

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Ropivacaina Pharmathen 2 mg/ml di soluzione iniettabile

Ropivacaina Pharmathen 7,5 mg/ml di soluzione iniettabile

Ropivacaina Pharmathen 10 mg/ml di soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

1 fiala di 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene rispettivamente 20 mg e 40 mg di ropivacaina idrocloridrato equivalenti a rispettivamente 17,65 mg e 35,30 mg di ropivacaina.

1 ml di soluzione iniettabile contiene 1,76-2,64 mg di potassio.

1 ml di soluzione iniettabile contiene 2,4 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4)

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

1 fiala di 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene rispettivamente 75 mg e 150 mg di ropivacaina idrocloridrato equivalenti a rispettivamente 66,20 mg e 132,40 mg di ropivacaina.

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

1 ml di soluzione iniettabile contiene 2,0 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4)

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

1 fiala di 10 ml o 20 ml di soluzione iniettabile contiene rispettivamente 100 mg e 200 mg di ropivacaina idrocloridrato equivalenti a rispettivamente 88,26 mg e 176,52 mg di ropivacaina.

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

1 ml di soluzione iniettabile contiene 1,8 mg di sodio (vedere paragrafo 4.4)

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ropivacaina Pharmathen 2 mg/ml (7,5 mg/ml, 10 mg/ml) soluzione iniettabile

Soluzione iniettabile

Soluzione chiara e incolore.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

La ropivacaina è indicata per:

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

Anestesia chirurgica

- Blocchi epidurali per chirurgia, incluso il parto cesareo.
- Blocchi nervi maggiori.
- Blocchi di campi.

Ropivacaina 2 mg/ml soluzione iniettabile:

Controllo del dolore acuto

- Infusione epidurale continua o somministrazione di bolo intermittente nel dolore postoperatorio o del travaglio.

- Blocchi di campi.

- Blocco di nervi periferici continui attraverso un'infusione continua o iniezioni intermittenti di bolo, ad es. dolore postoperatorio

Concentrazioni più elevate (7,5 mg/ml or 10 mg/ml) possono essere utilizzate in gravi condizioni di dolore acuto.

Ropivacaina 2 mg/ml soluzione iniettabile:

Dolore acuto pediatrico (durante e dopo le operazioni)

- Blocco epidurale caudale nei neonati, infanti, bambini piccole fino ai 12 anni inclusi.
- Infusione epidurale continua nei neonati, infanti, bambini piccole fino ai 12 anni inclusi.

4.2. Posologia e metodo di somministrazione

La ropivacaina deve essere usata solo da, o sotto la supervisione di, medici con esperienza nell'anestesia regionale.

Posologia

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni:

La seguente tabella è una guida al dosaggio per i blocchi utilizzati più comunemente. Le cifre nella colonna 'Dose' riflettono il range di dose media attesa necessaria. Possono avvenire variazioni individuali all'inizio e nella durata. Deve essere utilizzata la minima dose necessaria per produrre un blocco efficace. L'esperienza del medico e la conoscenza dello stato fisico del paziente sono importanti quando si stabilisce una dose.

Anestesia chirurgica					
	Concentrazione e di ropivacaina idroclocloridrato	Volume	Dose	Inizio	Durata
	mg/ml	ml	mg	minuti	ore
Somministrazione epidurale lombare					
Intervento chirurgico	7.5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
Parto cesareo	7.5	15-20	113-150 ⁽¹⁾	10-20	3-5
Somministrazione epidurale toracica					
Per stabilire un blocco per sollievo dal dolore postoperatorio	7.5	5-15 (secondo il livello di iniezione)	38-113	10-20	n/a ⁽²⁾

Blocco dei nervi maggiori*					
Blocco plesso brachiale	7.5	30–40	225–300 ⁽³⁾	10–25	6–10
Blocco di campo	7.5	1–30	7.5–225	1–15	2–6
(ad esempio blocco di nervi minori ed infiltrazioni)					

Controllo del dolore acuto

	Concentrazione e ropivacaina idrocilordrato	Volume di	Dose	Inizio	Durata
	mg/ml	ml	mg	minuti	ore
Somministrazione epidurale lombare					
Bolo	2	10–20	20–40	10–15	0.5–1.5
Iniezioni intermittenti (top up) (ad es. controllo del dolore del travaglio)	2	(intervallo minimo 30 minuti)	20–30		
Infusione continua, ad es. dolore del travaglio	2	6–10 ml/h	12–20 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Controllo del dolore postoperatorio	2	6–14 ml/h	12–28 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (controllo del dolore postoperatorio)	2	6–14 ml/h	12–28 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Blocco di campo					
(ad esempio blocco di nervi minori ed infiltrazioni)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscaleno)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (ad es. controllo del dolore postoperatorio)	2	5–10 ml/h	10–20 mg/hn/a		n/a

Le dosi nella tabella sono quelle considerate necessarie per produrre la riuscita di un blocco e dovranno essere considerate linee guida per l'uso negli adulti. Possono avvenire variazioni individuali relativamente all'inizio e alla durata. Le cifre nella colonna 'Dose' riflettono il range di dose media necessaria. Testi di riferimento dovranno essere consultati sia per i fattori che influenzano le tecniche specifiche di blocco che per le esigenze individuali del paziente.

In condizioni gravi di dolore acuto, le concentrazioni più alte (7,5 mg/ml o 10 mg/ml) potranno essere usate e le dosi dovranno essere determinate individualmente.

* Per quanto riguarda il blocco dei nervi maggiori, una raccomandazione di dose può essere data solo per il blocco del plesso brachiale. Per gli altri tipi di blocco dei nervi maggiori, possono essere somministrate dosi più basse. Tuttavia, attualmente non c'è esperienza di specifiche dosi raccomandate per altri tipi di blocco.

(1) Dosi crescenti dovranno essere applicate; la dose iniziale sarà di 100 mg (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) da somministrare ogni 3–5 minuti. Due dosi supplementari potranno essere somministrate se necessario, in totale 50 mg addizionali.

(2) n/a = non applicabile

(3) La dose per il blocco dei nervi maggiori dovrà essere regolata secondo il sito di somministrazione e lo stato del paziente. I blocchi del plesso brachiale interscaleno e sopraclavicolare potranno essere associato ad una frequenza più alta di reazioni avverse gravi, qualunque sia l'anestetico locale

utilizzato (vedi paragrafo 4.4).

In generale l'anestesia chirurgica (ad es. la somministrazione epidurale) richiede l'uso di concentrazioni e dosi più alte. La ropivacaina in formulazione da 10 mg/ml è consigliata per l'anestesia epidurale nella quale è essenziale un blocco motorio completo per l'intervento chirurgico. Per l'analgesia (ad es. la somministrazione epidurale per il controllo di dolore acuto) sono raccomandate dosi e concentrazioni più basse.

Modo di somministrazione

Si consiglia di aspirare accuratamente prima e dopo l'iniezione di ropivacaina idrocloridrato per evitare un'iniezione intravascolare. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si consiglia una dose di prova di 3 - 5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine 2% con Adrenalina (epinefrina) 1:200,000). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo del battito cardiaco ed un'iniezione intratecale accidentale può essere riconosciuta dai segni di blocco spinale.

Si deve effettuare l'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi crescenti, ad un tasso di 25-50 mg/min, mentre si osservano attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si presentano sintomi di tossicità, l'iniezione dovrà essere interrotta immediatamente.

Nel blocco epidurale per intervento chirurgico, dosi singole fino a 250 mg di ropivacaina sono state utilizzate e ben tollerate.

Nel blocco del plesso brachiale una dose singola di 300 mg è stata utilizzata in un numero limitato di pazienti ed è stata ben tollerata.

