

## MENTIONS LEGALES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml, solution injectable en ampoule.**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable contient 5 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Excipient(s) à effet notoire :

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

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

### 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.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans pour :

- administration intrathécale pour anesthésie chirurgicale.

Chez les nourrissons à partir de 1 an et les enfants jusqu'à 12 ans inclus pour la prise en charge de la douleur aiguë (per et post opératoire) :

- Bloc nerveux périphérique unique.

#### Posologie et mode d'administration

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

#### Administration intrathécale pour anesthésie chirurgicale

##### Posologie

*Adultes et adolescents de plus de 12 ans :*

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies administrées pour les blocs rachidiens chez les adultes. 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 physique du patient sont importantes pour le choix de la dose.

### Posologie chez les adultes pour les blocs rachidiens

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'installation (minutes)	Durée (heures)
<b>ANESTHESIE CHIRURGICALE</b>					
<b>Administration intrathécale</b>					
Chirurgie	5,0	3-5	15-25	1-5	2-6
Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses considérées nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant et constituent un guide d'utilisation chez les adultes. 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

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

### Insuffisance hépatique

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

### Population pédiatrique

L'administration intrathécale a été étudiée chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants.

### Mode d'administration

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

L'aspiration devra 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 (LCR) clair soit apparu au niveau de l'aiguille spinale ou détecté par aspiration.

### Bloc périphérique nerveux par injection unique

#### Population pédiatrique

#### **Posologies pour l'utilisation chez les nourrissons et les enfants de 1 à 12 ans inclus**

	Concentration mg/ml	Volume ml/Kg	Dose mg/Kg
<b>Traitement de la douleur aiguë (per et post chirurgicale)</b>			
Injection unique pour bloc nerveux périphérique (par exemple bloc nerveux ilio inguinal, bloc nerveux du plexus	5,0 mg/ml	0,5 – 0,6 ml/Kg	2,5 – 3,0 mg/Kg

brachial) chez les enfants de 1 à 12 ans inclus		
---	--	--

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

Les doses pour les blocs périphériques chez les nourrissons et les enfants fournissent une ligne directrice pour l'utilisation chez les enfants n'ayant pas de pathologies sévères. Des doses plus classiques et une surveillance étroite sont recommandées pour les enfants atteints de pathologies sévères.

ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml n'est pas approuvé chez les enfants de moins de 1 an. L'utilisation de la ropivacaïne chez les prématurés n'a pas été documentée.

### **Mode d'administration**

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

Un fractionnement de la dose d'anesthésique local calculé est recommandé.

Avec l'utilisation de la technique des ultrasons, des dosages souvent inférieurs peuvent être nécessaires (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

De fortes concentrations plasmatiques totales ont été observées quand la ropivacaïne 5 mg/ml a été appliquée à des doses de 3,5 mg/Kg (0,7 ml/kg) sans la survenue d'effets systémiques toxiques. Il est recommandé d'utiliser des concentrations plus faibles de ropivacaïne pour les blocs dans lesquels les dépassant la dose de 3 mg/kg (0,6 ml/Kg) sont nécessaires (par exemple, compartiment du bloc fascia iliaque).

### **Contre-indications**

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

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications (voir rubriques « Effets indésirables » et « Surdosage »). 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 « Surdosage »).

#### Cardiovasculaire

Les anesthésies péridurale et intrathécale peuvent entraîner une hypotension et une bradycardie. L'hypotension doit être traitée rapidement par voie intraveineuse avec un vasopresseur et un remplissage vasculaire adéquat.

Les patients traités avec des médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) doivent être surveillés étroitement et un ECG de contrôle doit être considéré car les effets cardiaques peuvent être additifs.

#### Hypersensibilité

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

#### Hypovolémie

Les patients en état d'hypovolémie, quelle qu'en soit l'origine, peuvent développer une hypotension artérielle soudaine et sévère lors d'une anesthésie intrathécale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé (voir rubrique « Contre-indications »).

#### Patients en mauvaise santé

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

#### Insuffisants hépatiques et rénaux

La ropivacaïne est métabolisée par le foie, et 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 hypoprotéïnémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

#### Porphyrie aiguë

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

#### **Excipients à effet notoire :**

Ce médicament contient 3,17 mg de sodium par ml ce qui équivaut à 0,16 % de l'apport 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 CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

#### **Population pédiatrique**

L'administration intrathécale pour une utilisation chez les nourrissons, les jeunes enfants ou les enfants n'est pas documentée.

