

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 5 mg de chlorhydrate de ropivacaine.
Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorhydrate de ropivacaine.

Excipient avec des effets connus:

Chaque ampoule de 10 ml contient 1,38 mmol (ou 31,7 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour

- l'administration intrathécale en anesthésie chirurgicale.

Chez les enfants à partir de 1 an jusqu'à 12 ans inclus pour le traitement de la douleur aiguë (péri- et postopératoire):

- bloc nerveux périphérique unique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ropivacaïne Fresenius Kabi devra être uniquement utilisée par, ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésies locorégionales.

Administration intrathécale pour anesthésie chirurgicale

Posologie:

Pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans

Le tableau 1 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.

Tableau 1 Dosage pour bloc intrathécal chez les adultes

	Concentration mg/ml	Volume ml	Dose mg	Délai d'installation n minutes	Durée heures

ANESTHESIE CHIRURGICALE					
Administration intrathécale					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6

Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant. Elles constituent un guide d'utilisation chez l'adulte. Des variations individuelles peuvent survenir sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne "dose" correspondent aux doses moyennes nécessaires.

Il convient de consulter les références standards disponibles, aussi bien pour les facteurs influençant les techniques spécifiques de bloc que ceux influençant les besoins individuels propres à chaque patient.

Insuffisance rénale

Il n'y a pas lieu de modifier la dose pour une utilisation en dose unique ou à court terme pour les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Ropivacaine est métabolisé par le foie et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints de maladies sévères du foie. Les doses répétées doivent être diminuées en raison d'une élimination plus lente (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

L'administration intrathécale n'a été étudiée ni chez les nourrissons, ni chez les très jeunes enfants, ni chez les enfants.

Mode d'administration

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intra-vasculaire. Une injection intra-vasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque.

L'aspiration pourra être réalisée avant et pendant l'administration de la dose principale qui devra être injectée lentement 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.

L'injection intrathécale doit être réalisée après avoir repéré l'espace sous-arachnoïdien et après que du liquide céphalorachidien clair soit apparu au niveau de l'aiguille ou détecté par aspiration.

Injection unique pour bloc nerveux périphérique

Population pédiatrique

Tableau 2 Patients pédiatriques à partir de 1 an jusqu'à 12 ans inclus

	Concentration mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUË (péri- et postopératoire) Injection unique pour bloc nerveux périphérique (par ex bloc nerveux ilioinguinal, bloc du plexus brachial) chez l'enfant de 1 an jusqu'à 12 ans inclus	5.0 mg/ml	0.5-0.6 ml/kg	2.5 – 3.0 mg/kg

Les doses reprises dans le tableau doivent être considérées comme une directive pour les enfants. Des variations individuelles sont possibles. Chez les enfants de poids élevé, il est souvent nécessaire de réduire progressivement la dose, en se basant sur le poids corporel idéal. Consultez la littérature standard pour tout problème relatif aux techniques spécifiques du bloc et aux besoins individuels des patients.

Les doses pour un bloc périphérique chez les nourrissons et les enfants fournissent une orientation pour l'utilisation chez les enfants sans maladie grave. Des doses plus conservatrices et une surveillance étroite sont recommandées pour les enfants atteints de maladies graves.

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml n'est pas approuvé pour l'utilisation chez les enfants de moins de 1 an. L'utilisation de la ropivacaïne chez les enfants prématurés n'a pas été documentée.

Mode d'administration

Afin d'éviter une injection intravasculaire, il est recommandé de pratiquer une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection. Les fonctions vitales du patient doivent être suivies de près pendant l'injection. S'il apparaît des symptômes de toxicité, l'injection doit être arrêtée immédiatement.

Il est recommandé de fractionner la dose calculée d'anesthésique local.

Avec des techniques à ultrasons, des dosages plus faibles peuvent souvent être nécessaires (voir rubrique 5.2).

Des concentrations plasmatiques totales élevées ont été observées lorsque la ropivacaïne 5 mg/ml était administrée à des doses de 3,5 mg/kg (0,7 ml/kg) sans apparition d'événements systémiques toxiques. Il est recommandé d'utiliser une concentration de ropivacaïne plus faible pour les blocs où des volumes importants excédant 3 mg/kg (0,6 ml/kg) sont nécessaires (par ex. compartiment du bloc fascia iliaca).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés dans rubrique 6.1.
- Contre-indications générales propres à l'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.
- Anesthésie locorégionale intraveineuse.
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Les blocs nerveux majeurs sont contre-indiqués chez les patients hypovolémique.