Quando vengono utilizzati blocchi prolungati, attraverso l'infusione continua o la somministrazione ripetuta nel bolo, dovranno essere considerati i rischi di raggiungere una concentrazione tossica nel plasma o di indurre una lesione neurale locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina somministrate nell'arco di 24 ore per anestesia chirurgica e analgesia nel periodo post-operatorio sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/h per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti, dosi più elevate fino a 800 mg/die sono state somministrate con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

Per il controllo del dolore post-operatorio si consiglia la seguente tecnica: nel caso non sia già stato indotto prima dell'intervento, si effettua un blocco epidurale con Ropivacaina Pharmathen 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 postoperatorio, da medio a grave, l'infusione di 6-14 ml (12-28 mg) l'ora fornisce un'analgesia adeguata con solo un lieve blocco motorio non progressivo. La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni. Tuttavia un controllo attento dell'effetto analgesico dovrà essere effettuato per rimuovere il catetere non appena l'intensità del dolore lo consenta. Con questa tecnica è stata osservata una rilevante diminuzione del bisogno di oppioidi.

Negli studi clinici un'infusione epidurale di ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml da sola o unita a fentanil 1-4 µg/ml è stata data per il controllo del dolore postoperatorio per un periodo massimo di 72 ore. La combinazione di ropivacaina e fentanil ha dato un ulteriore sollievo dal dolore ma ha causato effetti indesiderati da oppioidi. La combinazione di ropivacaina idrocloridrato e fentanil è stata studiata solo per la ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi dei nervi periferici prolungati, attraverso l'infusione continua o iniezioni ripetute, dovranno essere considerati i rischi di raggiungere una concentrazione tossica nel plasma o di indurre una lesione neurale locale. Negli studi clinici il blocco del

nervo femorale è stato effettuato con 300 mg di ropivacaina idrocloridrato da 7,5 mg/ml e il blocco interscaleno con 225 mg di ropivacaina idrocloridrato da 7,5 mg/ml, rispettivamente, prima dell'intervento chirurgico. L'analgisia è stata poi mantenuta con ropivacaina idrocloridrato 2 mg/ml. La velocità di infusione o le iniezioni intermittenti di 10-20 mg di ropivacaina idrocloridrato per ora per 48 ore hanno dato una adeguata analgesia e sono stati ben tollerati.

Non sono state documentate concentrazioni oltre i 7,5 mg/ml di ropivacaina per il parto cesareo.

Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni:

	Concentrazione di ropivacaina idrocloridrato	Volume	Dose
	mg/ml	ml/kg	mg/kg
CONTROLLO DEL DOLORE ACUTO			
(peri e postoperatorio)			
Blocco epidurale caudale singolo Blocchi sotto T12, in bambini con un peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
Infusione epidurale continua In bambini con un peso corporeo fino a 25 kg			
<i>da 0 a 6 mesi</i> Dose bolo ^a Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,1 mL/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>da 6 a 12 mesi</i> Dose bolo ^a Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,2 mL/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>da 1 a 12 anni</i> Dose bolo ^b Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,2 mL/kg/h	2 0,4 mg/kg/h

Il dosaggio indicato nella tabella dovrà essere considerato come una linea guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali. Nei bambini con un elevato peso corporeo, una riduzione graduale del dosaggio è spesso necessaria e dovrà essere basata sul peso corporeo ideale. Il volume per il blocco epidurale caudale singolo ed il volume per le dosi di bolo epidurale non dovrà essere superiore ai 25mL in qualsiasi paziente. I testi di riferimento devono essere consultati sia per i fattori che influenzino specifiche tecniche di blocco che per le esigenze individuali del paziente.

a. Le dosi nella parte finale bassa dell'intervallo di dosaggio sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi nella parte finale alta dell'intervallo sono consigliate per i blocchi epidurali lombari o caudali.

b. Consigliate per i blocchi epidurali lombari. La dose di bolo per l'analgisia epidurale toracica dovrà essere ridotta.

Modo di somministrazione

Si consiglia di aspirare accuratamente prima e dopo l'iniezione di ropivacaina idrocloridrato per evitare un'iniezione intravascolare. Le funzioni vitali del paziente dovranno essere osservate in modo attento durante l'iniezione. Se si presentano sintomi di tossicità, l'iniezione dovrà essere interrotta immediatamente.

Una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml produce un'anestesia postoperatoria adeguata al di sotto del livello T12 nella maggior parte dei pazienti quando una dose di 2 mg/kg di ropivacaina idrocloridrato viene utilizzata in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere regolato per raggiungere una diversa distribuzione del blocco sensorio, come raccomandato nei testi di riferimento. Nei bambini sopra i 4 anni, sono state studiate dosi fino a 3 mg/kg per una concentrazione di ropivacaina idrocloridrato pari a 3 mg/ml. Tuttavia questa concentrazione è associata con un'incidenza più alta di blocco motorio.

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

L'uso della ropivacaina nei neonati prematuri non è stato documentato.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla ropivacaina idrocloridrato o a uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri anestetici locali del tipo amide.

Dovranno essere prese in considerazione le controindicazioni generali legate all'anestesia epidurale o regionale, qualsiasi sia il tipo di anestetico utilizzato.

Anestesia regionale endovenosa.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La procedura anestetica regionale deve essere sempre effettuata in una area correttamente dotata di strumenti e di personale qualificato. Le attrezzature e i farmaci necessari per monitorare e la rianimazione d'urgenza dovranno essere immediatamente disponibili. I pazienti che ricevono blocchi maggiori dovranno essere in condizioni ottimali ed avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco. Il medico responsabile deve prendere le precauzioni necessarie per evitare l'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), avere esperienza e conoscere bene la diagnosi e il trattamento degli effetti indesiderati, la tossicità sistemica e altre complicazioni (vedi paragrafo 4.8 e 4.9), come l'iniezione subaracnoide accidentale, che può creare un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Si sono verificate più spesso convulsioni dopo un blocco del plesso brachiale ed un blocco epidurale. Ciò è probabile che avvenga come conseguenza di un'iniezione intravascolare accidentale o un rapido assorbimento dal sito di iniezione.

È richiesta attenzione per prevenire iniezioni nelle zone infiammate.

Cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sotto stretto controllo e si dovrà considerare un controllo dell'ECG, poiché possono aggiungersi effetti cardiaci.

Raramente è stato riportato arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina idrocloridrato per anestesia epidurale o blocco dei nervi periferici, specialmente dopo la somministrazione intravascolare e non intenzionale nei pazienti anziani e in pazienti con concomitante patologia cardiaca. In alcuni casi la rianimazione è stata difficoltosa. Nel caso in cui si verifichi un arresto cardiaco, possono essere richiesti prolungati sforzi di rianimazione per aumentare la possibilità di un risultato positivo.

Blocchi a livello di testa e collo

Alcune procedure anestetiche locali, come iniezioni a livello delle regioni della testa e del collo, possono essere associate ad una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, qualunque sia il tipo di anestetico utilizzato.

Blocchi dei nervi periferici maggiori

Blocchi dei nervi periferici maggiori possono richiedere la somministrazione di un volume più grande di anestetico locale in zone altamente vascolarizzate, spesso vicino ad ampi vasi ove ci sia un rischio più elevato di iniezione intravascolare e/o un assorbimento sistemico rapido, che può portare ad alte concentrazioni plasmatiche.

Ipersensibilità

Dovrà essere presa in considerazione un'eventuale ipersensibilità incrociata con altri anestetici locali del tipo amide.

Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia dovuta a qualsiasi causa possono sviluppare un'improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale, qualunque anestetico venga usato.

Pazienti in cattive condizioni generali di salute

I pazienti in cattive condizioni generali di salute dovuti all'età o ad altri fattori di compromissione, come il blocco parziale o completo della conduzione al cuore, patologia avanzata al fegato o grave disfunzione renale richiedono un'attenzione speciale, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

La ropivacaina è metabolizzata nel fegato e deve essere quindi utilizzata con attenzione nei pazienti con patologie gravi al fegato; dosi ripetute possono dover essere diminuite a causa dell'eliminazione ritardata.

Normalmente non c'è bisogno di modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa in caso di una singola dose o per un trattamento a breve termine. L'acidosi e la ridotta concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente rilevate nei pazienti con un'insufficienza renale, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

Porfiria acuta

Ropivacaina Pharmathen può essere porfirogenica e deve essere prescritta a pazienti con porfiria acuta solo quando non è disponibile un'alternativa più sicura. Precauzioni appropriate devono essere prese nel caso di pazienti vulnerabili, secondo i libri di riferimento e/o in consultazione con esperti della malattia.

