

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROPIVACAINE B.BRAUN 7,5 mg/ml, solution injectable en ampoule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 7,5 mg de chlorhydrate de ropivacaïne (sous forme de monohydrate).

1 ampoule de 10 ml de solution injectable contient 75 mg de chlorhydrate de ropivacaïne (sous forme de monohydrate).

1 ampoule de 20 ml de solution injectable contient 150 mg de chlorhydrate de ropivacaïne (sous forme de monohydrate).

Excipients à effet notable : 1 ml de solution injectable contient 2,9 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 270 et 320 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le médicament est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans pour :

Anesthésie chirurgicale :

- Bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors des césariennes,
- Bloc nerveux majeur,
- Anesthésie régionale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le chlorhydrate de ropivacaïne devra être uniquement utilisé par, ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésies régionales.

L'anesthésie chirurgicale (par exemple par administration péridurale) nécessite en général le recours à des concentrations et à des doses plus élevées. Le chlorhydrate de ropivacaïne à la concentration de 10 mg/ml est recommandé pour l'anesthésie péridurale pour laquelle un bloc moteur profond est essentiel lors de l'intervention chirurgicale. Des concentrations et des doses plus faibles sont recommandées en analgésie (par exemple pour l'administration péridurale pour le traitement des douleurs aiguës).

Posologie

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies administrées pour les blocs les plus couramment utilisés chez un adulte. Les référentiels seront consultés pour connaître les facteurs influant sur les techniques de bloc spécifiques et les besoins de chaque patient. 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 de chlorhydrate de ropivacaïne (mg/ml)	Volume (ml)	Dose de chlorhydrate de ropivacaïne (mg)	Début (minutes)	Durée (heures)
Anesthésie chirurgicale					
Administration péridurale lombaire					
Chirurgie	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Césarienne	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Administration péridurale thoracique					
Etablissement d'un bloc pour le traitement de la douleur post-opératoire	7,5	5-15 (fonction du niveau d'injection)	38-113	10-20	s.o. ²⁾
Bloc nerveux majeur					
Bloc du plexus brachial	7,5	30-40	225-300 ³⁾	10-25	6-10
Anesthésie régionale (par ex. petit nerf périphérique et infiltration)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6

¹⁾ La dose de départ sera d'environ 100 mg (13 ml à 14 ml) de chlorhydrate de ropivacaïne, administrée pendant 3 à 5 minutes. Si nécessaire, on pourra administrer en supplément jusqu'à 50 mg au total répartis en deux doses.

²⁾ s.o.: sans objet.

³⁾ La recommandation de dose qui figure ne concerne que le bloc plexique brachial. Les autres blocs périphériques, peuvent nécessiter des doses plus faibles.

* La dose pour un bloc nerveux majeur doit être ajustée selon le site d'administration et le statut du patient. Les blocs du plexus brachial supra-claviculaire et interscalénique peuvent être associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé, voir rubrique 4.4.

Dans les blocs périduraux en vue d'une intervention chirurgicale, des doses uniques allant jusqu'à 250 mg de chlorhydrate de ropivacaïne ont été utilisées et bien tolérées.

Des concentrations supérieures à 7,5 mg/ml n'ont pas été étudiées dans les césariennes.

Après utilisation de 40 ml de chlorhydrate de ropivacaïne pour un bloc du plexus brachial, la concentration plasmatique maximale en ropivacaïne chez certains patients atteint le niveau de légère toxicité pour le SNC. Des doses supérieures à 40 ml de chlorhydrate de ropivacaïne à 7.5 mg/ml (300 mg de ropivacaïne) ne sont par conséquent pas recommandées.

En cas de bloc prolongé, soit par perfusion continue, soit par administration répétée en bolus, le risque d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire un traumatisme nerveux local doit être pris en compte. Chez l'adulte, en chirurgie et en analgésie postopératoire, des doses cumulées allant jusqu'à 675 mg de chlorhydrate de ropivacaïne administrées en 24 heures, ont été bien tolérées, tout comme l'ont été des perfusions péridurales continues postopératoires administrées à une vitesse allant jusqu'à 28 mg/heure pendant 72 heures. Chez un nombre limité de patients, des doses allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées avec relativement peu d'effets indésirables.

La durée maximale d'un bloc péridurale est de 3 jours.

Association avec des morphiniques :

Lors d'études cliniques, une perfusion péridurale de 2 mg/ml de chlorhydrate de ropivacaïne mélangée avec du fentanyl 1-4 µg/ml, a été administrée dans le traitement des douleurs postopératoires pour une durée maximale de 72 heures. L'association de ropivacaïne et de fentanyl a amélioré le soulagement de la douleur mais a provoqué des effets indésirables liés aux opioïdes. L'association de ropivacaïne et de fentanyl a été étudiée uniquement avec le chlorhydrate de ropivacaïne 2 mg/ml.

