

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ropivacaïne Fresenius Kabi 2 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution pour perfusion contient 2 mg de chlorhydrate de ropivacaine.

Une poche de 100 ml contient 200 mg de chlorhydrate de ropivacaine.

Une poche de 200 ml contient 400 mg de chlorhydrate de ropivacaine.

Excipient avec des effets connus :

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. 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.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ropivacaïne Kabi 2 mg/ml, solution pour perfusion est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë

- Chez l'adulte et les adolescents de plus de 12 ans pour :
 - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur post-opératoire ou de l'accouchement par voie basse).
 - Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).
 - Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus (par exemple, prise en charge de la douleur post-opératoire).
- Chez l'enfant à partir de 1 an et jusqu'à l'âge de 12 ans inclus pour (péri- et post opératoire) :
 - Bloc nerveux périphérique unique ou continu
- Chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants jusqu'à l'âge de 12 ans en per- et post- opératoire pour :
 - Bloc péridural caudal
 - Perfusion péridurale continue

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.

Posologie:

Adultes et adolescents âgés 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 Adultes et adolescents de plus de 12 ans

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

TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE					
Administration péridurale lombaire					
Bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Injections intermittentes (complémentaires) (Par ex. accouchement par voie basse)	2,0	10-15 (intervalle minimum 30 minutes)	20-30		
Perfusion continue ex. 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. Petit nerf périphérique et infiltration)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Bloc périphérique nerveux (bloc intrascalaire 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 figurant dans les tableaux permettent d'atteindre un bloc suffisant, elles devraient servir de directives chez l'adulte. Il existe des variations individuelles dans le délai d'apparition et dans la durée de l'anesthésie. Les chiffres cités dans la colonne "Dose" reflètent les doses moyennes attendues. Consultez la littérature standard pour les problèmes relatifs aux techniques spécifiques de bloc et les besoins individuels des patients

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). 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 ropivacaine, 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 Ropivacaine Fresenius Kabi 7,5 mg/ml à l'aide d'un cathéter péridural. L'analgésie est maintenue par une perfusion de Ropivacaine Fresenius Kabi 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 ropivacaine 2 mg/ml seule ou mélangée à du fentanyl 1 à 4 µg/ml a été administrée dans le traitement post opératoire dans les 72 heures. L'association de ropivacaine et fentanyl améliore l'analgésie mais entraîne les effets indésirables des opiacés. L'association de ropivacaine et du fentanyl a été étudiée uniquement pour la ropivacaine 2 mg/ml.

Lorsque les blocs périphériques nerveux 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 ropivacaine 7,5 mg/ml et le bloc interscalénique avec 225 mg de ropivacaine 7,5 mg/ml avant la chirurgie. L'analgésie était maintenue avec la ropivacaine 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

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

La ropivacaine est métabolisée par le foie et doit donc être utilisée 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

Tableau 2 Bloc péridural : patients pédiatriques de 0 (nouveau-nés à terme) à 12 ans inclus

	Concentration mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE (péri- et post-opératoire)			
Bloc péridural caudal injection unique Blocs en dessous de D 12 chez les enfants ayant un poids allant jusqu'à 25 kg	2,0	1	2
Perfusion péridurale continue Chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg <i>De 0 à 6 mois</i>			
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
<i>De 6 mois à 12 mois</i>			
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
<i>De 1 an à 12 ans</i>			
Dose bolus ^b	2,0	1	2
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 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 doit reposer sur le poids idéal. Le volume en injection unique péridurale caudale et le volume des doses bolus péridurales ne doivent pas dépasser 25 ml quelque soit le patient. Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique comme ceux dépendant du patient.

^{a)} Les plus faibles doses sont recommandées pour les blocs périduraux thoraciques alors que les plus fortes doses sont recommandées pour les blocs périduraux lombaires et caudaux.

b) Recommandée pour les blocs périduraux lombaires. En pratique, la dose bolus doit être réduite pour l'analgésie péridurale thoracique.

On ne dispose pas d'informations sur l'utilisation de la ropivacaïne chez le prématuré.

Blocs nerveux périphériques: nourrissons et enfant âgés de 1 à 12 ans :

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE (péri- et post-opératoire)			
Injections uniques pour bloc nerveux périphérique			
par ex. bloc nerveux ilio-inguinal, bloc plexus brachial, compartiment du bloc fascia iliaca	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
blocs multiples	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE (péri- et post-opératoire)			
Perfusion continue pour bloc nerveux périphérique 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 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 injections uniques pour bloc nerveux périphérique (par exemple : par exemple bloc nerveux ilioinguinal, bloc du plexus brachial, compartiment du bloc fascia iliaca) ne doit pas dépasser 2,5-3,0 mg/kg.

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.

Méthode 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, l'injection devra être immédiatement arrêtée.

Une injection péridurale 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 péridurale caudale peut être ajusté en vue d'obtenir une répartition différente du bloc sensoriel comme recommandé dans les références. 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, Ropivacaïne Fresenius Kabi solution injectable peut être utilisé.

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.
- Hypovolémie.

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). Des cas de convulsions ont été observés le plus souvent après bloc plexique brachial et bloc péridural. 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.

Cardiovasculaire

Une anesthésie péridurale ou intrathécale peut induire une hypotension et une bradycardie. L'hypotension doit être traitée rapidement avec un vasopresseur par voie intraveineuse et une correction adéquate de la volémie. Les patients traités par un médicament anti-arythmique de classe III (exemple amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un ECG peut être envisagé car les effets cardiaques peuvent être additifs (voir rubrique 4.5).