Eccipienti con azione/effetti riconosciuti

Questo medicinale contiene massimo 2,75 mg di sodio per ml. Da prendere in considerazione da parte di pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

Il Ropivacaina Pharmathen contiene 1,76-2,64 mg, 3,2-4,8 mg, 3,6-5,4 mg di potassio per ml. Da prendere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Somministrazione prolungata

La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati in concomitanza con forti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina e enoxacina (vedi paragrafo 4.5).

Pazienti pediatrici

I neonati possono richiedere un'attenzione speciale a causa dell'imaturità delle vie metaboliche. Le maggiori variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate nei trial clinici nei neonati suggeriscono che ci possa essere un rischio maggiore di tossicità sistemica in questa fascia d'età, specialmente durante l'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati. Quando la ropivacaina è utilizzata in questo gruppo di pazienti, il controllo regolare della tossicità sistemica (ad es. con segni di tossicità al SNC, ECG, SpO₂) e neurotossicità locale (ad es. ricovero prolungato) è richiesto, e deve essere proseguito dopo il termine dell'infusione a causa della lenta eliminazione nei neonati.

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina idrocloridrato deve essere utilizzata con attenzione nei pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente legati agli anestetici locali di tipo amide, ad esempio alcuni antiaritmici, come la lidocaina ed il mexiletina, poiché gli effetti tossici a livello sistemico si aggiungerebbero. L'uso simultaneo di ropivacaina idrocloridrato e anestetici generali o oppioidi può potenziare gli effetti avversi dell'una o degli altri. Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina e farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone), ma si consiglia attenzione (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del 3-idrossi-ropivacaina, il principale metabolita. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina è stata ridotta di fino a 77% durante la cosomministrazione di fluvoxamina, un potente e selettivo inibitore del CYP1A2. Pertanto forti inibitori del CYP1A2, come la fluvoxamina e l'enoxacina somministrati in concomitanza durante prolungata somministrazione di ropivacaina, possono interagire con la ropivacaina. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati in concomitanza con forti inibitori del CYP1A2, vedere anche paragrafo 4.4.

In vivo, la clearance plasmatica di ropivacaina idrocloridrato è stata ridotta di fino a 15% durante la cosomministrazione di ketoconazolo, un potente e selettivo inibitore del CYP3A4. Tuttavia non è probabile che l'inibizione di questo isozima abbia una rilevanza clinica.

In vitro, la ropivacaina è un inibitore competitivo del CYP2D6 ma non sembra inibire questo isozima a concentrazioni plasmatiche raggiunte clinicamente.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Oltre alla somministrazione epidurale per uso ostetrico, non ci sono dati adeguati sull'uso della ropivacaina nella gravidanza umana. Studi sperimentali sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedi capitolo 5.3).

Allattamento

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

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

Nessun dato disponibile. Secondo la dose, gli anestetici locali possono avere un'influenza minima sulla funzione mentale e il coordinamento anche in assenza di una chiara tossicità sul SNC e può temporaneamente impedire la locomozione e la vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse per la ropivacaina è simile a quelli di altri anestetici locali a lunga durata del tipo amide. Le reazioni avverse ai farmaci dovranno essere distinte dagli effetti fisiologici del blocco stesso dei nervi, ad es. una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

Tabella delle reazioni avverse

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza, le più frequenti in primo luogo.

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non conosciuto (non può essere valutato dai dati disponibili).

Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Mal di testa, parestesia, capogiri
	<i>Non comune</i>	Sintomi di tossicità del SNC (convulsioni, convulsioni di tipo "gran male", attacchi di epilessia, stordimento, parestesia circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, disartria, contrazione muscolare, tremore)*, ipoestesia
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Bradycardia, tachicardia
	<i>Raro</i>	Arresto cardiaco, aritmia cardiaca
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i>	Ipotensione ^a
	<i>Comune</i>	Iperensione
	<i>Non comune</i>	Sincope
Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comune</i>	Nausea
	<i>Comune</i>	Vomito ^b
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 di solito si presentano a causa di una iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere paragrafo 4.9.

Reazioni avverse collegate alla classe

Complicazioni neurologiche

Neuropatia e disfunzione del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che possono portare a rari casi di sequelae permanenti, sono stati associati all'anestesia regionale, qualunque sia il tipo di anestetico locale utilizzato.

Blocco spinale totale

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

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni tossiche sistemiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da un'alta concentrazione nel sangue di anestetico locale, che può essere dovuta ad un'iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da zone fortemente vascolarizzate, vedere anche paragrafo 4.4. Le reazioni nel SNC sono simili a tutti gli anestetici locali del tipo amide, mentre le reazioni cardiache dipendono molto dal farmaco, sia dal punto di vista quantitativo sia qualitativo.

Tossicità al sistema nervoso centrale

La tossicità del sistema nervoso centrale è una risposta graduale con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente vengono rilevati sintomi come disturbi della vista o dell'udito, insensibilità periorale, capogiri, stordimento, formicolio e parestesia. La disartria, la rigidità muscolare e la torsione dei muscoli sono più gravi e possono precedere l'inizio di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con un comportamento nevrotico. Possono seguire l'incoscienza e convulsioni del gran male, che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. L'ipossia e l'ipercarbia possono presentarsi rapidamente durante le convulsioni a causa di un'attività muscolare aumentata, insieme all'interferenza con la respirazione. In casi gravi si può presentare anche l'apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta ed estende gli effetti tossici degli anestetici locali.

La ripresa segue la redistribuzione del dell' anestetico locale dal sistema nervoso centrale, insieme ai successivi metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido a meno che non siano state iniettate dosi molto alte di farmaco.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare indica una situazione più grave. Possono intervenire ipotensione, bradicardia, aritmia e persino arresto cardiaco come conseguenza di alte concentrazioni sistemiche di anestetico locale. Nei volontari l'infusione endovenosa di ropivacaina ha dato come conseguenza segni di depressione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari generalmente sono preceduti da segni di tossicità nel sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non stia ricevendo un anestetico generale o sia fortemente sedato con farmaci quali benzodiazepine o barbiturici.

Nei bambini segni iniziali di tossicità da anestetico locale possono essere difficili da rilevare poiché possono non essere in grado di esprimerli verbalmente. Vedere anche paragrafo 4.4.

Trattamento della tossicità sistemica acuta.

Vedi paragrafo 4.9, Sovradosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Sintomi:

Le iniezioni intravascolari accidentali di anestetico locale possono causare reazioni tossiche sistemiche immediate (da entro pochi secondi a pochi minuti). In caso di sovradosaggio, le concentrazioni plasmatiche di picco possono non essere raggiunte per una o due ore, secondo il sito dell'iniezione, e i segni di tossicità possono quindi essere ritardati (vedi paragrafo 4.8 "Tossicità sistemica acuta", "Tossicità del sistema nervoso centrale" e "Tossicità del sistema cardiovascolare").

Trattamento

Se appaiono segni di tossicità sistemica acuta, l'iniezione di anestetico locale deve essere immediatamente interrotta e i sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere immediatamente trattati con appropriati supporti delle vie aeree/respiratorie e la somministrazione di farmaci anticonvulsivi.

Se avviene un arresto cardiocircolatorio, deve essere effettuata un'immediata rianimazione cardiopolmonare. L'ossigenazione e la ventilazione ottimali ed il supporto circolatorio, nonché il trattamento dell'acidosi sono di vitale importanza.

Se avviene una depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato con fluidi intravenosi, vasopressori e/o agenti inotropici.

Nel caso in cui avvenga l'arresto cardiaco, un risultato positivo può richiedere sforzi di rianimazione prolungati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Anestetici, locali, Amidi

Codice ATC: N01B B09

La ropivacaina è un anestetico locale a lunga durata di azione, del tipo amide con effetti anestetici ed analgesici. Ad alte dosi produce un'anestesia chirurgica, mentre a dosi più basse produce un blocco sensorio con un blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo è una riduzione reversibile della permeabilità della membrana della fibra nervosa agli ioni sodio. Di conseguenza la velocità di depolarizzazione è diminuita e la soglia di eccitabilità aumentata. Ne consegue un blocco locale degli impulsi nervosi.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. L'inizio e la durata dell'efficacia anestetica locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasoconstrictore (ad es. adrenalina (epinefrina)). Per dettagli riguardanti l'inizio e la durata d'azione, vedere la tabella sotto posologia e modo di somministrazione.

