la correzione del pH)

acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

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

In soluzioni alcaline può verificarsi precipitazione perché la ropivacaina mostra scarsa solubilità a pH >6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Fiale:*  
2 anni

*Periodo di validità in uso:*

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non congelare.

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

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Fiale in polipropilene, confezionate sterili in buste blister o buste trasparenti.

*Confezioni:*

5 fiale da 10 ml

5 fiale da 20 ml

50 fiale da 10 ml [confezione ospedaliera]

50 fiale da 20 ml [confezione ospedaliera]

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

*Manipolazione*

Ropivacaina Actavis è privo di conservanti ed è monouso. Eliminare le eventuali soluzioni non utilizzate.

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

Il contenitore intatto non deve essere autoclavato. La confezione in busta sterile deve essere scelta nei casi in cui sia richiesta una sterilità anche della superficie esterna della fiala.

*Smaltimento*

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Italy S.p.A. – Via L. Pasteur, 10 – 20014 Nerviano (Milano)

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

040137059 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML  
040137061 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML  
040137073 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137085 - " 2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137097 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML  
040137109 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML  
040137111 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137123 - " 7,5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137135 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML  
040137147 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML  
040137150 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137162 - " 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA

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

Determina n. 2046/2011 del 02/11/2011 – G.U. Suppl.n. 41 del 16/02/2011

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

Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Actavis 5 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ropivacaina Actavis 5 mg/ml soluzione iniettabile*: 1 ml contiene 5,29 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 5 mg di ropivacaina cloridrato.

La fiala da 10 ml contiene 52,9 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 50 mg di ropivacaina cloridrato.

La fiala da 20 ml contiene 105,8 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 100 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipiente: cloruro di sodio (3,2 mg/ml)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropivacaina Actavis 5 mg/ml soluzione iniettabile è indicato per:

- la somministrazione intratecale nell'anestesia chirurgica negli adulti.
- Blocco del singolo nervo periferico nei lattanti da 1 anno in poi e bambini fino a 12 anni inclusi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La ropivacaina deve essere usata solo da medici esperti di anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

#### *Posologia*

*Adulti e adolescenti (al di sopra dei 12 anni di età)*:

La seguente tabella è una guida al dosaggio per la somministrazione intratecale negli adulti. Si deve somministrare la dose minima richiesta per ottenere un blocco efficace. Per la scelta della dose sono fattori importanti l'esperienza dell'anestesista e la conoscenza dello stato fisico del paziente.

#### **Anestesia chirurgica**

Concen- trazione di ropivacaina cloridrato	Volume [ml]	Dose [mg] di ropivacaina cloridrato	Inizio azione minuti	Durata ore
---	----------------	--	----------------------------	---------------

[mg/ml]					
<b>Somministrazione intratecale</b>					
Chirurgia	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6
Le dosi riportate nella tabella sono quelle ritenute necessarie per produrre un blocco adeguato e devono essere considerate come guida per l'uso negli adulti. Possono verificarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio dell'azione e alla durata. Le cifre riportate nella colonna "Dose" rispecchiano l'intervallo di dose media che si prevede sia necessario. Devono essere consultati testi di riferimento sia riguardo agli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo alle esigenze individuali del paziente.					

#### *Compromissione renale:*

Normalmente non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale in caso di somministrazione di dose singola o per un trattamento a breve termine (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata a livello epatico e pertanto deve essere somministrata con cautela ai pazienti affetti da grave epatopatia. È possibile che sia necessario ridurre le dosi ripetute a causa del ritardo nell'eliminazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica:*

La somministrazione intratecale non è stata studiata oggetto di studio in lattanti, bambini piccoli o bambini.

Tabella 1 Dosi per l'utilizzo nei lattanti e bambini di età compresa fra 1 e 12 anni

	Concentrazione	Volume	Dose [mg/Kg]
<b>Trattamento del dolore acuto (pre- e postoperativo)</b>			
Singola iniezione per il blocco del nervo periferico (ad es: blocco del nervo ilioinguineale, blocco del plesso brachiale)	5,0 mg/mL	0,5-0,6 mL/Kg	2.5-3.0 mg/Kg
Infusione continua del blocco del nervo periferico <sup>1</sup>	2.0 mg/mL	0.1-0.3 mL/Kg/h	0.2 - 0.6mg/Kg/h
<sup>1</sup> Durata raccomandata dell'infusione continua: fino a 72 ore			

#### **Modo di somministrazione**

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

Deve essere eseguita l'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale che deve essere iniettata lentamente, alla velocità di 25-50 mg/min, tenendo sotto stretta osservazione le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

L'iniezione intratecale deve essere effettuata dopo aver identificato lo spazio sub-aracnoideo e avere osservato la fuoriuscita di liquido cerebrospinale (CFS) dall'ago spinale o averlo rilevato per aspirazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Occorre tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia spinale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia regionale endovenosa.
- Anestesia paracervicale ostetrica.
- I blocchi di nervi maggiori sono controindicati in pazienti che presentano ipovolemia.

### 3.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere immediatamente disponibili le attrezzature e i prodotti medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione di emergenza.