De rares cas d'arrêts cardiaques ont été rapportés lors de l'utilisation de ropivacaine en anesthésie « péridurale » ou « bloc nerveux périphérique », en particulier après administration accidentelle intra-vasculaire 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 nerveux périphériques majeurs

Les blocs 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 intra-vasculaire 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 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

La ropivacaine étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère, et les ré-injections 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

Ropivacaine 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.

Chondrolyse

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez des patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaine. 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 NAROPIN. La perfusion intra-articulaire continue avec NAROPIN doit être évitée, étant donné que l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies.

Excipients dont l'effet /l'activité est connu

Ce médicament contient 3,4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par ml. Cela équivaut à 0,17% de l'apport alimentaire quotidien maximal (2g) recommandé de sodium pour un adulte.

Administration prolongée

Une administration prolongée de ropivacaine 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

Une attention particulière est recommandée chez le nouveau-né en raison de l'immaturité des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de ropivacaine 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 péri-durale continue. Les doses recommandées chez les nouveau-nés sont basées sur des données cliniques limitées. Lorsque la ropivacaine 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 dernière doit être poursuivie même après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaine étant plus lente chez le nouveau-né.

- La sécurité et l'efficacité de ropivacaine 2mg/ml pour les infiltrations pariétales n'ont pas été établies chez l'enfant < 12 ans.
- La sécurité et l'efficacité de ropivacaine 2mg/ml pour les blocs nerveux périphériques n'ont pas été établies chez le nourrisson < 1 an

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

La ropivacaine 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 Ropivacaine 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 ropivacaine 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-hydroxyropivacaine, le métabolite principal.

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaine 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 Ropivacaine Fresenius Kabi, peuvent interagir avec la ropivacaine. 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 maternel.

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 Ropivacaine 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).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés : nausées et hypotension sont très 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 surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intra-vasculaire accidentelle.

Tableau 4 Tableau 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 $< 1/1000$) et 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 immunitaire	Rare	Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, œdème angioneurotique et urticaire)
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées
	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
	Fréquence indéterminée	Dyskinésie, Syndrome de Horner
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie, Tachycardie
	Rare	Arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension ^a
	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements ^b .
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Elevation de la température, frissons, rigidité
	Peu fréquent	Hypothermie

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

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

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

Description de certains effets indésirables

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 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

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont supposés être les mêmes que chez l'adulte, sauf l'hypotension qui survient moins souvent chez l'enfant (>1 sur 100 à <1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez l'enfant ($> 1/10$).

Chez les enfants, les signes précoces de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils ne sont parfois pas capables de les exprimer oralement. (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 :

Belgique :

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

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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).

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, bradycardie), un traitement approprié par des liquides intraveineux, des amines vasopressives et/ou des agents inotropes doit être envisagé. Les doses données aux enfants sont proportionnelles à leur âge et à 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

La 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 la 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, épinéphrine). Pour les informations concernant le délai d'installation et la durée d'efficacité de Ropivacaine Fresenius Kabi, voir rubrique 4.2 (Tableau 1).

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 et distribution

La 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 la ropivacaine.

In vivo, on n'a mis en évidence aucune racémisation de la ropivacaine.

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

La 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 de la ropivacaine, d'où la demi-vie d'élimination apparente plus prolongée après administration péri-durale qu'après administration intraveineuse. La ropivacaine présente également une absorption biphasique à partir de l'espace péri-dural caudal chez la population pédiatrique.

La clairance plasmatique totale moyenne de la 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 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 péri-durales 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.

Comme la ropivacaine 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'alpha 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 la ropivacaine reste inchangée, comme illustré 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 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.

Le profil métabolique chez l'adulte est comparable chez la population pédiatrique de plus d'un an.

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 périurale.

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 5 sont celles qui ne sont pas influencées par l'élévation postopératoire de l'alpha1- glycoprotéine acide.

Tableau 5 Estimation des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'analyse poolée d'une population pédiatrique

Age	Poids ^a kg	Cl_u^b (L/h/kg)	V_u^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 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 6). 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 4.4.

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 1 à 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 péridurale sont respectivement 1,8 et 3,8.

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

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

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

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 :

2 ans

Après ouverture :

A utiliser immédiatement.

Pour les durées de conservation des mélanges, se reporter à la rubrique 6.6.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour les conditions de conservation après mélange, voir rubrique 6.6.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche polyoléfine transparente de 100 ml.

Poche polyoléfine transparente de 200 ml.

Présentations :

boîte de 1 poche suremballée

boîte de 5 poches suremballée

boîte de 10 poches suremballée

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, quasiment dénuée de particules et si l'emballage extérieur 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 Ropivacaïne Fresenius 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 clinique.

Les perfusions péridurales de Ropivacaïne Fresenius Kabi / citrates de sufentanil, Ropivacaïne Fresenius Kabi / sulfate de morphine, Ropivacaïne Fresenius Kabi / chlorhydrate de clonidine n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Les mélanges sont chimiquement et physiquement stables pendant 30 jours à une température de 20°C à 30°C. Toutefois d'un point de vue microbiologique, les mélanges doivent être utilisés immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les bonnes conditions d'utilisation et le temps de stockage seront sous la responsabilité de l'utilisateur et celui-ci ne devrait normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

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

Belgique :
BE373642 (100 ml)
BE373651 (200 ml)

Luxembourg :
Numéro de l'autorisation : 2010120042

Numéro national :

- 1 poche 100 ml: 0589388
- 5 poches 100 ml: 0589391
- 10 poches 100 ml: 0589407
- 1 poche 200 ml: 0589411
- 5 poches 200 ml: 0589424
- 10 poches 200 ml: 0589438

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.