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

L'utilisation de ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml n'est pas approuvée chez les enfants de moins de 1 an. Une attention particulière doit être envisagée chez les nouveau-nés en raison de l'immaturation des voies métaboliques. Des variations plus importantes des concentrations plasmatiques de ropivacaïne sont observées dans les essais cliniques chez les nouveau-nés. Cela suggère qu'il peut y avoir un risque accru de toxicité systémique dans cette catégorie d'âge.

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

ROPIVACAINE 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 ROPIVACAINE 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 surveillance est conseillée (voir aussi la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le cytochrome P450 (CYP1A2) intervient dans la formation de la 3-hydroxyropivacaïne, le métabolite principal. *In vivo*, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée jusqu'à 77% lors de l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP1A2. De ce fait, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine lorsqu'ils sont donnés concomitamment à une administration prolongée de ROPIVACAINE KABI, peuvent interagir avec ROPIVACAINE KABI. Une administration prolongée de ropivacaïne doit être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP 1A2 (voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

*In vitro*, la ropivacaïne est un inhibiteur compétitif du cytochrome CYP2D6, mais, aux concentrations thérapeutiques plasmatiques atteintes, elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme.

## Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

En dehors de son administration péridurale en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaïne chez la femme enceinte. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas décelé d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

### Allaitement

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

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

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

## Effets indésirables

### Généraux

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

La plupart des effets indésirables les plus souvent rapportés tels que nausées, 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.

Un bloc spinal total peut survenir avec tous les anesthésiques locaux si la dose péridurale est administrée par inadvertance par voie intrathécale, ou si une dose intrathécale trop élevée est

administrée. Les effets indésirables systémiques ou locaux de la ropivacaïne surviennent généralement en cas de surdosage, d'absorption rapide ou d'une injection intravasculaire involontaire. Cependant, en raison des doses faibles utilisées pour l'anesthésie intrathécale, il n'est pas attendu de réactions systémiques toxiques.

### **Liste tabulée des effets indésirables**

Les fréquences utilisées dans le tableau en en rubrique « Effets indésirables » sont : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $<1/1000$ ), très rare ( $<1/10000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

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

<sup>c</sup> Ces symptômes sont plus fréquents qu'indiqué après administration intrathécale.

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

### **Description de certains effets indésirables particuliers**

#### **Complications neurologiques**

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

#### **Bloc rachidien total**

Une rachianesthésie totale peut survenir si une dose trop élevée est administrée lors d'une injection intrarachidienne.

#### **Toxicité systémique aiguë**

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

#### **Toxicité sur le système nerveux central**

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

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

#### **Toxicité sur le système cardiovasculaire**

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

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

### **Population pédiatrique**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont supposés être les mêmes que chez les adultes, hormis pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (> 1/100 à <1/10) 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 la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

### **Traitement de la toxicité aiguë systémique**

Voir rubrique « Surdosage ».

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

## **Surdosage**

### **Symptômes**

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

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 ropivacaïne 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 symptômes neurologiques (convulsions, dépression du SNC) devront être rapidement pris en charge par la mise en place d'une ventilation assistée appropriée et l'administration d'anti-convulsivants.

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

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

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

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

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

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

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

La propriété la plus caractéristique de la ropivacaïne est sa longue durée d'action. Le délai d'installation et la durée d'efficacité de l'anesthésie sont dépendants du site d'administration mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (par exemple, l'adrénaline (épinéphrine)). Pour les informations concernant le délai d'installation et la durée d'efficacité de la ROPIVACAINE KABI, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ».

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



## Propriétés pharmacocinétiques

### **Absorption et distribution :**

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

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

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne présente une pharmacocinétique linéaire et la C<sub>max</sub> plasmatique est proportionnelle à la dose.

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

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

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

Chez les enfants âgés entre 1 et 12 ans, la pharmacocinétique de la ropivacaïne après anesthésie locorégionale ne semble pas corrélée avec l'âge. Dans ce groupe d'âge, la ropivacaïne a une clairance plasmatique totale de l'ordre de 7,5 ml/min Kg, une clairance plasmatique de la fraction non liée de 0,15 L/min Kg, un volume de distribution à l'équilibre de 2,4 L/Kg, une fraction non liée de 5 % et une demi-vie terminale de 3 heures. La ropivacaïne montre une absorption biphasique à partir de l'espace péri-dural caudal. La clairance rapportée à la masse corporelle dans ce groupe d'âge est similaire à celle des adultes.