Population pédiatrique :

L'utilisation de ropivacaïne à 7,5 mg/ml peut être associée à des effets toxiques systémiques et centraux chez l'enfant. Les dosages inférieurs (2mg/ml et 5mg/ml) sont plus adaptés pour une administration chez cette population.

Mode d'administration

Uniquement par voie péridurale et périneurale.

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée pour prévenir toute injection intravasculaire. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, une dose d'essai de lidocaïne avec de l'adrénaline (épinéphrine) est recommandée. Une injection intravasculaire accidentelle peut être détectée par une accélération transitoire du rythme cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par les symptômes d'un bloc rachidien.

Le chlorhydrate de ropivacaïne doit être injecté lentement ou par des doses progressives, à une vitesse de 25 à 50 mg/min, en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Si des symptômes toxiques se manifestent, l'injection doit être interrompue immédiatement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les contre-indications générales propres à l'anesthésie locorégionale incluant l'anesthésie neuraxiale, doivent être prises en compte.
- Anesthésie régionale intraveineuse (bloc de Bier).
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Hypovolémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les procédures d'anesthésie régionale doivent toujours être accomplies par un personnel compétent et dans des locaux bien équipés. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence doivent être immédiatement disponibles.

Les patients subissant 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 devra prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (voir rubrique 4.2) et il devra être correctement formé et familiarisé avec le diagnostic et le traitement des effets indésirables, la toxicité systémique et les autres complications (voir rubriques 4.8 et 4.9) telles qu'une injection sous arachnoïdienne accidentelle qui peut entraîner un bloc du haut du rachis avec apnée et hypotension. Des convulsions ont été constatées, le plus souvent après bloc du plexus brachial et bloc péridural. Elles sont probablement dues à une injection intravasculaire accidentelle ou à une absorption rapide à partir du site d'injection.

L'attention est requise pour prévenir l'injection dans des zones enflammées.

Risque cardiovasculaire

Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et un électrocardiogramme doit être envisagé car les effets cardiaques peuvent en effet être additifs.

Quelques rares cas d'arrêt cardiaque ont été signalés au cours d'une utilisation de chlorhydrate de ropivacaïne en anesthésie péridurale ou en bloc nerveux périphérique ; en particulier suite à une administration intravasculaire accidentelle chez des patients âgés ou chez des patients atteints de pathologies cardiaques. La réanimation a parfois 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 locale, telles que l'injection au niveau de la tête et du cou, peuvent être associées à une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé.

Blocs nerveux périphériques majeurs

Les blocs nerveux périphériques majeurs peuvent nécessiter une administration d'un grand volume d'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, souvent à proximité de gros vaisseaux,

où il existe un risque augmenté d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide pouvant entraîner des concentrations plasmatiques élevées.

Hypovolémie

Les patients souffrant d'hypovolémie (quelle qu'en soit la cause) peuvent développer une hypotension soudaine et sévère au cours d'une anesthésie péridurale, quel que soit l'anesthésique utilisé.

Patients présentant un mauvais état général de santé

Les patients présentant un mauvais état général en raison de leur âge avancé ou d'autres facteurs de risques, tels qu'un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une affection hépatique évoluée ou un dysfonctionnement rénal sévère, nécessitent une attention particulière, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale

La ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas de pathologie 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 rencontrées chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrie aiguë

La ropivacaïne peut être porphyrinogénique et ne peut être prescrit aux patients ayant une porphyrie aiguë que lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Des précautions particulières devront être prises dans le cas de patients vulnérables, selon les guides de références et/ou en consultation avec des experts de cette maladie.

Chondrolyse

Après la commercialisation du produit, des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients ayant reçu une perfusion continue intra-articulaire post-opératoire d'anesthésiques locaux. La majorité des cas rapportés de chondrolyse concernait l'articulation de l'épaule. La perfusion continue intra-articulaire n'est pas une indication approuvée pour Ropivacaïne B. Braun 7,5 mg/ml solution injectable en ampoule. La perfusion continue intra-articulaire de Ropivacaïne B. Braun 7,5 mg/ml solution injectable en ampoule doit être évitée, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant les excipients

Ce médicament contient au maximum 2,9 mg de sodium par millilitre ce qui équivaut à 0,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par 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

La sécurité et l'efficacité de la ropivacaïne à 7,5 et 10 mg/ml chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Une attention particulière est recommandée chez le nouveau-né en raison de l'immaturation des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de la ropivacaïne observée dans les essais cliniques chez les nouveau-nés suggère qu'il peut y avoir une augmentation du risque de toxicité systémique dans ce groupe d'âge.