4.4. 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 un bloc périphérique (majeur) 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 intra-vasculaire (voir rubrique 4.2) et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications, comme par exemple une injection sous arachnoïdienne accidentelle qui peut entraîner une rachianesthésie étendue avec apnée et hypotension (voir rubriques 4.8 et 4.9). Après une administration intrathécale, une toxicité systémique n'est pas attendue en raison de la faible dose administrée. Une dose importante administrée dans l'espace sous arachnoïdien peut conduire à un bloc spinal complet (voir rubrique 4.9).

Effets cardiovasculaires

L'anesthésie péridurale et intrathécale peut entraîner une hypotension et une bradycardie. L'hypotension doit être traitée rapidement avec un vasopresseur par voie intraveineuse, et avec un remplissage vasculaire adéquat.

Les patients traités par anti-arythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) doivent être étroitement surveillés. Un monitoring ECG devra être envisagé en raison d'un possible renforcement de leurs effets cardiaques.

Hypersensibilité

La possibilité d'allergie croisée avec d'autres anesthésiques locaux à liaison amide doit être prise en compte (voir rubrique 4.3).

Hypovolémie

Les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie), peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères lors d'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé (voir rubrique 4.3).

Patients dans un état clinique défavorable

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 évoluée ou une insuffisance rénale sévère nécessitent une attention particulière, bien qu'une anesthésie locorégionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale

Ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère, et les réinjections 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 hypoprotidémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrie aiguë

Ropivacaïne Fresenius Kabi peut être porphyrinogénique et ne peut 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.

Excipients dont l'effet/l'activité est connu

Ce médicament contient 3,17 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par ml. Cela équivaut à 0,16% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommande 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 4.5).

Population pédiatrique

L'administration rachidienne n'a pas été étudiée chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la ropivacaïne 5 mg/ml pour les blocs nerveux périphériques chez les nourrissons de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Ropivacaïne Fresenius Kabi 5 mg/ml n'est pas approuvé pour l'utilisation chez les enfants de moins de 1 an. Les nouveau-nés peuvent nécessiter une attention spéciale en raison de l'immaturité des voies métaboliques. Des variations plus larges dans les concentrations plasmatiques de ropivacaïne observées dans les études cliniques chez les nouveau-nés suggèrent qu'une augmentation du risque de toxicité systémique peut se produire dans ce groupe d'âge.

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

Ropivacaïne Fresenius Kabi doit être utilisée 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 Fresenius 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 une attention est conseillée (voir aussi rubrique 4.4).

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 au cours d'une administration prolongée de Ropivacaïne Fresenius Kabi, peuvent interagir avec Ropivacaïne Fresenius Kabi. Une administration prolongée de ropivacaine devrait être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (voir rubrique 4.4).

In vivo, la clairance plasmatique de ropivacaine 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 ropivacaine est un inhibiteur compétitif du cytochrome CYP 2D6, mais aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes, elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

En dehors de son utilisation en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaine chez la femme enceinte. Cependant, la ropivacaine traverse le placenta (voir rubrique 5.2). Elle peut diminuer la fréquence cardiaque du fœtus et provoquer une bradycardie fœtale. Une surveillance attentive de la fréquence cardiaque fœtale est donc recommandée. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de la ropivacaine dans le lait humain.

4.7. 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.

4.8. Effets indésirables

En général

Le profil des effets indésirables de Ropivacaïne Fresenius 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 de l'anesthésie péridurale et des effets dus à l'introduction d'une aiguille (par exemple: hématome spinal, céphalées liées à la ponction, méningite et abcès péridural).

Beaucoup des effets indésirables les plus souvent rapportés comme nausées, vomissements 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 Fresenius Kabi. Les effets indésirables systémiques ou locaux de Ropivacaïne Fresenius Kabi surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intra-vasculaire accidentelle.

Tableau 3 Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences utilisées dans le tableau de la rubrique 4.8 sont: très fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système	Rare	Réactions allergiques (réactions

immunitaire		anaphylactiques, choc anaphylactique, œdème angioneurotique et urticaire)
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées ^c
	Peu fréquent	Symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (convulsions, convulsions grand mal, attaques, tête légère, paresthésie péri buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphènes, troubles de la vision, dysarthrie, contractions musculaires, tremor)*, hypoesthésie ^c
	Fréquence indéterminée	Dyskinésie, Syndrome de Horner
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie ^c , Tachycardie
	Rare	Arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension ^a
	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Syncope ^c
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée ^c
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements ^{b,c}
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Rétention urinaire ^c
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Elevation de la température, rigidité, frissons,
	Peu fréquent	Hypothermie ^c

^{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).

^{c)} Ces réactions sont plus fréquentes qu'indiquées après une administration intrathécale

^{*)} Ces symptômes apparaissent généralement en raison d'injection intra-vasculaire accidentelle, d'un surdosage ou d'une absorption rapide (voir rubrique 4.9).

Description d'effets indésirables sélectionnés

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.