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

### **Métabolisme et élimination**

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

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du PPX est corrélée 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 toxicité sur le SNC plus faible pour le PPX que pour la ropivacaïne, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

### **Population pédiatrique**

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

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

Age	Poids <sup>a</sup> (kg)	$Cl_u$ <sup>b</sup> (l/h/kg)	$V_u$ <sup>c</sup> (l/kg)	$Cl$ <sup>d</sup> (l/h/kg)	$T_{1/2}$ <sup>e</sup> (h)	$T_{1/2}$ PPX <sup>f</sup> (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 corporel 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 aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

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

Age	Dose (mg/kg)	$Cu_{max}$ <sup>a</sup> (mg/l)	$t_{max}$ <sup>b</sup> (h)	$Cu_{max}$ <sup>c</sup> (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 la ropivacaïne non liée atteint 34%, et celle du PPX non lié 71% de leurs valeurs à maturité. L'exposition systémique est plus élevée chez les nouveau-nés, et est aussi un peu plus élevée chez les nourrissons entre 1 et 6 mois, par comparaison aux enfants plus âgés, ce qui est dû à l'immaturité de leur fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50% plus faible pour la perfusion continue chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et de PPX, basées sur les paramètres pharmacocinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de 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 de 1,8 et 3,8.

Dans une étude clinique réalisée chez des enfants de 1 à 12 ans (n=22) pour un bloc nerveux unique ilio inguinal – ilio hypogastrique utilisant 3 mg/kg de ropivacaïne 5 mg/ml, l'absorption de la ropivacaïne était rapide avec un pic de concentrations plasmatiques atteint 15-64 minutes après le début de l'injection. Pour la ropivacaïne totale, la valeur moyenne de  $C_{max}$  était de  $1,5 \pm 0,9$  mg/L (avec une valeur la plus élevée de 4,8 mg/L) avec une demi-vie moyenne d'élimination de  $2,0 \pm 1,7$  heures. La concentration plasmatique calculée de la fraction non liée après 30 minutes était de  $0,05 \pm 0,03$  mg/L et l'intervalle de  $C_{max}$  est  $0,02 - 0,136$  mg/L.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et PPX, basées sur les paramètres pharmacocinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de population, montrent que pour les nourrissons et les enfants âgés de 1 à 12 ans recevant une dose de 3 mg/Kg pour un bloc nerveux périphérique (iléo-inguinal) unique, le pic de concentration moyenne de la fraction non liée atteint après 0,8 heures est de 0,0347 mg/L, un dixième de la valeur seuil de toxicité. La valeur haute de l'intervalle de confiance supérieur à 90% pour la concentration non liée est 0,074 mg/L, un cinquième de la valeur seuil de toxicité.

Dans une étude publiée comparant la pharmacocinétique d'une injection unique de ropivacaïne 5 mg/ml pour un bloc nerveux unique ilio inguinal – ilio hypogastrique et utilisant la technique des ultrasons versus la technique classique. La technique des ultrasons a résulté en une augmentation de 45 – 56 % des niveaux de  $C_{max}$  et des ASC, respectivement et d'une diminution de 19 % du temps nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale. De ce fait, des doses plus faibles peuvent être utilisées avec la technique des ultrasons (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

## 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 ropivacaïne (par exemple troubles du système nerveux central incluant convulsions et cardiotoxicité).

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

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

### Incompatibilités

En l'absence d'études 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 ropivacaïne à pH > 6,0.

### Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : ce produit doit être utilisé immédiatement.

## **Précautions particulières de conservation**

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

## **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10 ml en ampoules transparentes en polypropylène ; boîte de 5 avec suremballage stérile.

Ces ampoules en polypropylène sont spécialement conçues pour s'adapter aux seringues Luer Lock et Luer fit.

## **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### **Manipulation**

ROPIVACAINE KABI 5 mg/ml, solution injectable en ampoule est destiné à l'usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

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

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

### **Elimination des déchets**

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

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**FRESENIUS KABI FRANCE**  
5 PLACE DU MARIVEL  
92316 SEVRES CEDEX

## **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

34009 577 429 0 4 : 10 ml en ampoules (polypropylène) ; boîte de 5 avec suremballage stérile.

Liste II. Réservé à l'usage hospitalier.

Agréé aux collectivités. Non remboursé Sec. Soc.

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

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

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

10 octobre 2023