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

Il medico responsabile deve adottare le precauzioni necessarie per evitare un'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti indesiderati, della tossicità sistemica e di altre complicazioni. A causa della bassa dose somministrata, non è prevista alcuna tossicità sistemica in seguito alla somministrazione intratecale. L'iniezione di dosi eccessive nel canale spinale può portare ad un blocco spinale totale (vedere paragrafo 4.9).

#### *Cardiovascolare*

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

#### *Ipersensibilità*

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

#### *Ipovolemia*

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

#### *Pazienti in condizioni generali precarie*

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

#### *Pazienti con insufficienza epatica e renale*

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

#### *Porfiria acuta*

La ropivacaina soluzione iniettabile è potenzialmente porfirogenica ed deve essere prescritta a pazienti affetti da porfiria acuta solo nel caso in cui non sia disponibile nessun trattamento alternativo. Appropriate precauzioni devono essere prese nel caso di pazienti vulnerabili, in accordo con i libri di testo standard e / o in consultazione con esperti dell'area patologica.

### *Somministrazione prolungata*

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

### *Eccipienti*

Ropivacaina Actavis 5 mg/ml soluzione iniettabile contiene 0,14 mmol (3,2 mg) di sodio per ml. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina non è stata stabilita nei bambini.

I neonati possono aver bisogno di un'attenzione particolare a causa dello sviluppo incompleto dei percorsi metabolici. Le variabilità più grandi nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici nei neonati suggeriscono che ci può essere un rischio di tossicità sistemica nei neonati in questa classe di età.

La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 5 mg/ml nel blocco dei nervi periferici non è stata stabilita per i lattanti al di sotto di 1 anno di età.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

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

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

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

### *Gravidanza*

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

### *Allattamento*

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Generale

Il profilo delle reazioni avverse della ropivacaina è simile a quello degli altri anestetici locali di tipo amidico a lunga durata d'azione. Gli effetti indesiderati devono essere distinti dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, quali ad esempio una diminuzione della pressione arteriosa e bradicardia durante l'anestesia intratecale, e da eventi causati dalla puntura (ad es. ematoma spinale, cefalea postdurale, meningite e ascesso epidurale). Molti degli effetti indesiderati più comuni, quali nausea, vomito e ipotensione, generalmente sono molto frequenti durante l'anestesia e le procedure chirurgiche. Non è possibile distinguere quelli causati dalla situazione clinica da quelli causati dal farmaco o dal blocco.

Se viene somministrata accidentalmente una dose epidurale per via intratecale, o viene somministrata una dose intratecale eccessiva, si può verificare un blocco spinale totale con tutti gli anestetici locali. Gli effetti indesiderati sistemici e locali della ropivacaina solitamente si verificano a causa di sovradosaggio, assorbimento rapido oppure iniezione intravascolare accidentale. In virtù dei bassi dosaggi utilizzati nell'anestesia intratecale, tuttavia, non si prevedono reazioni di tossicità sistemica.

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse al farmaco

Le frequenze usate nella tabella sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )

<b>Classificazione per organi sistemi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema nervoso	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i>	Mal di testa Parestesia, capogiro, ipoestesia
Patologie cardiache	<i>Molto comune</i>	Bradycardia
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i>	Ipotensione Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Comune</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i>	Nausea, vomito
Patologie renali e urinarie	<i>Molto Comune</i>	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i> <i>Raro</i>	Dolore alla schiena, ipotermia, rigidità Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

Reazioni avverse da farmaco correlate alla classe:

##### *Complicazioni neurologiche*

Neuropatia e disfunzioni del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che possono indurre rari casi di conseguenze permanenti, sono state associate all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

##### *Blocco spinale totale*

Il blocco spinale totale può verificarsi se viene somministrata una elevata dose intratecale.

##### *Tossicità sistemica acuta*

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

eccezionalmente rapido da un'area molto vascolarizzata. Le reazioni a carico del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

#### *Sistema nervoso centrale*

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, sensazione di stordimento, ronzio e parestesia. Effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare, che possono precedere l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere scambiati per un comportamento nevrotico. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive tipo 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 dal sistema nervoso centrale e ai successivi metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

#### *Tossicità 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 endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di diminuzione della conduttività e della contrattilità.

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

#### *Trattamento della tossicità acuta*

Vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

#### *Popolazione pediatrica:*

La frequenza, il tipo, la gravità degli eventi avversi nei bambini sono attese essere le stesse negli adulti ad eccezione dell'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (<1 in 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 in 10)

Nei bambini, sintomi precoci di tossicità da anestetico locale possono essere difficili da individuare poiché i bambini possono essere incapaci a riferirli oralmente

## **4.9 Sovradosaggio**

### ***Sintomi***

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (da entro pochi secondi a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica può non essere raggiunto per una o due ore dopo l'iniezione, in funzione della sede di iniezione, pertanto i segni di tossicità possono essere ritardati (vedere paragrafo 4.8 Tossicità sistemica acuta, tossicità del sistema nervoso centrale e tossicità cardiovascolare).

