

MENTIONS LEGALES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROPIVACAÏNE KABI 2 mg/ml, solution pour perfusion en poche

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque solution pour perfusion contient 2 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Chaque poche de 100 ml contient 200 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Chaque poche de 200 ml contient 400 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque poche de 100 ml contient 14,8 mmol (ou 340 mg) de sodium.

Chaque poche de 200 ml contient 29,6 mmol (ou 680 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide, incolore, avec un pH compris entre 4,0 et 6,0 et une osmolalité comprise entre 255 et 305 mOsm/Kg.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

ROPIVACAÏNE KABI 2 mg/ml, solution pour perfusion en poche est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë :

- Chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans pour :
 - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus pour les douleurs post-opératoire ou de l'accouchement.
 - Infiltration pariétale.
 - Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus, par exemple, prise en charge douleur post-opératoire.
- Chez les nourrissons à partir de 1 an et chez les enfants jusqu'à 12 ans :
 - Bloc périphérique nerveux en continu ou en injection unique
- Chez les nouveau-nés, nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans inclus pour (per et post opératoire)
 - Bloc péridural caudal ;
 - Perfusion péridurale continue.

Posologie et mode d'administration

ROPIVACAÏNE KABI devra être uniquement utilisé par, ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésies locorégionales.

Posologie

Pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans :

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies administrées pour les blocs les plus couramment utilisés. Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose nécessaire pour produire un bloc efficace. L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importants pour le choix de la dose.

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'installation (min)	Durée (h)
PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR AIGÜE					
Administration péridurale lombaire					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Injections intermittentes (complémentaires) (Par ex. traitement de la douleur de l'accouchement)	2,0	10-15 (intervalle minimum 30 minutes)	20-30		
Perfusion continue (ex. traitement de la douleur de l'accouchement)	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	s.o.	s.o.
Traitement de la douleur post-opératoire	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s.o.	s.o.
Administration péridurale thoracique					
Perfusion continue (traitement de la douleur post-opératoire)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s.o.	s.o.
Infiltration pariétale					
(ex. blocs du petit nerf périphérique et infiltration)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Bloc périphérique nerveux (bloc intrascalénique et fémoral)					
Perfusion continue ou injections intermittentes (ex. traitement de la douleur post-opératoire)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	s.o.	s.o.
Les doses indiquées dans le tableau sont les doses nécessaires pour produire un bloc efficace et doivent être considérées comme des recommandations pour l'utilisation chez les adultes. Des variations individuelles peuvent survenir sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne « Dose » reflètent l'intervalle moyen des doses nécessaires. Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique que pour ceux dépendant du patient.					
s.o.: sans objet.					

Mode d'administration

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, il est conseillé de procéder à l'injection d'une dose-test de 3 à 5 ml de lidocaïne adrénalinée (épinéphrine) (Lidocaïne Adrénalinée (épinéphrine)). Une injection intravasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie.

L'aspiration devra être effectuée avant et pendant l'administration de la dose principale qui devra être injectée lentement ou à doses croissantes à une vitesse de 25-50 mg/min tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Lorsque sont réalisés des blocs prolongés par perfusion péridurale continue ou par administration répétée en bolus, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire un traumatisme nerveux local devront être pris en considération.

En chirurgie et lors d'analgésie post-opératoire, des doses cumulées allant jusqu'à 675 mg de ropivacaïne, administrées en 24 heures, ont été bien tolérées chez les adultes, tout comme l'ont été des perfusions péridurales continues à une vitesse allant jusqu'à 28 mg/heure pendant 72 heures. Sur un nombre limité de patients, des doses plus élevées jusqu'à 800 mg par jour ont été administrées avec relativement peu d'effets indésirables.

Dans le traitement des douleurs post-opératoires, la technique suivante peut être recommandée : sauf s'il est institué en pré-opératoire, un bloc péridural peut être réalisé par la ropivacaïne 7,5 mg/ml à l'aide d'un cathéter péridural. L'analgésie est maintenue par une perfusion de ropivacaïne 2 mg/ml. Une vitesse de perfusion de 6 à 14 ml (12-28 mg) par heure permet une analgésie satisfaisante, avec un bloc moteur de faible intensité et stable dans la plupart des douleurs post-opératoires modérées à sévères. En bloc péridural, la durée maximale d'administration est de 3 jours. Cependant, une surveillance étroite de l'effet analgésique devra être mise en place afin de pouvoir retirer le cathéter dès que la diminution de la douleur le permet. Grâce à cette technique, une réduction significative des besoins en morphiniques a été observée.