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

La ropivacaïne 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 et d'anesthésiques généraux ou de morphiniques peut potentialiser chacun des effets (indésirables) de ces produits.

Aucune étude d'interaction spécifique entre la ropivacaïne et les médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) n'a été réalisée, mais une attention est conseillée (voir 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. Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2, tels que la fluvoxamine et l'énoxacine, car ils peuvent interagir avec le chlorhydrate de ropivacaïne (voir rubrique 4.4).

In vivo, la clairance plasmatique de 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 de cytochrome CYP2D6, mais, aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes, elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme.

4.6. 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 les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les données disponibles sur l'excrétion de la ropivacaïne dans le lait maternel sont insuffisantes.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

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

Aucune étude n'a été conduite sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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

Le profil des effets indésirables du chlorhydrate de ropivacaïne 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 nerveux lui-même ; par exemple une baisse de la pression artérielle et une bradycardie au cours de l'anesthésie péridurale.

Le pourcentage de patients susceptibles de présenter des effets indésirables varie en fonction de la voie d'administration du chlorhydrate de ropivacaïne. Les effets indésirables systémiques ou locaux du chlorhydrate de ropivacaïne surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intravasculaire accidentelle. 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 type de bloc ou à des réactions dues au médicament.

Tableau des effets indésirables

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne pouvant pas être estimés sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante.

Classe de système d'organe	
Affections du système immunitaire	Rare <ul style="list-style-type: none"> Réactions allergiques (urticaire, œdème angioneurotique et réactions anaphylactiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique)
Affections psychiatriques	Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Paresthésies, vertiges, céphalées Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Symptômes de toxicité du système nerveux central (Convulsions, convulsions Grand Mal, crises, sensation ébrieuse, paresthésie circumorale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphène, troubles de la vision, contractions musculaires, dysarthrie, tremblements, hypoesthésie)*. Fréquence indéterminée <ul style="list-style-type: none"> Dyskinésie
Affections cardiaques	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Bradycardie, tachycardie Rare <ul style="list-style-type: none"> Arrêt cardiaque, arythmie
Affections vasculaires	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"> Hypotension Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Hypotension (chez l'enfant), hypertension Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent <ul style="list-style-type: none"> Nausées, vomissements (chez l'enfant) Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Vomissements
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Rétention d'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Élévation de la température, frissons Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Hypothermie

*Ces symptômes se manifestent souvent suite à une injection intravasculaire accidentelle, un surdosage ou une absorption rapide. (Voir rubrique 4.9).

Effets indésirables liées à la classe de médicaments :

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 régionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Bloc rachidien total

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

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez les enfants sont supposés être les mêmes que chez les adultes exceptés pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (< 1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez les enfants (> 1 sur 10).

Chez l'enfant, des signes précoces de toxicité anesthésique locale peuvent être difficiles à détecter étant donné qu'il est possible qu'ils soient incapables de les exprimer verbalement (voir également rubrique 4.4).

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/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Toxicité systémique aiguë

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central (SNC) 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, à un surdosage ou à une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées (voir également rubrique 4.4). Les réactions du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux à liaison amide, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des réactions toxiques systémiques immédiates (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.

Les premiers signes de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter si le bloc est effectué durant l'anesthésie générale.

Toxicité pour le 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'audition, un engourdissement péribuccal, 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 signes ne doivent pas être interprétés à tort comme une maladie neurologique sous-jacente. Une perte de conscience et des crises convulsives tonico-cloniques (grand mal) peuvent suivre 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 prolonge 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 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 en raison 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.

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.

Traitement

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation. S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë, l'injection de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement et les symptômes associés au SNC (convulsions, dépression du SNC) doivent être rapidement traités par un soutien adéquat des voies aériennes/du système respiratoire et par l'administration d'anticonvulsivants.

Si un arrêt circulatoire se produit, une réanimation cardio-pulmonaire doit être entreprise immédiatement. Une oxygénation et une ventilation optimales ainsi qu'un soutien circulatoire et un traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension, bradycardie), un traitement approprié à base de solutés intraveineux, de produits vasopresseurs ou inotropes doit être envisagé.

S'il se produit un arrêt cardiaque, une réanimation prolongée peut être nécessaire pour augmenter les chances de succès.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques, anesthésiques locaux, amides, code ATC : N01B B09

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 locale sont dépendants du site d'administration et de la dose mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (par exemple, l'adrénaline (épinéphrine)).