A causa della bassa dose somministrata, non è prevista alcuna tossicità sistemica in seguito alla somministrazione intratecale. L'iniezione di dosi eccessivamente elevate nella zona subaracnoidea può portare a blocco spinale totale.

### ***Trattamento della tossicità acuta***

In caso di comparsa di segni di tossicità sistemica acuta, interrompere immediatamente l'iniezione di anestetico locale e trattare tempestivamente i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) con supporto appropriato delle vie respiratorie e somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio, praticare immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. È di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

Se si manifesta depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), occorre prendere in considerazione un trattamento appropriato con somministrazione di liquidi per via endovenosa, farmaci vasopressori e/o inotropi. Ai bambini devono essere somministrate dosi commisurate all'età e al peso.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. L'inizio dell'azione e la durata dell'effetto anestetico a livello locale dipendono dalla sede di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dall'aggiunta di un vasocostrittore [ad es. adrenalina (epinefrina)].

Per informazioni relative all'inizio e alla durata dell'azione, vedere la tabella dei dosaggi nel paragrafo 4.2.

In volontari sani, la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. L'esperienza clinica con questo farmaco indica un buon margine terapeutico se usato in modo adeguato alle dosi raccomandate.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

La concentrazione plasmatica della ropivacaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del tessuto nella sede di iniezione. La ropivacaina segue una farmacocinetica lineare e il picco di concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose.

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

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

Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio di glicoproteina  $\alpha$ -1 acida.

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

La farmacocinetica della ropivacaina dopo anestesia regionale non è influenzata dall'età dei bambini tra 1 e 12 anni di età. In questa fascia d'età, la ropivacaina ha una clearance plasmatica totale nell'ordine dei 7,5 ml/min kg, una clearance plasmatica della frazione libera di 0,15 l/min kg, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 2,4 l/kg, una frazione non legata del 5 % e un'emivita terminale di 3 ore. La ropivacaina mostra assorbimento bifasico dallo spazio caudale. La clearance in relazione al peso corporeo in questa fascia d'età è circa la stessa degli adulti.

La ropivacaina 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.

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata, prevalentemente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, complessivamente l'86% della dose viene eliminato nelle urine e di questo solo l'1% è farmaco non modificato. Il metabolita principale è la 3-idrossi-ropivacaina (circa 37%) che viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato (PPX) e del metabolita 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3% della dose. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, si rileva in concentrazioni appena determinabili nel plasma.

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

La farmacocinetica della ropivacaina è stata caratterizzata sulla base dei dati ottenuti dall'analisi dei dati di farmacocinetica su un pool di popolazione di 192 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. La clearance della frazione della ropivacaina non legata, del metabolita N-dealchilato (PPX) ed il volume di distribuzione della ropivacaina non legata dipendono sia dal peso corporeo, sia dalla età, fino a quando la funzionalità epatica non raggiunge la maturità, successivamente sono in funzione principalmente del peso corporeo. La completa funzionalità della clearance della frazione non legata della ropivacaina sembra completarsi entro 3 anni di età, quella del metabolita PPX entro 1 anno ed il volume di distribuzione della ropivacaina non legata entro i due anni di vita.

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

La clearance della ropivacaina non legata, per bambini di età superiore a 6 mesi ha raggiunto valori entro il range degli adulti. I valori di clearance totale della ropivacaina riportati nella tabella seguente sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

Stima dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una di popolazione pediatrica

Età	Peso corporeo <sup>a</sup>	CL <sub>U</sub> <sup>b</sup> (L/h/kg)	V <sub>u</sub> <sup>c</sup> (L/kg)	CL <sup>d</sup> (L/h/kg)	t <sub>½</sub> <sup>e</sup> (h)	t <sub>½ppx</sub> <sup>f</sup> (h)
Neonati	3.27	2.40	21.86	0.096	6.3	43.3
1 mese	4.29	3.60	25.94	0.143	5.0	25.7
6 mesi	7.85	8.03	41.71	0.320	3.6	14.5
1 anno	10.15	11.32	52.60	0.451	3.2	13.6
4 anni	16.69	15.91	65.24	0.633	2.8	15.1

10 anni	32.19	13.94	65.57	0.555	3.3	17.8
---------	-------	-------	-------	-------	-----	------

<sup>a</sup> peso corporeo medio per fascia di età – WHO database.

<sup>b</sup> clearance della ropivacaina non legata

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

<sup>d</sup> clearance totale della ropivacaina

<sup>e</sup> emivita terminale della ropivacaina

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

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

La media simulata della concentrazione plasmatica non legata alla fine di un'infusione epidurale continua di 72 ore alla dose raccomandata ha evidenziato livelli più alti nei neonati rispetto ai lattanti ed ai bambini (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Gruppo di età	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}$ <sup>a</sup> (mg/L)	$t_{max}$ <sup>b</sup> (h)	$Cu_{max}$ <sup>c</sup> (mg/L)
0-1 mese	2.00	0.0582	2.00	0.05-0.08 (n=5)
1-6 mesi	2.00	0.0375	1.50	0.02-0.09 (n=18)
6-12 mesi	2.00	0.0283	1.00	0.01-0.05 (n=9)
1-10 anni	2.00	0.0221	0.50	0.01-0.05 (n=60)

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

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

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

Al sesto mese di vita, che corrisponde al valore soglia per il cambio della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance della ropivacaina non legata e del metabolita PPX non legato raggiungono 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.