Dans les études cliniques, une perfusion péridurale de ropivacaïne 2 mg/ml seule ou mélangée à du fentanyl 1 à 4 µg/ml a été administrée en traitement post-opératoire jusqu'à 72 heures. L'association de ropivacaïne et du fentanyl améliore l'analgésie mais entraîne les effets indésirables des opiacés. L'association de ropivacaïne et du fentanyl a été étudiée uniquement pour la ropivacaïne 2 mg/ml.

Lorsque les blocs périphériques nerveux prolongés sont réalisés aussi bien en perfusion continue qu'en injections répétées, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire localement un traumatisme nerveux doivent être considérés. Dans les études cliniques, le bloc nerveux fémoral a été établi avec 300 mg de ropivacaïne 7,5 mg/ml et le bloc interscalénique avec 225 mg de ropivacaïne 7,5 mg/ml avant la chirurgie. L'analgésie était maintenue avec la ropivacaïne 2 mg/ml. Le niveau de perfusion ou d'injection répétées de 10-20 mg par heure pendant 48 heures a permis une analgésie adéquate et bien tolérée.

Insuffisance rénale

Généralement, il n'y a pas lieu de modifier la dose pour une utilisation en dose unique ou en traitement à court terme pour les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

Insuffisance hépatique

La ropivacaïne est métabolisée par le foie et doit donc être utilisée avec précautions chez les patients atteints de maladies sévères du foie. Les doses répétées doivent être diminuées en raison d'une élimination plus lente (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

Population pédiatrique

Bloc péri-dural : patients pédiatriques de 0 (nouveau-né à terme) jusqu'à 12 ans inclus

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR AIGUË (per- et post- opératoire)			
Bloc péri-dural caudal unique Blocs en dessous de D 12 chez les enfants ayant un poids allant jusqu'à 25 kg	2,0	1	2
Perfusion péri-durale continue Chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg De 0 à 6 mois			
Dose bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
De 6 mois à 12 mois			
Dose bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
De 1 an à 12 ans			
Dose bolus ^b	2,0	1	2
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<p>Les doses indiquées dans ce tableau constituent un guide d'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent survenir. Une réduction proportionnelle de la dose peut être nécessaire chez les enfants ayant une surcharge pondérale et doit reposer sur le poids idéal. Le volume en injection unique péri-durale caudale et le volume des doses bolus péri-durales ne doivent pas dépasser 25 ml quel que soit le patient. Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique que pour ceux dépendant du patient.</p> <p>^a) Les plus faibles doses sont recommandées pour les blocs péri-duraux thoraciques alors que les plus fortes doses sont recommandées pour les blocs péri-duraux lombaires ou caudaux.</p> <p>^b) Recommandée pour les blocs péri-duraux lombaires. En pratique, la dose bolus doit être réduite pour l'analgésie péri-durale thoracique.</p>			

L'utilisation de la ropivacaïne chez les prématurés n'a pas été documentée.

Blocs périphériques : nourrissons et enfants de 1 à 12 ans

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg/kg)
PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR AIGUË (per- et post-opératoire)			
Injection unique pour les blocs périphériques nerveux			
Par exemple bloc nerveux ilio-inguinal, bloc du plexus brachial, bloc ilio-facial	2,0	0,5 - 0,75	1,0 - 1,5
Blocs multiples	2,0	0,5 - 1,5	1,0 - 3,0
Perfusion continue pour obtention d'un bloc périphérique nerveux chez les enfants de 1 à 12 ans			
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,1 - 0,3 ml/kg/h	0,2 - 0,6 mg/kg/h

Les doses indiquées dans ce tableau constituent un guide d'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent survenir. Une réduction proportionnelle de la dose peut être nécessaire chez les enfants ayant une surcharge pondérale et doit reposer sur le poids idéal. Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique que pour ceux dépendant du patient.

Les injections uniques pour bloc périphérique nerveux (par exemple : bloc nerveux ilio-inguinal, bloc du plexus brachial, bloc ilio-facial) ne doivent pas dépasser 2,5-3,0 mg/kg.

Les doses recommandées pour les blocs périphériques nerveux chez les nourrissons et les enfants sont un guide pour l'utilisation chez les enfants sans pathologie sévère. Des doses plus restreintes et une surveillance étroite sont recommandées pour les enfants ayant des pathologies sévères.