Volontari sani esposti a infusioni endovenose hanno tollerato bene la ropivacaina a dosi basse e con sintomi attesi al SNC alla massima dose tollerata. L'esperienza clinica con questo farmaco indica un buon margine di sicurezza quando viene utilizzato alle dosi raccomandate.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come S-(-)-enantiomero puro. È altamente lipidosolubile. Tutti i metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di una potenza notevolmente più bassa e di una durata più breve della ropivacaina.

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

La ropivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivite delle due fasi dell'ordine di 14 minuti e 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è il fattore che limita la velocità nell'eliminazione della ropivacaina, che spiega come mai l'emivita di eliminazione apparente è più lunga dopo somministrazione epidurale invece che endovenosa. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

La ropivacaina ha una clearance plasmatica totale media dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stadio stabile di 47 litri e una emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica di circa 0,4. È principalmente legata alla glicoproteina α -1 acidanel plasma con una frazione non legata di circa il 6%.

Si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali durante l'infusione epidurale e interscalena, collegato a un aumento postoperatorio di glicoproteina α -1 acida. Le variazioni nella concentrazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state molto meno che nella concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da medio a basso, il suo tasso di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento postoperatorio di AAG diminuirà la frazione non legata a causa dell'aumento di legame della proteina, che diminuirà la clearance totale e avrà come conseguenza un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come osservato negli studi pediatrici e degli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane immutata come illustrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione postoperatoria. È la concentrazione plasmatica non legata ad essere collegata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio per quanto riguarda la concentrazione non legata verrà presto raggiunto. Il livello di legame alle proteine plasmatiche nel feto è minore che nella madre, il che dà concentrazioni plasmatiche totali minori nel feto che nella madre.

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata, in particolare per idrossilazione aromatica. In totale l'86% della dose viene escreta nelle urine dopo somministrazione endovenosa, di cui solo l'1% circa è relativo al farmaco immutato. Il metabolita principale è 3-idrossi-ropivacaina, il 37% circa del quale è escreto nelle urine, in particolare coniugato. L'escrezione urinaria è 4-idrossi-ropivacaina, il metabolita N-dealchilato (PPX) e il 4-idrossi-dealchilato rappresenta dall'1 al 3%. Il 3-idrossi-ropivacaina coniugato e non coniugato mostra solo concentrazioni rilevabili nel plasma.

Un modello simile di metabolici è stato trovato nei bambini più di un anno. Non vi è testimonianza *in vivo* di racemizzazione di ropivacaina.

Pediatria

La farmacocinetica della ropivacaina è stata caratterizzata in un'analisi di un'analisi PK di un gruppo di popolazione di 192 bambini tra 0 e 12 anni. La clearance di ropivacaina non legata e di PPX e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata dipendono sia dal peso corporeo sia dall'età fino alla maturità della funzione epatica, dopo la quale dipendono notevolmente dal peso corporeo. La maturazione della clearance di ropivacaina non legata appare completa all'età di 3 anni, quella del PPX all'età di 1 anno e il volume di distribuzione delle ropivacaina non legata all'età di 2 anni. Il volume di distribuzione di PPX non legato dipende solo dal peso corporeo. Poiché il PPX ha una emivita più lunga ed una clearance più bassa, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata (Cl_u) per età oltre i 6 mesi ha raggiunto valore entro l'intervallo di quelli degli adulti. I valori di clearance di ropivacaina totale (CL) mostrati nella tabella qui sotto sono quelli non influenzati dall'aumento postoperatorio nell'AAG.

Stime di parametri farmacocinetici derivanti da un'analisi PK di un gruppo di popolazione pediatrica

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

^a Peso corporeo medio per età rispettiva dal database OMS.

^b Clearance di ropivacaina non legata

^c Volume di distribuzione di ropivacaina non legata

^d Clearance totale ropivacaina

^e Emivita finale ropivacaina

^f Emivita finale PPX

La media della concentrazione plasmatica massima non legata simulata (Cu_{max}) dopo un singolo blocco caudale tendeva ad essere più alta nei neonati ed il tempo a Cu_{max} (t_{max}) diminuiva con l'aumentare dell'età. La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate alla fine di 72 ore di un'infusione epidurale continua a dosi raccomandate, ha mostrato anche livelli più elevati nei neonati confrontati agli infanti 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	Cu_{max}^a	t_{max}^b	Cu_{max}^c
	(mg/kg)	(mg/L)	(h)	(mg/L)
0-1 mesi	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)

6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentrazione plasmatica massima non legata

^b Tempo alla concentrazione plasmatici massima non legata

^c Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose-normalizzata

A 6 mesi, momento in cui avviene il cambiamento del rate di dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata ha raggiunto il 34% e la PPX non legata il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è più elevata nei neonati ed anche un po' più elevata nei bambini tra 1 e 6 mesi confrontati ai bambini più grandi, il che è collegato all'imaturità della loro funzione epatica. Tuttavia ciò è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per l'infusione continua in bambini sotto i 6 mesi.

Simulazioni basate sulla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e PPX, basate su parametri PK e la loro variazione 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 più giovane e un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, affinché il limite superiore previsto dell'intervallo di confidenza al 90% raggiunga la soglia per la tossicità sistemica. I fattori corrispondenti per l'infusione epidurale continua sono rispettivamente 1,8 e 3,8.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità dose singola o ripetuta, tossicità riproduttiva, potenziale mutagenetico e tossicità locale, non sono stati identificati altri rischi sull'uomo oltre a quelli che si possono attendere sulla base dell'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (ad es. segni del SNC, incluse convulsioni, e cardiotoxicità).

6. DETTAGLI FARMACEUTICI

6.1. Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
 Acido cloridrico 37% (per la regolazione del pH)
 Idrossido di potassio (per la regolazione del pH)
 Acqua per iniezione

6.2. Incompatibilità

Nelle soluzioni alcaline può avvenire precipitazione poichè la ropivacaina presenta una bassa solubilità a un pH>6.

6.3. Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso e prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovranno essere più lunghi di 24 ore a 2-8°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini in polipropilene semiopachi da 10 ml sigillati con un tappo in gomma e un cappuccio rimovibile in alluminio in confezioni da 5 e da 10.

Flaconcini in polipropilene semiopachi da 20 ml sigillate con un tappo in gomma e un cappuccio rimovibile in alluminio in confezioni da 5 e da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Ropivacaina Pharmathen è privo di agenti conservanti ed è monouso. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata.

Il contenitore intatto non deve essere riautoclavato. Deve essere scelta una confezione in blister quando è richiesta una sterilità esterna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 153 51 Pallini, Attiki, Grecia

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

041374012 "2 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 10 ml
041374024 "2 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 10 ml
041374036 "2 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 20 ml
041374048 "2 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 20 ml
041374051 "7,5 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 10 ml
041374063 "7,5 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 10 ml
041374075 "7,5 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 20 ml
041374087 "7,5 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 20 ml
041374099 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 10 ml
041374101 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in PP da 20 ml
041374113 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 20 ml
041374149 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini in PP da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Ropivacaina Pharmathen 2 mg/ml di soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

1 sacchetto da 100 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di ropivacaina idrocloridrato equivalente a 176,50mg di ropivacaina.

1 sacchetto da 200 ml di soluzione per infusione contiene 400 mg di ropivacaina idrocloridrato equivalente a 353,0 mg di ropivacaina.

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

1 ml di soluzione per infusione contiene 2,75 mg di sodio (vedere capitolo 4.4)

Per gli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ropivacaina Pharmathen 2mg/ml di soluzione per infusione

Soluzione per infusione

Soluzione chiara e incolore.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La ropivacaina è indicata per:

Ropivacaina Pharmathen 2mg/ml di soluzione per infusione:

Controllo del dolore acuto

- Infusione epidurale continua o somministrazione di bolo intermittente nel dolore postoperatorio o del travaglio.

- Blocchi di campi.