La stima della concentrazione totale plasmatica della ropivacaina non legata e del PPX, basata su parametri di farmacocinetica e sull'analisi della varianza nella popolazione indica che la dose raccomandata per un singolo blocco caudale deve essere aumentata di un fattore 2,7 nel gruppo dei più piccoli e di un fattore 7,4 nel gruppo di età da 1 a 10 anni in modo che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% arrivi alla soglia della tossicità sistemica.

I fattori corrispondenti per l'infusione epidurale continua sono 1,8 e 3,8 rispettivamente.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

sodio cloruro  
sodio idrossido (per la correzione del pH)  
acido cloridrico al 3,6% (per la correzione del pH)  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Dal momento che non sono stati effettuati studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere diluito o miscelato con altri medicinali. In soluzioni alcaline si possono formare precepitati poiché la ropivacaina è scarsamente solubile a pH > 6.

### **6.3 Periodo di validità**

Fiale:  
2 anni

#### *Periodo di validità in uso:*

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Non congelare.  
Per la conservazione dopo l'apertura, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Fiale in polipropilene, confezionate sterili in buste blister o buste trasparenti.

#### *Confezioni:*

5 fiale da 10 ml

5 fiale da 20 ml  
50 fiale da 10 ml [confezione ospedaliera]  
50 fiale da 20 ml [confezione ospedaliera]

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

### Manipolazione

Ropivacaina Actavis è privo di conservanti ed è monouso. Eliminare le eventuali soluzioni non utilizzate.

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

Il contenitore intatto non deve essere autoclavato. La confezione in busta sterile deve essere scelta nei casi in cui sia richiesta una sterilità anche della superficie esterna della fiala.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Italy S.p.A. – Via L. Pasteur, 10 – 20014 Nerviano (Milano)

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

040137174 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML  
040137186 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 5 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML  
040137198 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 20 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA  
040137200 - " 5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE " 50 FIALE PP IN BLISTER DA 10 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA

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

Determina n. 2046/2011 del 02/11/2011 – G.U. Suppl.n. 41 del 16/02/2011

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

Novembre 2012

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropivacaina Actavis 2 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ropivacaina Actavis 2 mg/ml soluzione per infusione:*

1 ml contiene 2,12 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 2 mg di ropivacaina cloridrato.

100 ml contengono 211,6 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 200 mg di ropivacaina cloridrato.

200 ml contengono 423,2 mg di ropivacaina cloridrato monoidrato, equivalenti a 400 mg di ropivacaina cloridrato.

Eccipiente: sodio (3,6 mg/ml)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Negli adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni per

- Infusione epidurale continua o somministrazione in bolo intermittente per il dolore post-operatorio o del travaglio
- Blocchi del campo chirurgico

Blocco continuo dei nervi periferici mediante infusione continua o iniezioni in bolo intermittenti, ad esempio per il trattamento del dolore post-operatorio.

Nei lattanti da un anno e bambini fino a 12 anni di età incluso

- Blocco singolo e continuo del nervo periferico

Nei neonati, infanti e bambini fino a 12 anni per (per- e postoperativo)

- Blocco epidurale caudale
- Infusione epidurale continua

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ropivacaina Actavis deve essere usato solo da medici esperti di anestesia regionale o sotto la loro supervisione.

#### Posologia

**Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni di età:**

La seguente tabella è una guida al dosaggio per i tipi di blocco usati più comunemente. Si deve somministrare la dose minima richiesta per ottenere un blocco efficace. Per la scelta della dose sono fattori importanti l'esperienza del medico e la conoscenza dello stato fisico del paziente.

TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO	Conc. mg/ml	Volume ml	Dose mg	Inizio azione min.	Durata ore
<b>Somministrazione epidurale lombare</b>					
Bolo	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Iniezioni intermittenti (top-up) (ad es. gestione del dolore del travaglio)	2,0	10-15 (intervallo minimo 30 minuti)	20-30		
Infusione continua, ad es. dolore del travaglio	2,0	6-10 ml/ora	12-20 mg/ora	n/a	n/a
Trattamento del dolore post-operatorio	2,0	6-14 ml/ora	12-28 mg/ora	n/a	n/a
<b>Somministrazione epidurale toracica</b>	2,0				
Infusione continua (trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	6-14 ml/ora	12-28 mg/ora	n/a	n/a
<b>Blocco del campo chirurgico</b>	2,0				
Ad es. blocco dei nervi minori e infiltrazione	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscalenico)	2,0				
Infusione continua o iniezioni intermittenti (ad es. trattamento del dolore post-operatorio)	2,0	5-10 ml/ora	10-20 mg/ora	n/a	n/a

*n/a: non applicabile*

Le dosi riportate nella tabella precedente sono quelle ritenute necessarie per produrre un blocco adeguato e devono essere considerate come guida per l'uso negli adulti. Possono verificarsi variazioni individuali relativamente ai tempi di inizio dell'azione e alla durata. Le cifre riportate nelle colonne "Dose" rispecchiano l'intervallo di dose media che si prevede sia necessario. Devono essere consultati testi di riferimento sia riguardo agli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo alle esigenze individuali del paziente.