Mode d'administration :

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Les fonctions vitales du patient devront être étroitement surveillées, si des symptômes de toxicité apparaissent, la perfusion devra être immédiatement arrêtée.

Une injection périurale unique de ropivacaïne 2 mg/ml produit une analgésie post-opératoire adéquate pour la majorité des patients en dessous de D 12 lorsque la dose de 2 mg/kg est administrée dans un volume de 1 ml/kg. Le volume de l'injection périurale caudale peut être ajusté en vue d'obtenir une répartition différente du bloc sensoriel comme recommandé dans les textes de référence. Des doses jusqu'à 3 mg/kg de ropivacaïne 3 mg/ml ont été étudiées chez des enfants de plus de 4 ans. Néanmoins, cette concentration est associée à une incidence plus élevée du bloc moteur.

Un fractionnement de la dose d'anesthésique local calculée est recommandé quelle que soit la voie d'administration.

Dans le cas où une injection de ropivacaïne est recommandée, ROPIVACAINE KABI 2 mg/ml, solution injectable en ampoule peut être utilisé.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ».
- Les contre-indications générales propres à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé doivent être prises en compte.
- Anesthésie locorégionale intraveineuse.
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Hypovolémie.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les techniques d'anesthésie locorégionale devront toujours être réalisées dans des locaux bien équipés, à l'aide d'un personnel compétent. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles.

Les patients devant subir des blocs majeurs doivent être dans des conditions optimales et une voie intraveineuse doit être mise en place avant la réalisation du bloc.

Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications (voir rubriques « Effets indésirables » et « Surdosage »), comme par exemple une injection sous arachnoïdienne accidentelle qui peut entraîner une rachianesthésie étendue avec apnée et hypotension. Des cas de convulsions ont été observés le plus souvent après bloc plexique brachial et bloc périurale. Ceci semble être vraisemblablement le résultat d'une injection intraveineuse accidentelle ou d'une absorption rapide à partir du site d'injection.

Des précautions doivent être prises pour éviter toute injection dans les zones inflammées.

Effets cardiovasculaires

Les anesthésies péridurale et intrathécale peuvent induire une hypotension et une bradycardie. L'hypotension doit être traitée rapidement par un vasopresseur en intraveineux et un remplissage vasculaire approprié.

Les patients traités par des médicaments anti-arythmiques de classe III (exemple amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un ECG de contrôle peut être envisagé car les effets cardiaques peuvent être additifs (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

De rares cas d'arrêts cardiaques ont été rapportés lors de l'utilisation de ropivacaïne en anesthésie « péridurale » ou « bloc périphérique nerveux », en particulier après administration intravasculaire non intentionnelle chez les patients âgés ou présentant une pathologie cardiaque concomitante. Dans certains cas, la réanimation a été difficile. En cas d'arrêt cardiaque, une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

Blocs au niveau de la tête et du cou :

Certaines techniques d'anesthésie locorégionale, telles que l'injection au niveau de la tête et du cou, peuvent entraîner une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé.

Blocs périphériques nerveux majeurs

Les blocs nerveux périphériques majeurs peuvent impliquer une administration d'un volume important d'anesthésique local dans les zones très vascularisées, souvent proches de gros vaisseaux où existe une augmentation du risque d'injection intravasculaire et/ou une absorption systémique rapide pouvant entraîner des concentrations plasmatiques élevées.

Hypersensibilité

La possibilité d'allergie croisée avec d'autres anesthésiques locaux à liaison amide doit être prise en compte (voir rubrique « Contre-indications »).

Hypovolémie

Les patients en état d'hypovolémie, quelle qu'en soit l'origine, peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères lors d'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé (voir rubrique « Contre-indications »).

Patients en mauvaise santé

Les patients qui présentent un état général médiocre du fait de leur âge ou d'autres facteurs de risque tels qu'un bloc auriculo-ventriculaire partiel ou complet, une affection hépatique sévère ou une insuffisance rénale sévère nécessitent une attention particulière, bien qu'une anesthésie locorégionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

Insuffisants hépatiques et rénaux

La ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les ré-injections peuvent être limitées en raison d'une élimination retardée.