- Blocco di nervi periferici continui attraverso un'infusione continua o iniezioni intermittenti di bolo, ad es. dolore postoperatorio

Ropivacaina Pharmathen 2mg/ml di soluzione per infusione:

Dolore acuto pediatrico (durante e dopo le operazioni)

- Blocco epidurale caudale nei neonati, infanti, bambini piccoli e fino ai 12 anni inclusi.

- Infusione epidurale continua nei neonati, infanti, bambini piccole fino ai 12 anni inclusi.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

La ropivacaina deve essere usata solo da, o sotto la supervisione di, medici con esperienza nell'anestesia regionale.

Posologia

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni:

La seguente tabella è una guida al dosaggio per i blocchi utilizzati più comunemente. Le cifre nella colonna 'Dose' riflettono il range di dose media attesa necessaria. Possono avvenire variazioni individuali all'inizio e nella durata. Deve essere utilizzata la minima dose necessaria per produrre un blocco efficace. L'esperienza del medico e la conoscenza dello stato fisico del paziente sono importanti quando si stabilisce una dose.

Controllo del dolore acuto					
	Concentrazion e di ropivacaina idrocloridrato	Volume	Dose	Inizio	Durata
	mg/ml	ml	mg	minuti	ore
Somministrazione epidurale lombare					
Bolo	2	10–20	20–40	10–15	0.5–1.5
Iniezioni intermittenti (top up) (ad es. controllo del dolore del travaglio)	2	(intervallo minimo 30 minuti)	20–30		
Infusione continua, ad es. dolore del travaglio	2	6–10 ml/h	12–20 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Controllo del dolore postoperatorio	2	6–14 ml/h	12–28 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Somministrazione epidurale toracica					
Infusione continua (controllo del dolore postoperatorio)	2	6–14 ml/h	12–28 mg/hn/a ⁽²⁾		n/a ⁽²⁾
Blocco di campo					
(ad esempio blocco di nervi ed infiltrazioni)	2	1–100	2–200	1–5	2–6
Blocco dei nervi periferici (blocco femorale o interscaleno)					
Infusione continua o iniezioni intermittenti (ad es. controllo del dolore postoperatorio)	2	5–10 ml/h	10–20 mg/hn/a		n/a
Le dosi nella tabella sono quelle considerate necessarie per produrre la riuscita di un blocco e dovranno essere considerate linee guida per l'uso negli adulti. Possono avvenire variazioni individuali relativamente all'inizio e alla durata. Le cifre nella colonna 'Dose' riflettono il range di dose media necessaria. Testi di riferimento dovranno essere consultati sia per i fattori che influenzano le tecniche specifiche di blocco che per le esigenze individuali del paziente.					
(2) n/a = non applicabile					

Modo di somministrazione

Si consiglia di aspirare accuratamente prima e dopo l'iniezione di ropivacaina idrocloridrato per evitare un'iniezione intravascolare. Quando deve essere iniettata una dose elevata, si consiglia una dose di prova di 3 - 5 ml di lidocaina (lignocaina) con adrenalina (epinefrina) (Xylocaine 2% con Adrenalina (epinefrina) 1:200,000). Un'iniezione intravascolare accidentale può essere riconosciuta da un aumento temporaneo del battito cardiaco ed un'iniezione intratecale accidentale può essere riconosciuta dai segni di blocco spinale.

Si deve effettuare l'aspirazione prima e durante la somministrazione della dose principale, che deve essere iniettata lentamente o in dosi crescenti, ad un tasso di 25-50 mg/min, mentre si osservano attentamente le funzioni vitali del paziente e mantenendo il contatto verbale. Se si presentano sintomi di tossicità, l'iniezione dovrà essere interrotta immediatamente.

Nel blocco epidurale per intervento chirurgico, dosi singole fino a 250 mg di ropivacaina sono state utilizzate e ben tollerate.

Nel blocco del plesso brachiale una dose singola di 300 mg è stata utilizzata in un numero limitato di pazienti ed è stata ben tollerata.

Quando vengono utilizzati blocchi prolungati, attraverso l'infusione continua o la somministrazione ripetuta nel bolo, dovranno essere considerati i rischi di raggiungere una concentrazione tossica nel plasma o di indurre una lesione neurale locale. Dosi cumulative fino a 675 mg di ropivacaina somministrate nell'arco di 24 ore per anestesia chirurgica e analgesia nel periodo post-operatorio sono state ben tollerate negli adulti, così come infusioni epidurali continue fino a 28 mg/h per 72 ore nel periodo post-operatorio. In un numero limitato di pazienti, dosi più elevate fino a 800 mg/die sono state somministrate con un numero relativamente basso di reazioni avverse.

Per il controllo del dolore post-operatorio si consiglia la seguente tecnica: nel caso non sia già stato indotto prima dell'intervento, si effettua un blocco epidurale con Ropivacaina Pharmathen 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 postoperatorio, da medio a grave, l'infusione di 6-14 ml (12-28 mg) l'ora fornisce un'analgesia adeguata con solo un lieve blocco motorio non progressivo. La durata massima del blocco epidurale è di 3 giorni. Tuttavia un controllo attento dell'effetto analgesico dovrà essere effettuato per rimuovere il catetere non appena l'intensità del dolore lo consenta. Con questa tecnica è stata osservata una rilevante diminuzione del bisogno di oppioidi.

Negli studi clinici un'infusione epidurale di ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml da sola o unita a fentanil 1-4 µg/ml è stata data per il controllo del dolore postoperatorio periodo massimo di 72 ore. La combinazione di ropivacaina e fentanil ha dato un ulteriore sollievo dal dolore ma ha causato effetti indesiderati da oppioidi. La combinazione di ropivacaina idrocloridrato e fentanil è stata studiata solo per la ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml.

Quando si effettuano blocchi dei nervi periferici prolungati, attraverso l'infusione continua o iniezioni ripetute, dovranno essere considerati i rischi di raggiungere una concentrazione tossica nel plasma o di indurre una lesione neurale locale. Negli studi clinici il blocco del nervo femorale è stato effettuato con 300 mg di ropivacaina idrocloridrato da 7,5 mg/ml e il blocco interscaleno con 225 mg di ropivacaina idrocloridrato da 7,5 mg/ml, rispettivamente, prima dell'intervento chirurgico. L'analgesia è stata poi mantenuta con ropivacaina idrocloridrato 2 mg/ml. La velocità di infusione o le iniezioni intermittenti di 10-20 mg di ropivacaina idrocloridrato per ora per 48 ore hanno dato una adeguata analgesia e sono stati ben tollerati.

Pazienti pediatrici da 0 a 12 anni:

	Concentrazione di ropivacaina idrocloridrato	Volume	Dose
	mg/ml	ml/kg	mg/kg

CONTROLLO DEL DOLORE ACUTO			
(peri e postoperatorio)			
Blocco epidurale caudale singolo Blocchi sotto T12, in bambini con un peso corporeo fino a 25 kg	2,0	1	2
Infusione epidurale continua In bambini con un peso corporeo fino a 25 kg			
<i>da 0 a 6 mesi</i> Dose bolo ^a Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,1 mL/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>da 6 a 12 mesi</i> Dose bolo ^a Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,2 mL/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>da 1 a 12 anni</i> Dose bolo ^b Infusione fino a 72 ore	2,0 2,0	0,2 mL/kg/h	2 0,4 mg/kg/h
<p>Il dosaggio indicato nella tabella dovrà essere considerato come una linea guida per l'uso in pediatria. Possono verificarsi variazioni individuali. Nei bambini con un elevato peso corporeo, una riduzione graduale del dosaggio è spesso necessaria e dovrà essere basata sul peso corporeo ideale. Il volume per il blocco epidurale caudale singolo ed il volume per le dosi di bolo epidurale non dovrà essere superiore ai 25mL in qualsiasi paziente. I testi di riferimento devono essere consultati sia per i fattori che influenzino specifiche tecniche di blocco che per le esigenze individuali del paziente</p> <p>a. Le dosi nella parte finale bassa dell'intervallo di dosaggio sono raccomandate per i blocchi epidurali toracici, mentre le dosi nella parte finale alta dell'intervallo sono consigliate per i blocchi epidurali lombari o caudali.</p> <p>b. Consigliate per i blocchi epidurali lombari. La dose di bolo per l'analgia epidurale toracica dovrà essere ridotta.</p>			

Modo di somministrazione

Si consiglia di aspirare accuratamente prima e dopo l'iniezione di ropivacaina idrocloridrato per evitare un'iniezione intravascolare. Le funzioni vitali del paziente dovranno essere osservate in modo attento durante l'iniezione. Se si presentano sintomi di tossicità, l'iniezione dovrà essere interrotta immediatamente.