Pour plus de détails sur le délai d'installation et la durée de l'action, voir rubrique 4.2.

Les perfusions intraveineuses de ropivacaïne 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

La ropivacaïne présente un centre chiral et est développé sous forme d'énantiomère S- (-). Elle est hautement 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.

Absorption

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne lorsqu'elle est administrée par voie I.V. présente une pharmacocinétique linéaire et la Cmax plasmatique est proportionnelle à la dose jusqu'à 80 mg.

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 l'adulte. L'absorption lente est le facteur limitant la vitesse d'élimination de la ropivacaïne, ce qui explique que la demi-vie d'élimination apparente est plus longue après administration péri-durale qu'après administration intraveineuse.

Pendant des perfusions péridurales continues et perfusions interscaléniques 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 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'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 ropivacaïne 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.

Distribution

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 litres et la demi-vie terminale de 1,8 heures 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'alpha1-glycoprotéine acide dans le plasma avec une fraction non liée de l'ordre de 6 %.

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.

Biotransformation et élimination

La ropivacaïne a une métabolisation importante, principalement par hydroxylation aromatique. Au total, 86 % de la dose est excrétée 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-déalkylé (PPX) et du métabolite 4-hydroxy-déalkylé représente 1 à 3 % de la quantité excrétée. La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et non-conjuguée présente uniquement des concentrations décelables dans le plasma.

Le profil métabolique est comparable chez les enfants âgés de plus d'un an.

L'altération de la fonction rénale a une influence réduite, voire nulle, sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du PPX est significativement corrélée à la clairance de la créatinine. L'absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée par l'ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX inclut une élimination non rénale en plus de l'excrétion rénale. Certains patients dont la fonction rénale est altérée peuvent présenter une augmentation de l'exposition au PPX due à une faible clairance non rénale. Compte tenu de la toxicité réduite du PPX 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.

Il n'existe aucun élément faisant penser à une racémisation in vivo de la ropivacaïne.

Patients âgés

La clairance plasmatique de la ropivacaïne est réduite et la demi-vie d'élimination prolongée chez cette population. Par conséquent, en cas d'injection continue, la dose doit être personnalisée (éventuellement réduite) afin d'éviter l'accumulation de ropivacaïne.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la ropivacaïne a été déterminée par une analyse de population sur 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 la 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 péridurale.

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'alpha 1-glycoprotéine acide.

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

Age	Poids corporel ^a kg	Cl_u ^b (l/h/kg)	V_u ^c (l/kg)	CL ^d (l/h/kg)	$T_{1/2}$ ^e (h)	$T_{1/2\text{ ppX}}$ ^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 péridurale continue aux doses recommandées montre aussi des taux plus élevés chez les nouveau-nés en comparaison aux nourrissons et aux enfants ([voir également rubrique 4.4](#)).

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} ^b (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 péridurale continue, la clairance de ropivacaïne 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'immaturation de la fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50 % plus faible pour la perfusion continue chez le nourrisson de moins de 6 mois.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne 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 péridurale sont respectivement 1,8 et 3,8.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autre que ceux attendus sur la base des données pharmacologiques de l'utilisation de doses élevées de ropivacaïne (par exemple troubles du système nerveux incluant convulsions et cardiotoxicité).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, solution d'acide hydrochlorique à 0.36% (pour ajustement du pH), solution d'hydroxyde de sodium à 0.4% (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

30 mois.

Durée de conservation après ouverture du conditionnement :

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture permet d'écarter tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation du produit en cours d'utilisation et les conditions de conservation relèveront de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en ampoule (polyéthylène), boîte de 20.

20 ml en ampoule (polyéthylène), boîte de 20.

Les ampoules en polyéthylène ont été spécialement conçues pour convenir à des seringues Luer Lock et Luer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

A usage unique.

Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation.

Utiliser uniquement si la solution est limpide, incolore et si les ampoules et leur fermeture sont intactes.

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

B.BRAUN MELSUNGEN AG
CARL BRAUN STRASSE, 1
34212 MELSUNGEN
ALLEMAGNE

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

- 579 581-4 ou 34009 579 581 4 5 : 10 ml en ampoule (polyéthylène) ; boîte de 20.
- 579 582-0 ou 34009 579 582 0 6 : 20 ml en ampoule (polyéthylène) ; boîte de 20.

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

Date de première autorisation : 01 juillet 2011.

Date de renouvellement de l'autorisation : 16 mai 2018.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/11/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Médicament réservé à l'usage hospitalier.