Chez l'insuffisant rénal, aucune adaptation posologique n'est en principe nécessaire en administration unique ou en traitement de courte durée. Une acidose et une hypoprotéïnémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrie aiguë

La solution pour perfusion de ROPIVACAINE KABI peut être porphyrinogénique et ne doit être prescrit aux patients ayant une porphyrie aiguë que lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique plus sûre. Des précautions appropriées, selon les standards, et/ou faisant suite à une consultation d'experts, doivent être prises pour les patients vulnérables.

Chondrolyse

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez les patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaïne. La majorité des cas de chondrolyse rapportés ont concerné l'articulation de l'épaule. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication approuvée pour la ropivacaïne. La perfusion intra-articulaire continue doit être évitée avec ROPIVACAINE KABI, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ayant pas été démontrées.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,34 mg de sodium par ml ce qui équivaut à 0,17 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Administration prolongée :

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Population pédiatrique

Une attention particulière est recommandée chez les nouveau-nés en raison de l'immaturation des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de ropivacaïne observée dans les essais cliniques chez les nouveau-nés semble indiquer qu'il peut y avoir une augmentation du risque de toxicité systémique dans ce groupe d'âge, notamment lors d'une perfusion péridurale continue. Les doses recommandées chez les nouveau-nés sont basées sur des données cliniques limitées. Lorsque la ropivacaïne est administrée dans ce groupe d'âge, une surveillance régulière de la toxicité systémique (par exemple, signes de toxicité du SNC, ECG, SpO₂) et de la neurotoxicité locale (par exemple augmentation du temps de récupération) est nécessaire ; cette surveillance doit être poursuivie même après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaïne étant plus lente chez les nouveau-nés.

- La sécurité et l'efficacité de la ropivacaïne 2 mg/ml pour les infiltrations pariétales n'ont pas été établies chez les enfants jusqu'à 12 ans inclus.
- La sécurité et l'efficacité de la ropivacaïne 2 mg/ml pour les blocs périphériques nerveux n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 1 an.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

ROPIVACAÏNE KABI doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide, comme par exemple certains anti-arythmiques tels que la lidocaïne et la mexilétine car les effets systémiques toxiques sont additifs. L'administration concomitante de ROPIVACAÏNE KABI et d'anesthésiques généraux ou de morphiniques peut potentialiser chacun des effets (indésirables) de ces produits.

Des études d'interaction spécifique entre la ropivacaïne et les médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) n'ont pas été réalisées mais la prudence est conseillée (voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le cytochrome P450 (CYP1A2) intervient dans la formation de la 3-hydroxyropivacaïne, le métabolite principal.

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée jusqu'à 77% lors de l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP1A2. De ce fait, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine lorsqu'ils sont donnés concomitamment avec une administration prolongée de ROPIVACAÏNE KABI, peuvent interagir avec ROPIVACAÏNE KABI. Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée de 15% lors de l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur sélectif et puissant du cytochrome CYP3A4. Toutefois, une conséquence clinique de l'inhibition de cette isoenzyme est peu probable.

In vitro, la ropivacaïne est un inhibiteur compétitif du cytochrome CYP 2D6 mais elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En dehors de son administration péridurale en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaïne chez la femme enceinte. Les études expérimentales chez l'animal n'ont

pas décelé d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur le passage de la ropivacaïne dans le lait maternel.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Selon la dose administrée, les anesthésiques locaux peuvent exercer une influence mineure sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité patente pour le SNC et peuvent transitoirement altérer la motricité et la vigilance.

Effets indésirables

Généraux

Le profil des effets indésirables de ROPIVACAINE KABI est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action. Les effets indésirables devront être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même, par exemple une baisse de la pression artérielle et une bradycardie au cours des blocs rachidien/péridural ainsi que des effets liés à l'introduction de l'aiguille de ponction (par exemple hématome rachidien, céphalées post ponction durale, méningite et abcès péridural).

La plupart des effets indésirables les plus souvent rapportés tels que nausées et hypotension, sont fréquents lors de l'anesthésie et de la chirurgie en général et il n'est pas possible de distinguer ceux attribuables à l'état clinique, aux effets attendus du bloc ou à des réactions dues au médicament.

Le pourcentage de patients susceptibles de présenter des effets indésirables varie en fonction de la voie d'administration de ROPIVACAÏNE KABI. Les effets indésirables systémiques ou locaux de la ropivacaïne surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intravasculaire involontaire.