Suite à l'administration péridurale, la diffusion crânienne de l'anesthésique local peut parfois provoquer la survenue d'un syndrome de Horner, en particulier chez les femmes enceintes. Ce syndrome se caractérise par un myosis, un ptosis et une anhidrose et il disparaît spontanément à l'arrêt du traitement.

Bloc rachidien total

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

Toxicité systémique aiguë

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à une concentration sanguine élevée de l'anesthésique local qui peut être due à une injection (accidentelle) intravasculaire ou à un surdosage ou une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées (voir aussi rubrique 4.4). Les réactions du système nerveux central sont similaires pour tous les anesthésiques locaux, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

Toxicité du système nerveux central

Elle 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'ouïe, un engourdissement péri-buccal, des vertiges, des sensations ébrieuses, des fourmillements et des paresthésies. Une dysarthrie, une rigidité musculaire et des secousses musculaires sont des signes plus graves et peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Peuvent y succéder une perte de conscience et des convulsions de 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 l'anesthésique local à partir du système nerveux central, puis son métabolisme et son excrétion. La récupération peut être rapide, à moins que des quantités importantes de médicament n'aient été injectées.

Toxicité du 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 ropivacaine 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, sauf si le patient est soumis à une anesthésie générale ou à une sédation majeure par des médicaments tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Population pédiatrique

On peut s'attendre à ce que la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes, hormis pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (> 1 sur 100 à < 1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez les enfants (> 1 sur 10).

Chez les enfants, les premiers signes de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils sont parfois incapables de les exprimer verbalement, voir aussi rubrique 4.4.

Traitement de la toxicité systémique aiguë

Voir rubrique 4.9.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

L'injection intra-vasculaire 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 4.8).

Après une administration intrathécale, une toxicité systémique ne devrait pas survenir car les doses administrées sont faibles. L'administration dans l'espace sous arachnoïdien d'une dose importante de chlorhydrate de ropivacaine peut conduire à un bloc spinal complet.

Traitement

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë, l'injection de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement et les signes nerveux centraux (convulsions, dépression) doivent 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 et 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 et/ou des agents décontractant musculaire. Les doses données aux enfants sont proportionnelles à leur âge et à leur poids.

Les doses administrées aux enfants seront proportionnelles à leur âge et leur poids.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE LOCAL à liaison amide

Code ATC : N01BB09

Ropivacaine 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 ropivacaine 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 Ropivacaine Fresenius Kabi, voir rubrique 4.2.

Les perfusions intraveineuses de ropivacaine chez les volontaires sains ont été bien tolérées à des doses faibles avec les symptômes neurologiques 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption ou distribution

Ropivacaine 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 ropivacaine.

Il n'existe aucun élément faisant penser à une racémisation *in vivo* du chlorhydrate de ropivacaine.

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

Ropivacaine 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 l'adulte. L'absorption lente est le facteur limitant la vitesse

d'élimination du ropivacaine, d'où la demi-vie d'élimination apparente plus prolongée après administration péridurale qu'après administration intraveineuse.

La clairance plasmatique totale moyenne du chlorhydrate de ropivacaine 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 litres et la demi-vie terminale de 1,8 heures après une administration intraveineuse. Le taux d'extraction hépatique intermédiaire de la chlorhydrate de ropivacaine est de l'ordre de 0,4. Le produit est principalement lié à l'alpha1-glycoprotéine acide dans le plasma. Le pourcentage de la fraction non liée est de l'ordre de 6%.

Pendant des perfusions péridurales continues, une élévation des concentrations plasmatiques totales, liée à une élévation post-opératoire de l'alpha1-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.

Chez les enfants de 1 à 12 ans, on a démontré que la pharmacocinétique de la ropivacaine n'est pas liée à l'âge après anesthésie régionale. Dans ce groupe, la ropivacaine présente une clairance plasmatique totale de l'ordre de 7,5 ml/min kg, une clairance plasmatique non liée de 0,15 l/min kg, un volume de distribution à l'équilibre de 2,4 l/kg, une fraction libre de 5 % et une demi-vie terminale de 3 heures. La ropivacaine présente une absorption biphasique à partir de l'espace caudal. Dans ce groupe d'âge, la clairance par rapport au poids corporel est analogue à celle observée chez l'adulte.

La ropivacaine 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 ropivacaine 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-ropivacaine dont 37% sont excrétés dans les urines, principalement sous forme conjuguée. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaine, du métabolite N-déalkylé (PPX) et du métabolite 4-hydroxy-déalkylé représente 1 à 3% de la quantité excrétée. La 3-hydroxy-ropivacaine conjuguée et non-conjuguée présente uniquement des concentrations décelables dans le plasma.