**Via di somministrazione**

Somministrazione perineurale ed epidurale mediante iniezione o infusione.

Per prevenire l'iniezione intravascolare si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione. Quando occorre iniettare una dose elevata, si raccomanda di eseguire una dose di prova di 3-5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo della frequenza cardiaca e un'iniezione intratecale accidentale dai segni di blocco spinale.

Deve essere eseguita l'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale che deve essere iniettata lentamente o in dosi incrementali, alla velocità di 25-50 mg/min, tenendo sotto stretta osservazione le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si manifestano sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Quando si effettuano blocchi prolungati, sia mediante infusione continua, sia per somministrazione in bolo ripetuta, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neurale a livello locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina somministrate nell'arco di 24 ore per analgesia chirurgica e post-operatoria sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/ora per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti sono state somministrate dosi più elevate fino a 800 mg/giorno 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, effettuare un blocco epidurale con ropivacaina 7,5 mg/ml somministrata mediante catetere epidurale. L'analgesia viene mantenuta con infusione di ropivacaina 2 mg/ml. Nella maggior parte dei casi di dolore post-operatorio da moderato a grave, la velocità di infusione di 6-14 ml (12-28 mg) 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 oppiacei.

Negli studi clinici è stata somministrata, per un periodo massimo di 72 ore, un'infusione epidurale di ropivacaina 2 mg/ml, da sola o miscelata con fentanil 1-4 µg/ml, per il trattamento del dolore post-operatorio. L'associazione di ropivacaina e fentanil ha fornito un ulteriore controllo del dolore, ma è stata causa di effetti indesiderati dovuti alla somministrazione dell'oppiaceo. L'associazione di ropivacaina e fentanil è stata oggetto di studio solo per ropivacaina 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi prolungati dei nervi periferici, sia mediante infusione continua, sia con iniezioni ripetute, deve essere considerato il rischio di raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche o di indurre danno neurale a livello locale. In studi clinici effettuati, il blocco del nervo femorale è stato ottenuto con 300 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml e il blocco interscalenico con 225 mg di ropivacaina 7,5 mg/ml somministrati prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina 2 mg/ml. Le velocità di infusione o le iniezioni intermittenti di 10-20 mg ogni ora per 48 ore hanno fornito una analgesia adeguata e sono state ben tollerate.

#### *Compromissione renale*

Normalmente non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale in caso di somministrazione di dose singola o per un trattamento a breve termine (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

La ropivacaina cloridrato viene metabolizzata a livello epatico e pertanto deve essere somministrata con cautela ai pazienti affetti da grave epatopatia. È possibile che sia necessario ridurre le dosi ripetute a causa del ritardo nell'eliminazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### **Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni di età (fino a 25 kg di peso corporeo)**

<b>TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO (peri e post-operatorio)</b>	<b>Concentrazione mg/ml</b>	<b>Volume ml/kg</b>	<b>Dose mg/kg</b>
<b>Singolo blocco caudale epidurale</b> Blocchi al di sotto del livello T12 Bambini fino a 25 kg di peso corporeo	2,0	1	2
<b>Infusione epidurale continua</b> Bambini fino a 25 kg di peso corporeo			
<i>Neonati fino a 6 mesi</i> Dose del bolo <sup>a)</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0	0,5-1 0,1 ml/kg/ora	1-2 0,2 mg/kg/ora
<i>Da 6 a 12 mesi</i>			

Dose del bolo <sup>a)</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/ora	1-2 0,4 ml/kg/ora
<i>Da 1 a 12 anni</i> Dose del bolo <sup>b)</sup> Infusione fino a 72 ore	2,0	0,5-1 0,2 ml/kg/ora	1-2 0,4 ml/kg/ora

La dose indicata in tabella deve essere considerata come guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali. In bambini con peso corporeo elevato è spesso necessaria una graduale riduzione del dosaggio, che deve essere basata sul peso corporeo ideale. Il volume della dose singola per i blocchi epidurali caudali e il volume della dose del bolo epidurale non deve superare i 25 ml per nessun paziente. Devono essere consultati testi di riferimento sia riguardo agli aspetti che influiscono sulle tecniche specifiche di blocco sia riguardo alle esigenze individuali del paziente

- a) Le dosi inferiori sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici mentre quelle più elevate per i blocchi epidurali lombari e caudali.
- b) Raccomandata per i blocchi epidurali lombari. La dose del bolo per il trattamento del dolore epidurale toracico deve essere ridotta.