Tableau des effets indésirables

Les fréquences utilisées dans le tableau en rubrique « Effets indésirables » sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, angioœdème et urticaire)
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété.
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésie, vertiges céphalées.
	Peu fréquent	Symptômes de toxicité sur le système nerveux central (convulsions, épilepsie de type Grand Mal, épilepsie, étourdissement, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphènes, troubles visuels, dysarthrie, contractions musculaires, tremblements)*, hypoesthésie.
	Inconnue	Dyskinésie
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie, tachycardie.
	Rare	Arrêt cardiaque, arythmie cardiaque.
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension ^a .
	Fréquent	Hypertension.
	Peu fréquent	Syncope.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquent	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées.
	Fréquent	Vomissements ^b
Affections du tissu conjonctif et musculosquelettique	Fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Rétention d'urine.
	Fréquent	Élévation de température, rigidité, frissons.
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	Peu fréquent	Hypothermie.

^a L'hypotension est moins fréquente chez les enfants (> 1/100 à <1/10).

^b Les vomissements sont plus fréquents chez les enfants (> 1/10).

* Ces symptômes apparaissent généralement en raison d'injection intravasculaire involontaire, d'un surdosage ou d'une absorption rapide (voir rubrique « Surdosage »).

Description de certains effets indésirables particuliers

Complications neurologiques

Une neuropathie et des anomalies médullaires (par exemple syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval) qui peuvent aboutir dans de rares cas à des séquelles permanentes, ont été associées à l'anesthésie locorégionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Rachianesthésie totale

Une rachianesthésie totale peut survenir si une dose péridurale trop élevée est accidentellement administrée en intratéchal.

Toxicité systémique aiguë

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire (SCV). De telles réactions sont dues à une concentration sanguine élevée

de l'anesthésique local qui peut être due à une injection (accidentelle) intravasculaire, à un surdosage ou une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les réactions du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

Toxicité sur le système nerveux central

La toxicité sur le système nerveux central correspond à une réaction dose-dépendante, comportant des symptômes et des signes de gravité croissante. On observe initialement des symptômes tels que des troubles de la vue ou de l'audition, un engourdissement péribuccal, des vertiges, des sensations ébrieuses, des fourmillements et des paresthésies. Une dysarthrie, une rigidité musculaire et des contractions musculaires sont des signes plus graves et peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être interprétés à tort comme un comportement névrotique. Peuvent y succéder une perte de conscience et des crises convulsives Grand Mal, dont la durée peut aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement lors des convulsions du fait de l'activité musculaire accrue ainsi que des troubles respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas sévères. L'acidose respiratoire et métabolique augmente et aggrave les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La récupération suit la redistribution de la substance active à partir du système nerveux central, puis le métabolisme et l'excrétion consécutifs. La récupération peut être rapide, à moins que des quantités importantes de médicament n'aient été injectées.

Toxicité sur le système cardiovasculaire

La toxicité cardiovasculaire correspond à une situation plus grave. Une hypotension artérielle, une bradycardie, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent être observés du fait de concentrations systémiques élevées d'anesthésiques locaux. Chez les volontaires, la perfusion intraveineuse de ropivacaïne a donné lieu à une dépression de la conduction et de la contractilité cardiaques.

Les effets cardiovasculaires toxiques sont généralement précédés de signes de toxicité du système nerveux central, à moins que le patient ne soit soumis à une anesthésie générale ou à une sédation majeure par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Population pédiatrique

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que ceux des adultes à l'exception de l'hypotension qui est moins fréquente chez les enfants (> 1/100 à <1/10) et les vomissements qui surviennent plus fréquemment chez les enfants (> à 1 sur 10).

Chez les enfants, les signes précoces de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ces patients ne sont parfois pas capables de les exprimer oralement (voir aussi la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Traitement de la toxicité aiguë systémique

Voir rubrique « Surdosage »

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Surdosage

Symptômes

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des effets toxiques immédiats (quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, il se peut que le pic de concentration plasmatique ne soit pas atteint en une à deux heures en fonction du site d'injection et de ce fait, les signes de toxicité peuvent être retardés (voir rubrique « Effets indésirables »).

Traitement

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë, la perfusion de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement et les symptômes neurologiques (convulsions, dépression) devront être rapidement pris en charge par la mise en place d'une ventilation assistée appropriée et l'administration d'anti-convulsivants.