Una singola iniezione epidurale caudale di ropivacaina idrocloridrato da 2 mg/ml produce un'analgia postoperatoria adeguata al di sotto del livello T12 nella maggior parte dei pazienti quando una dose di 2 mg/kg di ropivacaina idrocloridrato viene utilizzata in un volume di 1 ml/kg. Il volume dell'iniezione epidurale caudale può essere regolato per raggiungere una diversa distribuzione del blocco sensorio, come raccomandato nei testi di riferimento. Nei bambini sopra i 4 anni, sono state studiate dosi fino a 3 mg/kg per una concentrazione di ropivacaina idrocloridrato pari a 3 mg/ml. Tuttavia questa concentrazione è associata con un'incidenza più alta di blocco motorio.

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

L'uso della ropivacaina nei neonati prematuri non è stato documentato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ropivacaina idrocloridrato o a uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri anestetici locali del tipo amide.

Dovranno essere prese in considerazione le controindicazioni generali legate all'anestesia epidurale o regionale, qualsiasi sia il tipo di anestetico utilizzato.

Anestesia regionale endovenosa.

Anestesia paracervicale ostetrica.

Ipovolemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni speciali d'impiego

La procedura anestetica regionale deve essere sempre effettuata in una area correttamente dotata di strumenti e di personale qualificato. Le attrezzature e i farmaci necessari per monitorare e la rianimazione d'urgenza dovranno essere immediatamente disponibili. I pazienti che ricevono blocchi maggiori dovranno essere in condizioni ottimali ed avere un catetere endovenoso inserito prima della procedura di blocco. Il medico responsabile deve prendere le precauzioni necessarie per evitare l'iniezione intravascolare (vedere paragrafo 4.2), avere esperienza e conoscere bene la diagnosi e il trattamento degli effetti indesiderati, la tossicità sistemica e altre complicazioni (vedi paragrafi 4.8 e 4.9), come l'iniezione subaracnoide accidentale, che può creare un blocco spinale alto con apnea e ipotensione. Si sono verificate più spesso convulsioni dopo un blocco del plesso brachiale ed un blocco epidurale. Ciò è probabile che avvenga come conseguenza di un'iniezione intravascolare accidentale o un rapido assorbimento dal sito di iniezione.

È richiesta attenzione per prevenire iniezioni nelle zone infiammate.

Cardiovascolare

I pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sotto stretto controllo e si dovrà considerare un controllo dell'ECG, poiché possono aggiungersi effetti cardiaci.

Raramente è stato riportato arresto cardiaco durante l'uso di ropivacaina idrocloridrato per anestesia epidurale o blocco dei nervi periferici, specialmente dopo la somministrazione intravascolare e non intenzionale nei pazienti anziani e in pazienti con concomitante patologia cardiaca. In alcuni casi la rianimazione è stata difficoltosa. Nel caso in cui si verifichi un arresto cardiaco, possono essere richiesti prolungati sforzi di rianimazione per aumentare la possibilità di un risultato positivo.

Blocchi a livello di testa e collo

Alcune procedure anestetiche locali, come iniezioni a livello delle regioni della testa e del collo, possono essere associate ad una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, qualunque sia il tipo di anestetico utilizzato.

Blocchi dei nervi periferici maggiori

Blocchi dei nervi periferici maggiori possono richiedere la somministrazione di un volume più grande di anestetico locale in zone altamente vascolarizzate, spesso vicino ad ampi vasi ove ci sia un rischio più elevato di iniezione intravascolare e/o un assorbimento sistemico rapido, che può portare ad alte concentrazioni plasmatiche.

Ipersensibilità

Dovrà essere presa in considerazione un'eventuale ipersensibilità incrociata con altri anestetici locali del tipo amide.

Ipovolemia

I pazienti con ipovolemia dovuta a qualsiasi causa possono sviluppare un'improvvisa e grave ipotensione durante l'anestesia epidurale, qualunque anestetico venga usato.

Pazienti in cattive condizioni generali di salute

I pazienti in cattive condizioni generali di salute dovuti all'età o ad altri fattori di compromissione, come il blocco parziale o completo della conduzione al cuore, patologia avanzata al fegato o grave disfunzione renale richiedono un'attenzione speciale, sebbene l'anestesia regionale sia frequentemente indicata in questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica e renale

La ropivacaina è metabolizzata nel fegato e deve essere quindi utilizzata con attenzione nei pazienti con patologie gravi al fegato; dosi ripetute possono dover essere diminuite a causa dell'eliminazione ritardata.

Normalmente non c'è bisogno di modificare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa in caso di una singola dose o per un trattamento a breve termine. L'acidosi e la ridotta concentrazione delle proteine plasmatiche, frequentemente rilevate nei pazienti con un'insufficienza renale, possono aumentare il rischio di tossicità sistemica.

Porfiria acuta

Ropivacaina Pharmathen può essere porfirogenica e deve essere prescritta a pazienti con porfiria acuta solo quando non è disponibile un'alternativa più sicura. Precauzioni appropriate devono essere prese nel caso di pazienti vulnerabili, secondo i libri di riferimento e/o in consultazione con esperti della malattia.

Eccipienti con azione/effetti riconosciuti

Questo medicinale contiene massimo 2,75 mg di sodio per ml. Da prendere in considerazione da parte di pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

Il Ropivacaina Pharmathen contiene 1,44-2,16 mg di potassio per ml. Da prendere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Somministrazione prolungata

La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati in concomitanza con forti inibitori del CYP1A2, come fluvoxamina e enoxacina (vedi capitolo 4.5).

Pazienti pediatrici

I neonati possono richiedere un'attenzione speciale a causa dell'imaturità percorsa delle vie metaboliche. Le maggiori variazioni nelle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina osservate nei trial clinici nei neonati suggeriscono che ci possa essere un rischio maggiore di tossicità sistemica in questa fascia d'età, specialmente durante l'infusione epidurale continua. Le dosi raccomandate nei neonati sono basate su dati clinici limitati. Quando la ropivacaina è utilizzata in questo gruppo di pazienti, il controllo regolare della tossicità sistemica (ad es. con segni di tossicità al SNC, ECG, SpO₂) e neurotossicità locale (ad es. ricovero prolungato) è richiesto, e deve essere proseguita dopo il termine dell'infusione a causa della lenta eliminazione nei neonati.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

La ropivacaina idrocloridrato deve essere utilizzata con attenzione nei pazienti che ricevono altri anestetici locali o agenti strutturalmente legati agli anestetici locali di tipo amide, ad esempio alcuni antiaritmici, come la lidocaina ed il mexiletina, poiché gli effetti tossici a livello sistemico si aggiungerebbero. L'uso simultaneo di ropivacaina idrocloridrato e anestetici generali o oppioidi può potenziare gli effetti avversi dell'una o degli altri. Non sono stati condotti studi specifici di interazione con ropivacaina e farmaci antiaritmici di classe III

(ad es. amiodarone), ma si consiglia attenzione (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego).

Il citocromo P450 (CYP) 1A2 è coinvolto nella formazione del 3-idrossi-ropivacaina, il principale metabolita. *In vivo*, la clearance plasmatica di ropivacaina è stata ridotta di fino a 77% durante la cosomministrazione di fluvoxamina, un potente e selettivo inibitore del CYP1A2. Pertanto forti inibitori del CYP1A2, come la fluvoxamina e l'enoxacina somministrati in concomitanza durante prolungata somministrazione di ropivacaina, possono interagire con la ropivacaina. La somministrazione prolungata di ropivacaina deve essere evitata in pazienti trattati in concomitanza con forti inibitori del CYP1A2, vedere anche paragrafo 4.4.