#### *Lattanti e bambini di età compresa fra 1 e 12 anni:*

Le dosi proposte di ropivacaina per il blocco periferico nei lattanti e bambini forniscono delle linee guida per l'utilizzo in bambini senza una grave patologia. Dosi più ridotte e un attento monitoraggio sono raccomandate per bambini con una grave patologia

Singole iniezioni per il blocco del nervo periferico (ad esempio blocco nervo ilio inguinale, blocco del plesso brachiale) non devono superare i 2,5-3.0 mg/Kg

Un infusione continua per il blocco del nervo periferico è raccomandata a 0.2-0.6 mg/Kg/h (0.1-0.3 ml/Kg/h) fino a 72 ore.

L'uso della ropivacaina nei bambini prematuri non è stato documentato per nessuna somministrazione.

Per i bambini con peso corporeo superiore a 25 kg non sono disponibili dati che consentano di fornire raccomandazioni dettagliate.

#### **Modo di somministrazione**

Per prevenire l'iniezione intravascolare si raccomanda un'attenta aspirazione prima e durante l'iniezione. Durante l'iniezione è necessario monitorare attentamente le funzioni vitali del paziente. Se si manifestano sintomi di tossicità, interrompere immediatamente l'iniezione.

Nella maggioranza dei pazienti, una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina 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 raccomandato nei testi di riferimento. Nei bambini di età superiore ai 4 anni sono state valutate dosi fino a 3 mg/kg per una concentrazione di ropivacaina pari a 3 mg/ml. Tuttavia, questa concentrazione è associata a una maggiore incidenza di blocco motorio.

Si raccomanda il frazionamento della dose calcolata di anestetico locale, indipendentemente dalla via di somministrazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ropivacaina, ad altri anestetici locali di tipo amidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Occorre tenere in considerazione le controindicazioni tipiche dell'anestesia epidurale o regionale, indipendentemente dall'anestetico locale usato.
- Anestesia regionale endovenosa.
- Anestesia paracervicale ostetrica.

I blocchi di nervi maggiori sono controindicati in pazienti che presentano ipovolemia

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

Le procedure di anestesia regionale devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. Devono essere immediatamente disponibili le attrezzature e i prodotti medicinali necessari per il monitoraggio e la rianimazione di emergenza.

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

Il medico responsabile deve adottare le precauzioni necessarie a evitare una iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2) e deve avere esperienza e conoscenze adeguate relativamente a diagnosi e trattamento degli effetti indesiderati, della tossicità sistemica e di altre complicazioni (vedere paragrafi 4.8 e 4.9), come un'iniezione subaracnoidea accidentale che può portare a un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Si sono verificate convulsioni con maggiore frequenza dopo blocco del plesso brachiale e blocco epidurale. Verosimilmente questo deriva da un'iniezione intravascolare accidentale o da un assorbimento eccessivamente rapido dalla sede dell'iniezione.

E' richiesta cautela per prevenire iniezioni in zone infiammate.

Usare cautela per evitare di praticare iniezioni in zone infiammate.

##### Cardiovascolare

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

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

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

##### Blocco dei nervi periferici principali

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

##### Ipersensibilità

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di allergia crociata con altri anestetici locali di tipo amidico, , vedere paragrafo 4.3.

##### Ipovolemia

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

##### Pazienti in cattive condizioni di salute generale

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 disfunzioni renali, richiedono una speciale attenzione, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

### Pazienti con insufficienza epatica e renale

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

### Porfiria acuta

La ropivacaina soluzione iniettabile e per infusione è potenzialmente porfirogenica ed deve essere prescritta a pazienti affetti da porfiria acuta solo nel caso in cui non sia disponibile nessun trattamento alternativo. Appropriate precauzioni devono essere prese nel caso di pazienti vulnerabili, in accordo con i libri di testo standard e / o in consultazione con esperti dell'area patologica.

### Somministrazione prolungata

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

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 0,16 mmol (o 3,6 mg) di sodio per ml.

Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta iposodica.

### Pazienti pediatrici

I neonati possono richiedere attenzione particolare in virtù dell'imaturità delle vie metaboliche. Le notevoli variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate negli studi clinici condotti su neonati suggeriscono che può essere presente un rischio maggiore di tossicità sistemica in questa fascia d'età, in particolare durante l'infusione epidurale continua.

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

Quando si somministra ropivacaina ai pazienti in questa fascia d'età, è necessario un monitoraggio regolare della tossicità sistemica (ad es. mediante segni di tossicità a carico del SNC, ECG, valore di saturazione dell'ossigeno nel sangue) e della neurotossicità locale (ad es. recupero prolungato), che deve essere protratto dopo la fine dell'infusione a causa della lenta eliminazione del farmaco nei neonati. La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml nel blocco dei nervi periferici non è stata stabilita per i lattanti al di sotto di 1 anno di età. La sicurezza e l'efficacia di ropivacaina 2 mg/ml nel blocco dei nervi periferici non è stata stabilita per i bambini al di sotto dei 12 anni.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Generale

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

Le reazioni avverse da farmaco devono essere distinte dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco del nervo, quali ad esempio una diminuzione della pressione arteriosa e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse al farmaco

Le frequenze usate nella tabella sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ )

<b><u>Classificazione per sistemi e organi</u></b>	<b><u>Frequenza</u></b>	<b><u>Effetti indesiderati</u></b>
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Parestesia, capogiro, cefalea
	<i>Non comune</i>	Sintomi di tossicità del SNC (Convulsioni, crisi convulsive tipo grande male, crisi epilettiche, sensazione di stordimento mentale, parestesia circumorale, intorpidimento della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi visivi, disartria, spasmi muscolari, tremore)*, ipoestesia
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Bradycardia, tachicardia
	<i>Raro</i>	Arresto cardiaco, aritmia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Ipotensione Ipertensione Sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i>	Nausea Vomito
Patologie renali e urinarie	<i>Comune</i>	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Raro</i>	Aumento della temperatura, rigidità, dolore alla schiena Ipotermia Reazioni allergiche (reazioni anafilattiche, edema angioneurotico e orticaria)

a l'ipotesione è meno frequente nei bambini (> 1 / 100).

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

\* Questi sintomi si manifestano in genere a causa di iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido (vedere paragrafo 4.9):

#### **Reazioni avverse da farmaco correlate alla classe:**

##### *Complicazioni neurologiche*

Neuropatia e trauma del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che possono indurre rari casi di conseguenze permanenti, sono stati associati all'anestesia regionale, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato.

##### *Blocco spinale totale*

Il blocco spinale totale può verificarsi se una dose epidurale viene somministrata accidentalmente per via intratecale.

##### *Tossicità sistemica acuta*

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono prevalentemente il sistema nervoso centrale (SNC) e l'apparato cardiovascolare. 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 anche paragrafo 4.4). Le reazioni a carico del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia qualitativi.

##### *Tossicità del Sistema nervoso centrale*

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si manifesta gradualmente con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente si rilevano sintomi quali disturbi visivi o uditivi, ipoestesia periorale, capogiri, sensazione di stordimento, ronzio e parestesia. Effetti più gravi sono disartria, rigidità muscolare e spasmo muscolare, che possono precedere l'insorgere di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con una malattia neurologica sottostante. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive, tipo 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 dal sistema nervoso centrale e ai successivi metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

### *Tossicità 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 endovenosa di ropivacaina ha indotto segni di diminuzione della conduttività e della contrattilità.

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

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene indotto durante l'anestesia generale.

### *Popolazione pediatrica:*

La frequenza, il tipo, la gravità degli eventi avversi nei bambini sono attese essere le stesse negli adulti ad eccezione dell'ipotensione che si verifica meno spesso nei bambini (<1 in 10) e il vomito che si verifica più spesso nei bambini (> 1 in 10)

Nei bambini, può essere difficile rilevare la comparsa di segni precoci di tossicità da anestetico locale quando il blocco viene indotto durante l'anestesia generale.

### *Trattamento della tossicità sistemica acuta*

Vedere paragrafo 4.9

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi:*

L'iniezione intravascolare accidentale di anestetici locali può causare immediati effetti tossici sistemici (da entro pochi secondi a pochi minuti). Nei casi di sovradosaggio il picco di concentrazione plasmatica può non essere raggiunto per una o due ore, in funzione della sede di iniezione, pertanto i segni di tossicità possono essere ritardati. (Vedere paragrafo 4.8 Tossicità sistemica acuta, tossicità del sistema nervoso centrale e tossicità cardiovascolare).

### *Trattamento della tossicità acuta*

In caso di comparsa di segni di tossicità sistemica acuta, interrompere immediatamente l'iniezione di anestetico locale e trattare tempestivamente i sintomi a carico del SNC (convulsioni, depressione del SNC) con supporto appropriato delle vie respiratorie e somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

In caso di arresto circolatorio, praticare immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. È di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, supportare la ventilazione e la circolazione e trattare l'acidosi.

Se si manifesta depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), occorre prendere in considerazione un trattamento appropriato con somministrazione di liquidi per via endovenosa, farmaci vasopressori e/o inotropi. Ai bambini devono essere somministrate dosi commisurate all'età e al peso.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. L'inizio dell'azione e la durata dell'effetto anestetico a livello locale dipendono dalla sede di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasocostrittore [ad es. adrenalina (epinefrina)].

Per informazioni relative all'inizio e alla durata dell'azione, vedere la tabella dei dosaggi nel paragrafo 4.2.

In volontari sani, la ropivacaina somministrata in infusione endovenosa è stata ben tollerata a basse dosi. Alla dose massima tollerata si sono manifestati i sintomi attesi a carico del SNC. L'esperienza clinica con questa sostanza attiva indica un buon margine terapeutico se usata in modo adeguato alle dosi raccomandate.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La concentrazione plasmatica della ropivacaina dipende dalla dose, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del tessuto nella sede di iniezione. La ropivacaina segue una farmacocinetica lineare e il picco di concentrazione plasmatica è proporzionale alla dose.

La ropivacaina mostra, nell'adulto, un assorbimento dallo spazio epidurale completo e bifasico, con emivita delle due fasi dell'ordine rispettivamente di 14 minuti e 4 ore. Il lento assorbimento è il fattore limitante della velocità nell'eliminazione della ropivacaina; questo spiega perché l'emivita terminale apparente di eliminazione dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina mostra anche un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale 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 e un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica media pari a 0,4. È principalmente legata alla glicoproteina  $\alpha$ -1 acida (AAG) nel plasma, con una frazione non legata pari a circa il 6%.

Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile a un aumento post-operatorio 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 ha un rapporto di estrazione epatico da medio a basso, la sua velocità di eliminazione dipende dalla concentrazione nel plasma di farmaco non legato. Negli studi clinici condotti nei bambini e negli adulti, è stato osservato un aumento post-operatorio della AAG che porta alla riduzione della frazione non legata, dovuta a un aumentato legame con le proteine, che determina una diminuzione della clearance totale e un aumento della concentrazione plasmatica totale. La clearance della ropivacaina non legata rimane invariata, come dimostrato dalle concentrazioni stabili della frazione non legata osservate durante l'infusione post-operatoria. È la frazione plasmatica non legata a essere correlata alla tossicità e agli effetti farmacodinamici sistemici.

La ropivacaina 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.

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata, prevalentemente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa, complessivamente l'86% della dose viene eliminato nelle urine e di questo solo l'1% è farmaco non modificato. Il metabolita principale è la 3-idrossi-ropivacaina (circa 37%) che viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4-idrossi-ropivacaina, del metabolita N-dealchilato (PPX) e del metabolita 4-idrossi-dealchilato è pari all'1-3% della dose. La 3-idrossi-ropivacaina, coniugata e non coniugata, si rileva in concentrazioni appena determinabili nel plasma.

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

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

### Pediatria

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

La clearance della ropivacaina non legata ( $Cl_u$ ), per età superiori ai 6 mesi, ha raggiunto valori tipici dell'intervallo degli adulti. I valori di clearance totale (CL) della ropivacaina, riportati nella seguente tabella, sono quelli non influenzati dall'aumento post-operatorio della AAG.

Stime dei parametri di farmacocinetica derivati dall'analisi di una popolazione pediatrica aggregata:

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

<sup>a</sup> Peso corporeo medio per la rispettiva fascia d'età, database dell'OMS.

<sup>b</sup> Clearance della ropivacaina non legata

<sup>c</sup> Volume di distribuzione della ropivacaina non legata

<sup>d</sup> Clearance totale della ropivacaina

<sup>e</sup> Emivita terminale della ropivacaina

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

La media della concentrazione plasmatica massima non legata simulata ( $Cu_{max}$ ) dopo un singolo blocco caudale tendeva a essere più elevata nei neonati e il tempo a  $Cu_{max}$  ( $t_{max}$ ) diminuiva con l'aumentare dell'età (vedere la seguente tabella). Anche 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 paragrafo 4.4).

Media simulata e intervalli osservati di  $Cu_{max}$  non legata dopo un singolo blocco caudale:

Fascia d'età	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}$ (mg/L)	$T_{max}$	$Cu_{max}$ (mg/L)
0-1 mesi	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

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

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

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

A 6 mesi di vita, il breakpoint per il cambiamento della velocità della dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata e del metabolita PPX non legato raggiunge rispettivamente il 34% e 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; questo è correlato all'immaturità delle funzioni epatiche. Tuttavia, quanto osservato è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per l'infusione continua nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita.

Le simulazioni basate sulle somme delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e del metabolita PPX, basate sui parametri di farmacocinetica, e la loro variabilità nell'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 perché il limite superiore previsto dell'intervallo di confidenza al 90% raggiunga la soglia della tossicità sistemica. I fattori corrispondenti per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

sodio cloruro  
sodio idrossido (per la correzione del pH)  
acido cloridrico al 3,6% (per la correzione del pH)  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In soluzioni alcaline può verificarsi precipitazione perché la ropivacaina mostra scarsa solubilità a pH >6. Vedere anche paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

*Sacche:*  
2 anni

*Periodo di validità in uso:*

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Non congelare.  
Per la conservazione dopo l'apertura, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Sacche in polipropilene, confezionate sterili in buste blister o buste trasparenti.

*Confezioni:*

5 sacche da 100 ml (PP)

5 sacche da 200 ml (PP)

20 sacche da 100 ml (PP) [confezione ospedaliera]

20 sacche da 200 ml (PP) [confezione ospedaliera]

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

### Manipolazione

Ropivacaina Actavis è privo di conservanti ed è monouso. Eliminare le eventuali soluzioni non utilizzate.

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

Il contenitore intatto non deve essere autoclavato. La sacca contenuta in busta deve essere scelta nei casi in cui sia richiesta una sterilità anche della superficie esterna della sacca.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Italy S.p.A. – Via L. Pasteur, 10 – 20014 Nerviano (Milano)

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

040137010 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 SACCHE PP DA 200 ML

040137022 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 5 SACCHE PP DA 100 ML

040137034 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 20 SACCHE PP DA 100 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA

040137046 - " 2 MG/ML SOLUZIONE PER INFUSIONE " 20 SACCHE PP DA 200 ML CONFEZIONE OSPEDALIERA

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

Determina n. 2046/2011 del 02/11/2011 – G.U. Suppl.n. 41 del 16/02/2011

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

Novembre 2012