S'il se produit un arrêt circulatoire, une réanimation cardio-pulmonaire immédiate doit être instituée. Une oxygénation et une ventilation optimales, le maintien de l'hémodynamique ainsi que le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension artérielle, bradycardie), un traitement approprié doit être mis en place avec des solutés de remplissage, des vasopresseurs et/ou des agents décontractant musculaire. Les doses données aux enfants doivent être déterminées en fonction de l'âge et du poids corporel.

En cas d'arrêt cardiaque une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE LOCAL à liaison amide. Code ATC : N01BB09 (N : système nerveux central).

La ropivacaïne est un anesthésique local de type amide de longue durée d'action avec des effets anesthésiques et analgésiques. A des doses élevées elle induit une anesthésie chirurgicale, alors qu'à des doses plus faibles, elle donne lieu à un bloc sensitif, associé à un bloc moteur limité et stable.

Le mécanisme d'action consiste en une diminution réversible de la perméabilité membranaire des fibres nerveuses aux ions sodium. Ainsi, la vitesse de dépolarisation diminue et le seuil d'excitabilité augmente, induisant un blocage local de l'influx nerveux.

La propriété la plus caractéristique de la ropivacaïne est sa longue durée d'action. Le délai d'installation et la durée d'efficacité de l'anesthésie sont dépendants du site d'administration mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (par exemple adrénaline (épinéphrine)).

Pour les informations concernant le délai d'installation et la durée d'efficacité de ROPIVACAÏNE (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Les perfusions intraveineuses de ropivacaïne chez les volontaires sains ont été bien tolérées à des doses faibles avec les symptômes neurologiques centraux attendus à la dose maximale tolérée. L'expérience clinique dont on dispose sur ce médicament montre une bonne marge de sécurité lorsqu'il est utilisé aux doses recommandées.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La ropivacaïne présente un centre chiral et est développée sous forme d'énantiomère S-(-). Elle est très liposoluble. Tous ses métabolites ont un effet anesthésique local mais présentent une puissance d'action considérablement plus faible et une durée d'action plus courte que la ropivacaïne.

Il n'existe aucune preuve de racémisation *in vivo* de la ropivacaïne.

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne présente une pharmacocinétique linéaire et la C_{max} plasmatique est proportionnelle à la dose.

La ropivacaïne présente une absorption complète et biphasique à partir de l'espace péri-dural avec une demi-vie des deux phases de l'ordre de 14 minutes et de 4 heures chez les adultes. L'absorption lente est le facteur limitant l'élimination ropivacaïne, d'où la demi-vie d'élimination apparente plus longue après administration péri-durale qu'après administration intraveineuse. La ropivacaïne présente également une absorption biphasique à partir de l'espace péri-dural caudal chez les patients pédiatriques.

La clairance plasmatique totale moyenne de la ropivacaïne est de l'ordre de 440 ml/min, la clairance rénale est de 1 ml/min, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 47 l et la demi-vie terminale de 1,8 h après une administration intraveineuse. Le taux d'extraction hépatique intermédiaire de la ropivacaïne est de l'ordre de 0,4. Le produit est principalement lié à l' α 1-glycoprotéine acide dans le plasma avec un pourcentage de fraction non liée de l'ordre de 6%.

Pendant des perfusions continues périurales et interscaléniques, une élévation des concentrations plasmatiques totales, liée à une élévation post-opératoire de l' α 1-glycoprotéine acide a été observée.

Les variations de concentration de la fraction non liée, c'est-à-dire pharmacologiquement active, ont été bien inférieures à celles des concentrations plasmatiques totales.

Comme la ropivacaïne a un taux d'extraction hépatique intermédiaire à faible, son taux d'élimination devrait dépendre de la concentration plasmatique de la fraction non liée. L'élévation postopératoire de l' α 1-glycoprotéine acide diminue la fraction non liée en raison d'une liaison aux protéines augmentée, ce qui diminue la clairance totale et entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques totales, comme cela a été observé dans les études chez l'enfant et chez l'adulte. La clairance de la fraction non liée de ropivacaïne reste inchangée, comme illustrée par les concentrations stables de la fraction non liée au cours de la perfusion postopératoire. La concentration plasmatique de la fraction non liée est responsable des effets pharmacodynamiques systémiques et de la toxicité.

La ropivacaïne traverse facilement le placenta et l'équilibre des concentrations de la fraction non liée sera rapidement atteint. La liaison aux protéines plasmatiques est plus faible chez le fœtus que chez la mère donnant des concentrations plasmatiques totales plus faibles chez le fœtus que chez la mère.