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaine. La clairance rénale du PPX est corrélée de façon significative à la clairance 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 réduction de la toxicité dans le SNC du PPX par rapport à la ropivacaine, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme. Les patients présentant une maladie rénale en stade terminal, sous dialyse, n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la ropivacaine chez l'enfant de 0 à 12 ans a été déterminée par une analyse de population poolée sur des données recueillies chez 192 enfants. Jusqu'à maturité de la fonction hépatique, la clairance de la fraction non liée de la ropivacaine et du métabolite PPX, ainsi que le volume de distribution de la fraction non liée de la ropivacaine 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 ropivacaine 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 ropivacaine 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 péridurale.

La clairance de la ropivacaine 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 ropivacaine (CL) mentionnées dans le Tableau 4 sont celles qui ne sont pas influencées par l'élévation postopératoire de l'alpha1- glycoprotéine acide.

Tableau 4 Estimation des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'analyse poolée d'une population pédiatrique

Age	Poids ^a	Cl _u ^b	V _u ^c	CL ^d	T _{1/2} ^e	T _{1/2} pp _x ^f
-----	--------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------------	-------------------------------	---

	kg	(L/h/kg)	(L/kg)	(L/h/kg)	(h)	(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 ropivacaine non liée

c) Volume de distribution de la ropivacaine non liée

d) Clairance de la ropivacaine totale

e) Demi-vie terminale de la ropivacaine

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 (Tableau 5). 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 également la rubrique 4.4).

Tableau 5 Moyenne simulée et limites observées de la concentration plasmatique maximale (Cu_{max}) non liée

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 ropivacaine non liée atteint 34%, et celle du PPX non lié 71% de leurs valeurs à maturité. L'exposition systémique est plus élevée chez le nouveau-né, et est aussi un peu plus élevée chez le nourrisson entre 1 et 6 mois, par comparaison à l'enfant plus âgé, ce qui est dû à l'immaturité de la fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50% plus faible pour la perfusion continue chez l'enfant de moins de 6 mois.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaine et PPX, basées sur les paramètres cinétiques 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 sont respectivement 1,8 et 3,8.

Dans une étude menée chez des enfants âgés de 1 à 12 ans ($n = 22$) recevant un bloc nerveux ilioinguinaliliohypogastrique unique utilisant 3 mg/kg de ropivacaine 5 mg/l, l'absorption de ropivacaine a été rapide, avec des pics de concentrations plasmatiques atteints 15 à 64 min après le début de l'injection. Pour la ropivacaine totale, la valeur C_{max} moyenne était de $1,5 \pm 0,9$ mg/l (la valeur la plus élevée étant 4,8 mg/l) avec une demi-vie d'élimination moyenne de $2,0 \pm 1,7$ heure. La concentration plasmatique non liée calculée après 30 min était de $0,05 \pm 0,03$ mg/l et la plage à la C_{max} est de 0,02 à 0,136 mg/l.

Les simulations sur la somme des concentrations plasmatiques non liées de ropivacaine et de PPX, selon les paramètres PK et leur variance dans l'analyse de la population, indiquent que pour les nourrissons et enfants âgés de 1 à 12 ans recevant un bloc nerveux périphérique (ilioinguinal) unique de 3 mg/kg, le pic de concentration non liée moyen 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 non liée maximale est de 0,074 mg/l, soit un cinquième du seuil de toxicité.

Dans une étude publiée comparant la pharmacocinétique d'une injection unique de ropivacaïne 5 mg/ml dans le bloc nerveux ilioinguinal-iliohypogastrique échoguidée par rapport à la technique guidée de référence, la technique échoguidée a résulté en une augmentation de 45 et 56 % de la Cmax et des taux d'ASC, respectivement, et une diminution de temps de 19 % pour atteindre la concentration plasmatique maximale. Ainsi, des dosages plus faibles peuvent être appliqués avec les techniques échoguidées (voir section 4.2)

5.3. 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 système nerveux incluant convulsions et cardiotoxicité).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique (ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En raison de l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

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

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture :

3 ans

Après ouverture :

A utiliser immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules transparentes en polypropylène de 10 ml

Ces ampoules sont spécialement conçues pour s'adapter aux seringues luer lock et luer fit.

Présentations :

boîte de 1, 5 ou 10 ampoules sous plaquette

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation

Ropivacaïne Fresenius Kabi est destiné à l'usage unique. Tout produit non utilisé doit être jeté.

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

Les ampoules ne doivent pas être re-stérilisées à l'autoclave.

Elimination des déchets

Tout produit médical non utilisé ou le matériel souillé doit être éliminé selon les procédures en vigueur.

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE373703 (ampoule de 10 ml)
BE373712 (ampoule de 10 ml sous plaquette)

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

Date de première autorisation : 15/07/2010

Date de renouvellement : 23/08/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2026

Date d'approbation AFMPS : 04/2026