In vivo, la clearance plasmatica di ropivacaina idrocloridrato è stata ridotta di fino a 15% durante la cosomministrazione di ketoconazolo, un potente e selettivo inibitore del CYP3A4. Tuttavia non è probabile che l'inibizione di questo isozima abbia una rilevanza clinica.

In vitro, la ropivacaina è un inibitore competitivo del CYP2D6 ma non sembra inibire questo isozima a concentrazioni plasmatiche raggiunte clinicamente.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Oltre alla somministrazione epidurale per uso ostetrico, non ci sono dati adeguati sull'uso della ropivacaina nella gravidanza umana. Studi sperimentali sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedi capitolo 5.3).

Allattamento

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

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

Nessun dato disponibile. Secondo la dose, gli anestetici locali possono avere un'influenza minima sulla funzione mentale e il coordinamento anche in assenza di una chiara tossicità sul SNC e può temporaneamente impedire la locomozione e la vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

Il profilo delle reazioni avverse per la ropivacaina è simile a quelli di altri anestetici locali a lunga durata del tipo amide. Le reazioni avverse ai farmaci dovranno essere distinte dagli effetti fisiologici del blocco stesso dei nervi, ad es. una diminuzione della pressione sanguigna e bradicardia durante il blocco spinale/epidurale.

Tabella delle reazioni avverse

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza, le più frequenti in primo luogo.

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non conosciuto (non può essere valutato dai dati disponibili).

<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Non comune</i>	Ansia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Comune</i>	Mal di testa, parestesia, capogiri

	<i>Non comune</i>	Sintomi di tossicità del SNC (convulsioni, convulsioni di tipo “gran male”, attacchi di epilessia, stordimento, parestesia circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, tinnito, disturbi della vista, disartria, contrazione muscolare, tremore)*, ipoestesia
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Bradycardia, tachicardia
	<i>Raro</i>	Arresto cardiaco, aritmia cardiaca
Patologie vascolari	<i>Molto comune</i>	Ipotensione ^a
	<i>Comune</i>	Ipertensione
	<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 ^b
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 di solito si presentano a causa di una iniezione intravascolare accidentale, sovradosaggio o assorbimento rapido, vedere paragrafo 4.9.

Reazioni avverse collegate alla classe

Complicazioni neurologiche

Neuropatia e disfunzione del midollo spinale (ad es. sindrome dell'arteria spinale anteriore, aracnoidite, cauda equina), che possono portare a rari casi di sequelae permanenti, sono stati associati all'anestesia regionale, qualunque sia il tipo di anestetico locale utilizzato.

Blocco spinale totale

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

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni tossiche sistemiche coinvolgono principalmente il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema cardiovascolare (SCV). Tali reazioni sono causate da un'alta concentrazione nel sangue di anestetico locale, che può essere dovuta ad un'iniezione intravascolare (accidentale), sovradosaggio o assorbimento eccezionalmente rapido da zone fortemente vascolarizzate, vedere anche paragrafo 4.4. Le reazioni nel SNC sono simili a tutti gli anestetici locali del tipo amide, mentre le reazioni cardiache dipendono molto dal farmaco, sia dal punto di vista quantitativo sia qualitativo.

Tossicità al sistema nervoso centrale

La tossicità del sistema nervoso centrale è una risposta graduale con sintomi e segni di gravità crescente. Inizialmente vengono rilevati sintomi come disturbi della vista o dell'udito, insensibilità periorale, capogiri, stordimento, formicolio e parestesia. La disartria, la rigidità muscolare e la torsione dei muscoli sono più gravi e possono precedere l'inizio di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con un comportamento nevrotico. Possono seguire l'incoscienza e convulsioni del gran male, che possono durare da pochi secondi a diversi minuti. L'ipossia e l'ipercarbia possono presentarsi rapidamente durante le convulsioni a causa di un'attività muscolare aumentata, insieme all'interferenza con la respirazione. In casi gravi si può presentare anche l'apnea. L'acidosi respiratoria e metabolica aumenta ed estende gli effetti tossici degli anestetici locali.

La ripresa segue la redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale, insieme ai successivi metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido a meno che non siano state iniettati dosi molto alte di farmaco.

Tossicità del sistema cardiovascolare

La tossicità cardiovascolare indica una situazione più grave. Possono intervenire ipotensione, bradicardia, aritmia e persino arresto cardiaco come conseguenza di alte concentrazioni sistemiche di anestetico locale. Nei volontari l'infusione endovenosa di ropivacaina ha dato come conseguenza segni di depressione della conduttività e contrattilità.

Gli effetti tossici cardiovascolari generalmente sono preceduti da segni di tossicità nel sistema nervoso centrale, a meno che il paziente non stia ricevendo un anestetico generale o sia fortemente sedato con farmaci quali benzodiazepine o barbiturici.

Nei bambini segni iniziali di tossicità da anestetico locale possono essere difficili da rilevare poiché possono non essere in grado di esprimerli verbalmente. Vedere anche paragrafo 4.4.

Trattamento della tossicità sistemica acuta.

Vedi paragrafo 4.9, Sovradosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Le iniezioni intravascolari accidentali di anestetico locale possono causare reazioni tossiche sistemiche immediate (da entro pochi secondi a pochi minuti). In caso di sovradosaggio, le concentrazioni plasmatiche di picco possono non essere raggiunte per una o due ore, secondo il sito dell'iniezione, e i segni di tossicità possono quindi essere ritardati (vedi paragrafo 4.8 "Tossicità sistemica acuta", "Tossicità del sistema nervoso centrale" e "Tossicità del sistema cardiovascolare").

Trattamento

Se appaiono segni di tossicità sistemica acuta, l'iniezione di anestetico locale deve essere immediatamente interrotta e i sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono

essere immediatamente trattati con appropriati supporti delle vie aeree/respiratorie e la somministrazione di farmaci anticonvulsivi.

Se avviene un arresto cardiocircolatorio, deve essere effettuata un'immediata rianimazione cardiopolmonare. L'ossigenazione e la ventilazione ottimali ed il supporto circolatorio, nonché il trattamento dell'acidosi sono di vitale importanza.

Se avviene una depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato con fluidi intravenosi, vasopressori e/o agenti inotropici.

Nel caso in cui avvenga l'arresto cardiaco, un risultato positivo può richiedere sforzi di rianimazione prolungati.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Anestetici, locali, Amidi
Codice ATC: N01B B09

La ropivacaina è un anestetico locale a lunga durata di azione, del tipo amide con effetti anestetici ed analgesici. Ad alte dosi produce un'anestesia chirurgica, mentre a dosi più basse produce un blocco sensorio con un blocco motorio limitato e non progressivo.

Il meccanismo è una riduzione reversibile della permeabilità della membrana della fibra nervosa agli ioni sodio. Di conseguenza la velocità di depolarizzazione è diminuita e la soglia di eccitabilità aumentata. Ne consegue un blocco locale degli impulsi nervosi.

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. L'inizio e la durata dell'efficacia anestetica locale dipendono dal sito di somministrazione e dalla dose, ma non sono influenzati dalla presenza di un vasoconstrictore (ad es. adrenalina (epinefrina)). Per dettagli riguardanti l'inizio e la durata d'azione, vedere la tabella sotto posologia e modo di somministrazione.

Volontari sani esposti a infusioni endovenose hanno tollerato bene la ropivacaina a dosi basse e con sintomi attesi al SNC alla massima dose tollerata. L'esperienza clinica con questo farmaco indica un buon margine di sicurezza quando viene utilizzato alle dosi raccomandate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ropivacaina ha un centro chirale ed è disponibile come S-(-)-enantiomero puro. È altamente lipidosolubile. Tutti i metaboliti hanno un effetto anestetico locale ma di una potenza notevolmente più bassa e di una durata più breve della ropivacaina.

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

La ropivacaina mostra un assorbimento completo e bifasico dallo spazio epidurale con emivite delle due fasi dell'ordine di 14 minuti e 4 ore negli adulti. Il lento assorbimento è il fattore che limita la velocità nell'eliminazione della ropivacaina, che spiega come mai l'emivita di eliminazione apparente è più lunga dopo somministrazione epidurale invece che

endovenosa. La ropivacaina mostra un assorbimento bifasico dallo spazio epidurale caudale anche nei bambini.