Métabolisme et élimination

La ropivacaïne subit une métabolisation importante, principalement par hydroxylation aromatique. Au total, 86% de la dose sont excrétés dans les urines après administration intraveineuse dont seulement 1% sous forme inchangée. Le métabolite principal est la 3-hydroxy-ropivacaïne dont 37% sont excrétés dans les urines, principalement sous forme conjuguée. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du métabolite N-désalkylé (PPX) et du métabolite 4-hydroxy-désalkylé représente 1 à 3% de la quantité excrétée. La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et non-conjuguée présente des concentrations à peine décelables dans le plasma.

Un profil métabolique comparable à celui des adultes a été mis en évidence chez les enfants âgés de plus d'un an.

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du PPX est corrélée significativement à celle de la créatinine. Une absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée en ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX comprend une élimination non-rénale, en plus de l'excrétion rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au PPX résultant d'une faible clairance non-rénale. En raison de la toxicité du PPX plus faible pour le SNC par rapport à la ropivacaïne, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme. Les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et sous dialyse n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la ropivacaïne chez l'enfant a été déterminée par une analyse pharmacocinétique d'une population poolée avec des données recueillies chez 192 enfants de 0 à 12 ans.

Jusqu'à maturité de la fonction hépatique, la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne et du métabolite PPX, ainsi que le volume de distribution de la fraction non liée de ropivacaïne dépendent à la fois du poids corporel et de l'âge ; ensuite ces variables dépendent principalement du poids corporel. La maturation de la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne paraît être complète à l'âge de 3 ans, celle du PPX à l'âge d'un an, et celle du volume de distribution de la ropivacaïne non liée à l'âge de 2 ans. Le volume de distribution du PPX non lié dépend seulement du poids corporel. Comme le PPX a une demi-vie plus longue et une clairance plus faible, il peut s'accumuler au cours de la perfusion périurale.

La clairance de la ropivacaïne non liée (Cl_u) pour des âges supérieurs à 6 mois atteint des valeurs dans les limites de celles de l'adulte. Les valeurs de la clairance totale de la ropivacaïne (Cl) mentionnées

dans le tableau ci-dessous sont celles qui ne sont pas influencées par l'élévation postopératoire de l' α 1- glycoprotéine acide.

Estimation des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'analyse d'une population pédiatrique poolée

Age	Poids ^a kg	Clu ^b (l/h/kg)	Vu ^c (l/kg)	Cl ^d (l/h/kg)	T _{1/2} ^e (h)	T _{1/2} PPX ^f (h)
Nouveau-né	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mois	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mois	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ans	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ans	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

^{a)} Poids médian en fonction de l'âge selon les données OMS

^{b)} Clairance de la ropivacaïne non liée

^{c)} Volume de distribution de la ropivacaïne non liée

^{d)} Clairance de la ropivacaïne totale

^{e)} Demi-vie terminale de la ropivacaïne

^{f)} Demi-vie terminale de PPX

La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée après un bloc caudal unique a tendance à être plus élevée chez les nouveau-nés et le temps pour atteindre la Cu_{max} (t_{max}) diminue avec l'âge. La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée à la fin des 72 heures de la perfusion périurale continue aux doses recommandées montre aussi des taux plus élevés chez les nouveau-nés en comparaison aux nourrissons et aux enfants. Voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » .

Moyenne simulée et limites observées de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée après un bloc caudal unique

Age	Dose (mg/kg)	Cu _{max} ^a (mg/l)	t _{max} (h)	Cu _{max} ^c (mg/l)
0-1 mois	2,00	0,0582	2,00	0,05-0,08 (n=5)
1-6 mois	2,00	0,0375	1,50	0,02-0,09 (n=18)
6-12 mois	2,00	0,0283	1,00	0,01-0,05 (n=9)
1-10 ans	2,00	0,0221	0,50	0,01-0,05 (n=60)

^{a)} concentration plasmatique maximale non liée

^{b)} temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale non liée

^{c)} concentration plasmatique maximale non liée observée et « dose-normalisée »

A 6 mois, valeur-seuil pour l'adaptation de la dose recommandée lors de la perfusion périurale continue, la clairance de la ropivacaïne non liée atteint 34%, et celle du PPX non lié 71% de leurs valeurs à maturité. L'exposition systémique est plus élevée chez les nouveau-nés, et est aussi un peu plus élevée chez les nourrissons entre 1 et 6 mois, par comparaison aux enfants plus âgés, ce qui est dû à l'immaturité de leur fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50% plus faible pour la perfusion continue chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Les sommes simulées des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et PPX, basées sur les paramètres pharmacocinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de population, montrent que pour un bloc caudal unique, la dose recommandée doit être multipliée par un facteur 2,7 dans le groupe le plus jeune, et un facteur 7,4 dans le groupe d'âge entre 1 et 10 ans pour que la limite supérieure prédite de l'intervalle de confiance à 90% atteigne le seuil de toxicité. Les facteurs de multiplication correspondants pour la perfusion périurale continue sont respectivement de 1,8 et 3,8.

Les sommes simulées des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et de PPX, basées sur les paramètres pharmacocinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de la population, montrent que, pour les enfants de 1 à 12 ans recevant 3 mg/Kg pour un bloc périphérique nerveux (iléoinguinale) unique, le pic médian de concentration de la fraction non liée atteint après 0,8 h est de 0,0347 mg/L, soit un dixième du seuil de toxicité (0,34 mg/L). La limite supérieure de l'intervalle

de confiance à 90% pour la concentration plasmatique maximum de la fraction non liée est 0,074 mg/L, soit un cinquième du seuil de toxicité.

De même, pour le bloc périphérique nerveux en continu (0,6 mg de ropivacaine / kg pendant 72 h) précédé par un bloc périphérique unique à 3 mg/kg, le pic médian de concentration de la fraction non liée est 0,053 mg/L. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% pour la concentration plasmatique maximum de la fraction non liée est 0,088 mg/L, soit un quart du seuil de toxicité.

Données de sécurité préclinique

Les études pharmacologiques de sécurité d'emploi, de toxicité à dose unique et doses répétées, les études de reproduction, de génotoxicité et de toxicité locale, n'ont pas mis en évidence de risque pour l'espèce humaine en dehors de ceux attendus du fait des effets pharmacodynamiques des doses élevées de ropivacaine (par exemple troubles du SNC incluant convulsions et cardiotoxicité).

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Les compatibilités avec d'autres solutions que celles mentionnées en rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation » n'ont pas été étudiées.

Une précipitation peut survenir dans les solutions alcalines en raison de la faible solubilité de la ropivacaine à un pH > 6,0.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture : ce produit doit être utilisé immédiatement.

Pour les durées de conservation des mélanges, se reporter à la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Précautions particulières de conservation

Condition de conservation avant ouverture : ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les durées de conservation des mélanges, se reporter à la rubrique « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml ou 200 ml en poche polyoléfine transparente suremballée ; boîte de 5.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

ROPIVACAINE KABI 2 mg/ml, solution pour perfusion en poche est destiné à l'usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide exempte de particules et si le contenant n'est pas endommagé.

Les poches intactes ne doivent pas être re-stérilisées à l'autoclave. Un conditionnement suremballé doit être choisi quand la stérilité extérieure du conditionnement est nécessaire.

La ropivacaïne en solution pour perfusion est compatible chimiquement et physiquement avec les médicaments suivants :

Concentration de ROPIVACAINE KABI : 1-2 mg/ml	
Substances ajoutées	Concentrations*
Citrate de fentanyl	1,0-10,0 µg/ml
Citrate de sufentanil	0,4-4,0 µg/ml
Sulfate de morphine	20,0-100,0 µg/ml
Chlorhydrate de clonidine	5-50,0 µg/ml

*Les fourchettes de concentrations présentées dans ce tableau sont plus larges que celles utilisées en pratique en clinique. Les perfusions péridurales de ROPIVACAINE KABI / citrate de sufentanil, ROPIVACAINE KABI / sulfate de morphine, ROPIVACAINE KABI / chlorhydrate de clonidine n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Les mélanges sont chimiquement et physiquement stables pendant 30 jours entre 20°C et 30°C. Toutefois d'un point de vue microbiologique, les mélanges doivent être utilisés immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les temps de stockage et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures à [2 – 8°C].

Elimination des déchets

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 577 433 8 3 : 100 ml en poche stérile (polypropylène) suremballée. Boîte de 5.
- 34009 577 436 7 3 : 200 ml en poche stérile (polypropylène) suremballée. Boîte de 5.

Liste II

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréés aux Collectivités. Non remboursés Sec. Soc. Rétrocédables.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

22 novembre 2010, renouvelée le 21 mai 2013 (durée illimitée).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 octobre 2023