La ropivacaina ha una clearance plasmatica totale media dell'ordine di 440 ml/min, una clearance renale di 1 ml/min, un volume di distribuzione allo stadio stabile di 47 litri e una emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica di circa 0,4. È principalmente legata alla glicoproteina α -1 acida nel plasma con una frazione non legata di circa il 6%.

Si è osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali durante l'infusione epidurale e interscalena, collegato a un aumento postoperatorio glicoproteina α -1 acida. Le variazioni nella concentrazione non legata, cioè farmacologicamente attiva, sono state molto meno che nella concentrazione plasmatica totale.

Poiché la ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica da medio a basso, il suo tasso di eliminazione dipende dalla concentrazione plasmatica non legata. Un aumento postoperatorio di AAG diminuirà la frazione non legata a causa dell'aumento di legame della proteina, che diminuirà la clearance totale e avrà come conseguenza un aumento delle concentrazioni plasmatiche totali, come osservato negli studi pediatrici e degli adulti. La clearance di ropivacaina non legata rimane immutata come illustrato dalle concentrazioni stabili non legate durante l'infusione postoperatoria. È la concentrazione plasmatica non legata da essere collegata agli effetti farmacodinamici sistemici e alla tossicità.

La ropivacaina attraversa rapidamente la placenta e l'equilibrio per quanto riguarda la concentrazione non legata verrà presto raggiunto. Il livello di legame alle proteine plasmatiche nel feto è minore che nella madre, il che dà concentrazioni plasmatiche totali minori nel feto che nella madre.

La ropivacaina è ampiamente metabolizzata, in particolare per idrossilazione aromatica. In totale l'86% della dose viene escreta nelle urine dopo somministrazione endovenosa, di cui solo l'1% circa è relativo al farmaco immutato. Il metabolita principale è 3-idrossi-ropivacaina, il 37% circa del quale è escreto nelle urine, in particolare coniugato. L'escrezione urinaria è 4-idrossi-ropivacaina, il metabolita N-dealchilato (PPX) e il 4-idrossi-dealchilato rappresenta dall'1 al 3%. Il 3-idrossi-ropivacaina coniugato e non coniugato mostra solo concentrazioni rilevabili nel plasma.

Un modello simile di metabolici è stato trovato nei bambini più di un anno. Non vi è testimonianza *in vivo* di racemizzazione di ropivacaina.

Pediatria

La farmacocinetica della ropivacaina è stata caratterizzata in un'analisi di un'analisi PK di un gruppo di popolazione di 192 bambini tra 0 e 12 anni. La clearance di ropivacaina non legata e di PPX, e il volume di distribuzione di ropivacaina non legata dipendono sia dal peso corporeo sia dall'età fino alla maturità della funzione epatica, dopo la quale dipendono notevolmente dal peso corporeo. La maturazione della clearance di ropivacaina non legata appare completa all'età di 3 anni, quella del PPX all'età di 1 anno e il volume di distribuzione delle ropivacaina non legata all'età di 2 anni. Il volume di distribuzione di PPX non legato dipende solo dal peso corporeo. Poiché il PPX ha una emivita più lunga ed una clearance più bassa, si può accumulare durante l'infusione epidurale.

La clearance di ropivacaina non legata (Cl_u) per età oltre i 6 mesi ha raggiunto valore entro l'intervallo di quelli degli adulti. I valori di clearance di ropivacaina totale (CL) mostrati nella tabella qui sotto sono quelli non influenzati dall'aumento postoperatorio nell'AAG.

Stime di parametri farmacocinetici derivanti da un'analisi PK di un gruppo di popolazione pediatrica

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

^a Peso corporeo medio per età rispettiva dal database OMS.

^b Clearance di ropivacaina non legata

^c Volume di distribuzione di ropivacaina non legata

^d Clearance totale ropivacaina

^e Emivita finale ropivacaina

^f Emivita finale PPX

La media della concentrazione plasmatica massima non legata simulata (Cu_{max}) dopo un singolo blocco caudale tendeva ad essere più alta nei neonati ed il tempo a Cu_{max} (t_{max}) diminuiva con un aumento dell'età. La media delle concentrazioni plasmatiche non legate simulate alla fine di 72 ore di un'infusione epidurale continua a dosi raccomandate, ha mostrato anche livelli più elevati nei neonati confrontati agli infanti 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	Cu_{max}^a	t_{max}^b	Cu_{max}^c
	(mg/kg)	(mg/L)	(h)	(mg/L)
0-1 mesi	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mesi	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mesi	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 anni	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^a Concentrazione plasmatica massima non legata

^b Tempo alla concentrazione plasmatici massima non legata

^c Concentrazione plasmatica massima non legata osservata e dose-normalizzata

A 6 mesi, momento in cui avviene il cambiamento del rate di dose raccomandata per l'infusione epidurale continua, la clearance di ropivacaina non legata ha raggiunto il 34% e la PPX non legata il 71% del suo valore maturo. L'esposizione sistemica è più elevata nei neonati ed anche un po' più elevata nei bambini tra 1 e 6 mesi confrontati ai bambini più grandi, il che è collegato all'imaturità della loro funzione epatica. Tuttavia ciò è parzialmente compensato dalla riduzione del 50% della dose raccomandata per l'infusione continua in bambini sotto i 6 mesi.

Simulazioni basate sulla somma delle concentrazioni plasmatiche di ropivacaina non legata e PPX, basate su parametri PK e la loro variazione 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 più giovane e un fattore di 7,4 nel gruppo da 1 a 10 anni, affinché il limite superiore previsto dell' intervallo di confidenza al 90% raggiunga la soglia per la tossicità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità di una dose singola o ripetuta, tossicità riproduttiva, potenziale mutagenetico e tossicità locale, non sono stati identificati altri rischi sull'uomo oltre a quelli che si possono attendere sulla base dell'azione farmacodinamica di alte dosi di ropivacaina (ad es. segni del SNC, incluse convulsioni, e cardiotoxicità).

6 DETTAGLI FARMACEUTICI

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Acido cloridrico 37% (per la regolazione del pH)

Iodossido di potassio (per la regolazione del pH)

Acqua per iniezione

6.2 Incompatibilità

Nelle soluzioni alcaline può avvenire precipitazione poiché la ropivacaina presenta una bassa solubilità a un pH>6.

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali oltre a quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso e prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovranno essere più lunghi di 24 ore a 2-8°C.

Per le miscele, vedere il capitolo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

sacchetti di polipropilene membrana IV da 100 ml in scatole sterili da 5.

sacchetti di polipropilene membrana IV da 200 ml in scatole sterili da 5.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Ropivacaina Pharmathen è privo di agenti conservanti ed è monouso. Eliminare qualsiasi soluzione inutilizzata.

Il contenitore intatto non deve essere riautoclavato. Deve essere scelta una confezione in blister quando è richiesta una sterilità esterna.

Ropivacaina Pharmathen soluzione per infusione in sacchetti per infusione di plastica (Polybag) è chimicamente e fisicamente compatibile con i seguenti farmaci:

Concentrazione di <i>Ropivacaina Pharmathen</i> : 1-2 mg/ml	
Additivo	Concentrazione*
Fentalil citrato	1–10 microgrammi/ml
Sulfentanil citrato	0.4–4 microgrammi/ml
Morfina solfato	20–100 microgrammi/ml
Clonidina idrocloridrato	5–50 microgrammi/ml

*I tassi di concentrazione indicati nella tabella sono più ampi di quelli utilizzati nella pratica clinica. L'infusione epidurale di ropivacaina/citrato di sufentanil, ropivacaina/solfato di morfina e ropivacaina/clonidina idrocloridrato non è stata valutata in studi clinici.

Le miscele sono chimicamente e fisicamente stabili per 30 giorni a 20-30°C. Da un punto di vista microbiologico le miscele dovranno essere utilizzate immediatamente. Se non utilizzate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso e prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere più lunghi di 24 ore a 2-8°C.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmathen S.A., 6, Dervenakion str., 153 51 Pallini, Attiki, Grecia

8 NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041374125 "2 mg/ml soluzione per infusione" 5 sacche sterili in PP da 100 ml

041374137 "2 mg/ml soluzione per infusione" 5 sacche sterili in PP da 200 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO