

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable
2 mg/mL

Anesthésique local

Norme Teva

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de préparation :
Le 21 juin 2013

Numéro de contrôle de la soumission : 157874

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	40

Pr CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable
2 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Parentérale	Solution stérile / 2 mg/mL	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans) :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE est indiqué dans les cas suivants :

Analgésique

Soulagement de la douleur aiguë conjointement avec :

- une perfusion péridurale continue ou l'administration intermittente de bolus, p. ex. pour soulager la douleur postopératoire ou liée au travail;
- un bloc du champ opératoire, p. ex. par infiltration.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les personnes âgées doivent recevoir des doses réduites de ropivacaïne, en fonction de leur âge et de leur état physique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers**).

Enfants (< 18 ans) :

Aucune étude n'a examiné l'innocuité et l'efficacité du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE chez les jeunes de moins de 18 ans. L'EMPLOI DU CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas recommandé dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers**).

CONTRE-INDICATIONS

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE est contre-indiqué dans les cas

suivants :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la ropivacaïne ou à tout autre
- anesthésique local de type amide;
- dans l'anesthésie intraveineuse régionale (bloc de Bier);
- dans le bloc paracervical obstétrique, l'emploi de cette technique avec d'autres anesthésiques locaux ayant produit une bradycardie et la mort chez certains fœtus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LORSQU'ON PRODUIT UN BLOC AVEC LE CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, IL EST POSSIBLE D'ADMINISTRER ACCIDENTELLEMENT UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE OU SOUS-ARACHNOÏDIENNE, CE QUI PEUT ENTRAÎNER DE L'ARYTHMIE CARDIAQUE OU UN ARRÊT CARDIAQUE. LA POSSIBILITÉ DE RÉANIMATION RÉUSSIE N'A PAS ÉTÉ ÉTUDIÉE CHEZ L'HUMAIN.

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET D'AUTRES URGENCES AIGÜES QUI POURRAIENT RÉSULTER DU BLOC CHOISI. IL FAUT S'ASSURER D'AVOIR À SA DISPOSITION IMMÉDIATE UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION CARDIO-RESPIRATOIRE, DE L'OXYGÈNE, DES MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION ET LE PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR TRAITER CES RÉACTIONS TOXIQUES ET TOUTE URGENCE CONNEXE, ET CE, CHAQUE FOIS QU'ON UTILISE UN ANESTHÉSIIQUE LOCAL. TOUT RETARD DANS LE TRAITEMENT APPROPRIÉ D'UNE MANIFESTATION TOXIQUE RELIÉE À LA DOSE, UNE VENTILATION INADÉQUATE, QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE, ET/OU UNE ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT SE SOLDER PAR L'ACIDOSE, L'ARRÊT CARDIAQUE ET POSSIBLEMENT, LA MORT (voir EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE).

AVANT QUE LE PATIENT NE REÇOIVE UN BLOC IMPORTANT, ON DOIT OPTIMISER SON ÉTAT GÉNÉRAL ET INSÉRER UN ACCÈS I.V. TOUTES LES PRÉCAUTIONS NÉCESSAIRES DOIVENT ÊTRE PRISES POUR ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

LA DOSE DE CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE DOIT ÊTRE AUGMENTÉE PAR PALIERS. CE MÉDICAMENT N'EST PAS RECOMMANDÉ DANS DES SITUATIONS D'URGENCE, OÙ LE DÉBUT RAPIDE DE L'ANESTHÉSIE CHIRURGICALE EST NÉCESSAIRE.

IL EST ESSENTIEL QUE L'ASPIRATION DE SANG OU DE LIQUIDE CÉPHALO-

RACHIDIEN SOIT EFFECTUÉE AVANT L'INJECTION DE TOUT ANESTHÉSIQUE LOCAL, TANT POUR LA DOSE INITIALE QUE POUR TOUTE DOSE SUBSÉQUENTE, AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE OU SOUS-ARACHNOÏDIENNE. CEPENDANT, UNE ASPIRATION NÉGATIVE N'ÉCARTE PAS LA POSSIBILITÉ D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE OU SOUS-ARACHNOÏDIENNE.

IL NE FAUT PAS UTILISER LES SOLUTIONS DE CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE POUR PRODUIRE UN BLOC RÉTROBULBAIRE OU UNE ANESTHÉSIE RACHIDIENNE (BLOC SOUS-ARACHNOÏDIEN), ÉTANT DONNÉ QU'IL N'Y A PAS SUFFISAMMENT DE DONNÉES POUR APPUYER UN TEL EMPLOI.

Pour les césariennes, on recommande des doses allant jusqu'à 150 mg. Par le passé, on a noté que les femmes enceintes présentaient un risque élevé d'arythmie cardiaque, d'arrêt cardiaque ou circulatoire et de décès lorsque la bupivacaïne à 0,75 % (un autre anesthésique local de la classe des amines amidés) était administrée par mégarde en injection intraveineuse rapide.

Cas rapportés de chondrolyse irréversible lors de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une chirurgie : Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une chirurgie arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales constitue un usage non approuvé. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas de chondrolyse irréversible chez les patients recevant de telles perfusions. La plupart des cas rapportés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse irréversible au niveau de l'articulation gléno-humérale ont été recensés chez des patients adultes et des enfants à la suite de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux avec et sans épinéphrine, administrées sur une période de 48 à 72 heures. L'apparition de symptômes tels que douleur, raideur et perte de mobilité au niveau des articulations peut varier, mais de tels symptômes pourraient survenir dès le 2^e mois après la chirurgie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour la chondrolyse irréversible. Les patients présentant une chondrolyse irréversible ont dû subir des interventions diagnostiques et thérapeutiques additionnelles, dont une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule dans certains cas. **Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE ne doit pas être utilisé pour la perfusion intra-articulaire postopératoire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

Blocs nerveux périphériques majeurs : Les blocs nerveux périphériques majeurs peuvent exiger l'administration d'un volume important d'un anesthésique local dans des zones hautement vascularisées, souvent à proximité des gros vaisseaux où il y a risque accru d'injection intravasculaire et/ou d'absorption générale rapide, ce qui peut mener à de fortes concentrations plasmatiques et des effets indésirables graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Inflammation et sepsis : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on injecte un anesthésique local dans une région enflammée. On ne doit pas procéder à des techniques d'anesthésie locale quand il y a inflammation et/ou sepsis dans la région où l'on propose de faire l'injection.

Utilisation avec d'autres anesthésiques locaux : Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres anesthésiques locaux ou des agents ayant une structure moléculaire semblable aux anesthésiques locaux de type amide, puisque leurs effets toxiques s'additionnent (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Utilisation chez des patients traités avec des antiarythmiques de classe III : Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique, étant donné que les effets cardiaques peuvent être additifs (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Patients à risque élevé

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état général est médiocre en raison d'un âge avancé, de faiblesse ou d'autres facteurs de risque comme un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une maladie hépatique avancée ou une dysfonction rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique.

On a signalé de rares cas d'arrêts cardiaques à l'emploi de chlorhydrate de ropivacaïne pour une anesthésie péridurale ou un bloc nerveux périphérique, en particulier à la suite de l'administration intravasculaire accidentelle chez les patients âgés ou chez ceux qui présentaient une maladie cardiovasculaire concomitante. Dans certains cas, la réanimation s'est avérée difficile. En cas d'arrêt cardiaque, des efforts de réanimation prolongés peuvent être nécessaires pour améliorer les probabilités de succès de l'intervention.

Le chlorhydrate de ropivacaïne pourrait être porphyrinogène et ne devrait être prescrit à des patients atteints de porphyrie aiguë que s'il n'existe aucun autre traitement plus sûr. Il faut prendre les précautions appropriées dans les cas où les patients sont vulnérables.

Troubles cardiovasculaires

On a signalé de rares cas d'arrêts cardiaques à l'emploi de chlorhydrate de ropivacaïne pour une anesthésie péridurale ou un bloc nerveux périphérique, en particulier à la suite de l'administration intravasculaire accidentelle chez les patients qui présentaient une maladie cardiovasculaire concomitante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients à risque élevé**).

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une dysfonction cardiovasculaire, car ils sont moins aptes à compenser les variations fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire produite par ces agents. Une hypotension, une hypovolémie ou un bloc cardiaque partiel ou complet représentent des facteurs de risque.

Considérations périopératoires

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent de l'exactitude de la posologie, de la précision de la technique, des précautions appropriées et de la promptitude à réagir en cas d'urgence. Il faut s'assurer d'avoir sous la main un équipement de réanimation, de l'oxygène et d'autres médicaments de réanimation pour utilisation immédiate (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). Pour un bloc régional majeur, il importe que le patient soit dans un état optimal et reçoive des solutions i.v. à l'aide d'un cathéter à demeure, afin qu'une voie intraveineuse reste disponible tout au long de l'intervention. Le clinicien responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**); il doit aussi être expérimenté et connaître le diagnostic et le traitement des effets secondaires, des réactions toxiques générales et des autres complications de l'anesthésie locale. Il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible d'anesthésique local pouvant produire une anesthésie efficace. L'injection doit se faire lentement et par étapes. Lorsqu'on utilise une technique continue par cathéter, il faut faire des aspirations avec la seringue avant et pendant chaque injection additionnelle.

Si du sang est aspiré, il faut déplacer l'aiguille. Une injection intravasculaire accidentelle peut avoir de graves conséquences. L'absorption se fait plus rapidement lorsque l'agent est injecté dans des tissus hautement vascularisés. L'administration de doses de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE plus fortes que celles recommandées pour obtenir un bloc moteur plus intense ou pour augmenter la durée du bloc sensoriel peut s'accompagner d'un risque particulier en cas d'injection intravasculaire accidentelle. Pendant une administration péridurale, il faut interrompre la procédure et recommencer si l'aiguille a pénétré dans l'espace sous-arachnoïdien, tel que démontré par l'aspiration de liquide céphalo-rachidien.

Pendant l'anesthésie, il faut surveiller de façon attentive et constante les signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (ventilation appropriée) et l'état de conscience du patient. Dans un tel contexte, on ne doit pas oublier que l'agitation, l'anxiété, un discours incohérent, la sensation de tête légère, l'engourdissement et le picotement de la bouche et des lèvres, un goût métallique, l'acouphène, les étourdissements, la vision trouble, les tremblements, les secousses musculaires, la dépression ou la somnolence peuvent être des signes précurseurs d'effets toxiques sur le système nerveux central.

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne peuvent approcher le seuil de toxicité pour le système nerveux central après l'administration de 300 mg de ropivacaïne pour le bloc du plexus brachial. Il faut donc être prudent lors de l'administration d'une dose de 300 mg.

Anesthésie et analgésie péridurales

L'injection accidentelle de l'anesthésique local dans l'espace sous-arachnoïdien est un risque bien connu de l'anesthésie péridurale. Deux études cliniques ont été menées pour vérifier l'innocuité du chlorhydrate de ropivacaïne injecté dans l'espace sous-arachnoïdien à un volume de 3 mL, choisi pour représenter un volume péridural supplémentaire pouvant être injecté par

mégarde. L'injection de doses de 15 et de 22,5 mg a entraîné des niveaux de bloc sensoriel aussi élevés que T5 et T4, respectivement. Le bloc sensoriel débutait en 2 à 3 minutes, s'étendait des dermatomes sacrés au niveau T10 en 10 à 13 minutes, et durait environ 2 heures. Les résultats de ces deux études cliniques ont montré qu'une dose de 3 mL ne produisait pas de manifestations indésirables graves lors d'une anesthésie rachidienne.

Une anesthésie ou une analgésie péridurale peut mener à l'hypotension et à la bradycardie. On peut réduire ce risque en augmentant au préalable le volume circulatoire ou en injectant un vasopresseur comme de l'éphédrine à raison de 20 à 40 mg par voie intramusculaire. Il faut traiter l'hypotension rapidement avec par exemple 5 à 10 mg d'éphédrine par voie intraveineuse et en répétant au besoin.

Pendant la technique péridurale, il est recommandé d'administrer d'abord une dose-test d'un anesthésique local doté d'un début d'action rapide. Il faut surveiller les signes de toxicité des systèmes nerveux central et cardiovasculaire, ainsi que les signes d'administration intrathécale accidentelle, avant de procéder à l'anesthésie. Lorsque les conditions cliniques le permettent, la dose-test devrait contenir de l'épinéphrine, étant donné que les changements dans la circulation compatibles avec l'épinéphrine peuvent aussi servir de signe d'injection intravasculaire accidentelle. Si elle est injectée dans un vaisseau sanguin, cette quantité d'épinéphrine provoquera probablement une « réaction à l'épinéphrine » passagère en moins de 45 secondes, sous forme d'une hausse de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle systolique, d'une pâleur péri-buccale, de palpitations et de nervosité si le patient n'est pas sous sédation. Chez le patient sous sédation, on notera seulement une augmentation de la fréquence du pouls de 20 battements ou plus par minute, pendant 15 secondes ou plus. On doit donc surveiller continuellement la fréquence cardiaque après l'administration de la dose-test. Les patients qui reçoivent des bêta-bloquants peuvent ne pas présenter de changements dans la fréquence cardiaque, mais la surveillance de la tension artérielle permettra de déceler une augmentation de la TA systolique. Une dose-test contenant un anesthésique de type amide à action brève comme la lidocaïne (30 à 40 mg) est recommandée pour déceler une injection intrathécale non intentionnelle. Cette dernière se manifestera en quelques minutes sous forme de signes de bloc rachidien (p. ex. sensibilité réduite au niveau des fesses, parésie des jambes, ou chez les patients sous sédation, absence de réflexe patellaire). Même si les résultats de la dose-test sont négatifs, cela n'écarte pas la possibilité d'injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. La dose-test même peut causer une réaction toxique générale, ou des effets cardiovasculaires associés à un bloc rachidien haut ou à l'injection d'épinéphrine.

Pendant l'administration péridurale, la ropivacaïne doit être administrée à des doses fractionnées de 3 à 5 mL, et il faut laisser suffisamment de temps entre chaque dose pour déceler des manifestations toxiques d'injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne accidentelle. Il faut procéder à de fréquentes aspirations pour vérifier la présence de sang et de liquide céphalo-rachidien (le cas échéant, c.-à-d. lorsqu'on utilise une technique « continue » intermittente à l'aide d'un cathéter) avant et pendant chaque injection supplémentaire, car le tube de plastique inséré dans l'espace péridural peut se déplacer et pénétrer dans un vaisseau sanguin ou traverser la dure-mère. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou intrathécale.

Injection au niveau de la tête ou du cou

L'injection de faibles doses d'anesthésiques locaux au niveau de la tête et du cou dans le but de produire, entre autres, un bloc dentaire ou un bloc du ganglion stellaire, peut provoquer des effets indésirables en cas d'injection intra-artérielle accidentelle causant un écoulement rétrograde vers la circulation cérébrale. Ces effets indésirables peuvent être semblables aux réactions toxiques générales observées après une injection intravasculaire accidentelle de doses élevées. On a signalé des cas de confusion, de convulsions, de dépression et/ou d'arrêt respiratoire, et de stimulation ou de dépression cardiovasculaire. Il faut donc procéder à une surveillance circulatoire et respiratoire constante des patients qui ont subi de tels blocs. On doit disposer d'un équipement de réanimation et du personnel nécessaire pour traiter les effets indésirables sur-le-champ. Il ne faut pas dépasser les doses recommandées.

Troubles hépatiques

Les anesthésiques locaux de type amide, comme la ropivacaïne, sont métabolisés par le foie; ils doivent donc être utilisés avec prudence, surtout à des doses répétées, chez les patients atteints de troubles hépatiques.

Compte tenu de leur incapacité à métaboliser normalement les anesthésiques locaux, les patients atteints d'une affection hépatique grave sont plus susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques toxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients à risque élevé** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers**).

Troubles neurologiques

Effets psychomoteurs : Les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet proportionnel à la dose sur la fonction mentale et la coordination, ce qui causera un trouble temporaire de la locomotion et de la vigilance, même en l'absence de toxicité manifeste sur le SNC.

Troubles oculaires

Il ne faut pas utiliser les solutions de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE pour produire un bloc rétrobulbaire étant donné qu'il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer un tel emploi.

Jusqu'à ce qu'on ait plus d'expérience, l'utilisation de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE pour ce type de chirurgie n'est pas recommandée.

Troubles rénaux

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état général est médiocre en raison d'une dysfonction rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En temps normal, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE lorsqu'on utilise une dose unique ou lors d'un traitement à court terme chez des patients atteints d'une insuffisance rénale. Une acidose et une concentration protéique plasmatique réduite, souvent observées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, peuvent exacerber le risque de toxicité générale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Cas particuliers

Grossesse : On a mené des études sur la reproduction chez des rats et des lapins.

On n'a noté aucun effet sur la fertilité et la capacité générale de reproduction des rats pendant deux générations. Au niveau posologique supérieur, on a noté une hausse des décès des ratons pendant les trois premiers jours après la naissance; ce phénomène est considéré comme secondaire à un manque de soins maternels en raison de la toxicité chez la mère.

Lors d'études de tératogénicité chez les rates et les lapines, on n'a noté aucun effet indésirable de la ropivacaïne sur l'organogenèse ou le début du développement fœtal. Lors d'une étude périnatale et postnatale chez la rate où l'on a utilisé la dose maximale tolérée, aucun effet lié au traitement n'a été observé sur les dernières phases de développement du fœtus, la parturition, la lactation, la viabilité néonatale ou la croissance des petits.

Lors d'une autre étude périnatale et postnatale chez la rate, on a comparé la ropivacaïne et la bupivacaïne et observé que la toxicité maternelle se produisait à des niveaux posologiques beaucoup plus bas et à des concentrations plasmatiques libres plus basses avec la bupivacaïne qu'avec la ropivacaïne.

Aucune étude clinique n'a été menée chez des femmes enceintes avant terme sur les effets de la ropivacaïne sur le fœtus en développement. Il ne faut utiliser la ropivacaïne pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il existe beaucoup de données sur l'emploi de la ropivacaïne en fin de grossesse pour analgésie et anesthésie obstétriques.

Travail et accouchement : Les anesthésiques locaux, dont le chlorhydrate de ropivacaïne, traversent rapidement le placenta et, dans l'anesthésie par bloc péridural, ils peuvent provoquer des réactions toxiques à des degrés divers chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. La fréquence et le degré de toxicité dépendent de l'intervention effectuée, du type et de la quantité de médicament utilisé et de la technique d'administration. Les effets indésirables observés chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né comprennent des modifications au niveau du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

On a rapporté des cas d'hypotension maternelle à la suite d'une analgésie péridurale par le chlorhydrate de ropivacaïne pour le soulagement de la douleur en obstétrique. On peut aider à prévenir les chutes de pression sanguine en relevant les jambes de la patiente et en la faisant

allonger sur le côté gauche. La fréquence cardiaque fœtale doit aussi être surveillée constamment et pour ce faire, il est grandement recommandé d'utiliser un moniteur électronique.

Au cours de l'administration d'un bloc régional aux parturientes, il est extrêmement important d'éviter la compression aorto-cave exercée par l'utérus gravide. Pour ce faire, on doit maintenir la patiente en décubitus latéral gauche, si possible, ou déplacer manuellement l'utérus pour libérer les gros vaisseaux.

Allaitement : L'excrétion de la ropivacaïne ou de ses métabolites dans le lait humain n'a pas été étudiée. Chez la rate, la dose quotidienne transférée au petit, en fonction du rapport des concentrations dans le lait et le plasma, est évaluée à environ 4 % de la dose administrée à la mère. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à une femme qui allaite. En admettant que le rapport des concentrations dans le lait et dans le plasma est du même ordre chez les humains, la dose totale de ropivacaïne à laquelle le bébé est exposé par l'allaitement est de loin inférieure à la dose à laquelle il est exposé dans l'utérus juste avant l'accouchement.

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude n'a examiné l'innocuité et l'efficacité du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE chez les jeunes de moins de 18 ans. Chez les enfants, les signes précoces de réactions toxiques aux anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter quand le bloc nerveux est produit pendant une anesthésie générale (voir **SURDOSAGE**). L'emploi du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : On doit réduire la dose de ropivacaïne chez les patients âgés en fonction de leur âge et de leur état physique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers**). Le risque d'hypotension et de bradycardie chez les patients recevant une anesthésie péridurale par le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE augmente de façon proportionnelle avec l'âge (voir le tableau 5, sous **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions au chlorhydrate de ropivacaïne s'apparentent à celles associées à d'autres anesthésiques locaux de type amide à action prolongée.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Lors des essais cliniques, la grande majorité des manifestations indésirables rapportées avec la ropivacaïne étaient liées aux effets attendus du bloc et à la situation clinique, plutôt qu'au médicament. Lorsqu'on a compilé les données de toutes les études cliniques (n = 3056), l'hypotension et les nausées avaient été rapportées chez 41,2 % (n = 1259) et 28,4 % (n = 867) des patients, respectivement. Lors d'études comparatives à double insu, ces effets ont été signalés à des fréquences similaires avec la bupivacaïne.

Les réactions indésirables aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage ou d'injection intravasculaire accidentelle. Les effets d'un surdosage général et d'injections intravasculaires accidentelles peuvent être graves, mais doivent être distingués des effets physiologiques du bloc nerveux même, comme une baisse de la tension artérielle, de la bradycardie, de la rétention urinaire après un bloc péri-dural et intrathécal et des manifestations directement attribuables à une ponction par aiguille (p. ex. hématome rachidien, ponction postdurale, céphalées) ou indirectement par l'introduction de micro-organismes (p. ex. méningite et abcès péri-dural).

La toxicité générale aiguë causée par les anesthésiques locaux est généralement proportionnelle à la dose et due à des concentrations plasmatiques élevées pouvant résulter d'un surdosage (voir **SURDOSAGE**), d'une absorption rapide à partir du point d'injection, d'une diminution de la tolérance ou d'une injection intravasculaire accidentelle. La plupart du temps, les systèmes nerveux central et cardiovasculaire sont les points d'origine des manifestations indésirables aiguës.

Tableau 1 : Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des adultes recevant une anesthésie régionale ou locale (chirurgie, travail, césarienne, bloc nerveux périphérique, infiltration locale et gestion de la douleur postopératoire)

Effet indésirable	Nombre total de patients = 2867							
	2 mg/mL		5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n total = 1360		n total = 740		n total = 540		n total = 222	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Hypotension	641	47,1	224	30,1	174	32,2	116	52,3
Nausées	550	40,4	84	11,3	98	18,1	41	18,5
Fièvre	281	20,7	11	1,5	6	1,1	6	2,7
Vomissements	272	20,0	41	5,5	43	8,0	16	7,2
Complications postopératoires	204	15,0	21	2,8	3	0,6	3	1,4
Anémie	188	13,8	4	0,5	1	0,2	1	0,5
Bradycardie	140	10,3	48	6,4	82	15,2	35	15,8
Douleur	140	10,3	42	5,6	15	2,8	2	0,9
Oligurie	139	10,2						
Étourdissements	136	10,0	20	2,7	11	2,0	4	1,8
Prurit	123	9,0	10	1,3	16	3,0	2	0,9
Hypertension	113	8,3	4	0,5	3	0,6		
Effet thérapeutique inattendu	108	7,9						
Paresthésie	107	7,9	51	6,8	14	2,6	3	1,4
Hypoxie	86	6,3			2	0,4		
Frissons	84	6,2	11	1,5	10	1,9	12	5,4
Hypokaliémie	79	5,8	2	0,3				
Céphalées	74	5,4	21	2,8	30	5,6	18	8,1
Douleur dorsale	74	5,4	31	4,2	33	6,1	24	10,8
Hypoprotéïnémie	74	5,4						
Diarrhée	66	4,9	1	0,1	1	0,2	1	0,5
Bradycardie fœtale	66	4,9	2	0,3				
Hématurie	63	4,6					2	0,9
Rétention urinaire	62	4,6	7	0,9	8	1,5	5	2,3
Hypothermie	62	4,6	1	0,1				
Tachycardie	60	4,4	7	0,9			1	0,5
Constipation	59	4,3	1	0,1	1	0,2		

Effet indésirable	Nombre total de patients = 2867							
	2 mg/mL		5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n total = 1360		n total = 740		n total = 540		n total = 222	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Douleur abdominale	59	4,3	8	1,1				
Infection des voies urinaires	48	3,5	1	0,1				
Hausse de la créatine phosphokinase	46	3,4						
Hypoesthésie	45	3,3	7	0,9	6	1,1	5	2,3
Leucocytose	44	3,2						
Dyspepsie	42	3,1	1	0,1				
Hypocalcémie	41	3,0						
Anomalies de l'urine	40	2,9						
Douleurs thoraciques	39	2,9	4	0,5	3	0,6	1	0,5
Anxiété	36	2,6	7	0,9	1	0,2	1	0,5
Dyspnée	35	2,6	3	0,4	1	0,2	2	0,9
Hypotension posturale	34	2,5						
Gonflement de l'abdomen	34	2,5	1	0,1				
Œdème périphérique	33	2,4			3	0,6		
Hausse de la phosphatase alcaline	29	2,1						
Réaction au point d'injection	28	2,1			1	0,2		
Insomnie	27	2,0						
Thrombocytopénie	27	2,0						
Infection	27	2,0			6	1,1	1	0,5
Épanchement pleural	26	1,9						
Thrombocythémie	26	1,9						
Éruptions cutanées	25	1,8	4	0,5	3	0,6		
Augmentation de l'AST	25	1,8						
Pyurie	25	1,8						
Confusion	24	1,8	2	0,3	1	0,2		
Incontinence fécale	24	1,8						
Hyperglycémie	23	1,7						
Arthralgie	22	1,6	4	0,5			1	0,5

Effet indésirable	Nombre total de patients = 2867							
	2 mg/mL		5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n total = 1360		n total = 740		n total = 540		n total = 222	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Atélectasie	22	1,6						
Bronchospasme	21	1,5	1	0,1				
Râles	21	1,5						
Albuminurie	20	1,5						
Progression insuffisante ou nulle du travail	20	1,5						
Baisse de l'azote uréique du sang	19	1,4						
Intensification de la sudation	18	1,3			2	0,4	1	0,5
Incontinence urinaire	18	1,3	4	0,5	4	0,7	1	0,5
Agitation	18	1,3			1	0,2		
Somnolence	18	1,3			3	0,6		
Augmentation de l'ALT	18	1,3			1	0,2		
Toux	18	1,3						
Trouble respiratoire	18	1,3						
Insuffisance respiratoire	18	1,3						
Parésie	17	1,3	1	0,1				
Inflammation au point d'injection	16	1,2						
Baisse de la prothrombine	16	1,2						
Tremblements	15	1,1	5	0,7	1	0,2	2	0,9
Purpura	15	1,1	3	0,4			1	0,5
Réaction au point d'application	14	1,0						
Myalgie	14	1,0	1	0,1				
Anomalie de la fonction hépatique	14	1,0						
Arythmie	14	1,0			1	0,2	1	0,5
Trouble de la miction	14	1,0			1	0,2	1	0,5
Dysurie	8	0,6	2	0,3	2	0,4	3	1,4
Ictère néonatal	3	0,2	9	1,2				

Tableau 2A : Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des femmes ayant reçu du chlorhydrate de ropivacaïne à 5 mg/mL pendant une césarienne

Effet indésirable	Nombre total de patientes = 173*	
	n	%
Hypotension	101	58,4
Paresthésie	44	25,4
Douleur	29	16,8
Nausées	27	15,6
Vomissements	10	5,8
Étourdissements	7	4,0
Anxiété	7	4,0
Douleurs abdominales	7	4,0
Prurit	5	2,9
Bradycardie	5	2,9
Douleurs dorsales	5	2,9
Dyskinésie	4	2,3
Céphalées	4	2,3
Tachycardie	4	2,3
Hypoesthésie	3	1,7
Tremblements	2	1,2
Anémie	2	1,2
Frissons	2	1,2
Complications postopératoires	2	1,2
Hémorragie postpartum	2	1,2

Certaines patientes ont présenté plus d'une manifestation indésirable.

Tableau 2B : Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des fœtus ou des nouveau-nés de mères ayant reçu du chlorhydrate de ropivacaïne à 5 mg/mL pendant une césarienne

Effet indésirable	Nombre total de patients = 173*	
	n	%
Ictère néonatal	9	5,2
Tachypnée néonatale	6	3,5
Trouble respiratoire néonatal	3	1,7
Bradycardie fœtale	2	1,2

Certains patients ont présenté plus d'une manifestation indésirable.

Tableau 2C : Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des femmes ayant reçu du chlorhydrate de ropivacaïne à 2 mg/mL durant le travail

Effet indésirable	Nombre total de patientes = 231*	
	n	%
Hypotension	35	15,2
Progression insuffisante ou nulle du travail	20	8,7
Paresthésie	15	6,5

Effet indésirable	Nombre total de patientes = 231*	
	n	%
Fièvre	15	6,5
Douleurs dorsales	13	5,6
Nausées	9	3,9
Douleur	7	3,0
Vomissements	6	2,6
Frissons	6	2,6
Bradycardie	5	2,2
Infection des voies urinaires	4	1,7
Dystocie	4	1,7
Rétention urinaire	3	1,3
Tachycardie	3	1,3
Ictère	3	1,3

* Certaines patientes ont présenté plus d'une manifestation indésirable.

Tableau 2D : Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des fœtus ou des nouveau-nés de mères ayant reçu du chlorhydrate de ropivacaïne à 2 mg/mL durant le travail

Effet indésirable	Nombre total de patients = 231*	
	n	%
Bradycardie fœtale	66	28,6
Détresse fœtale	10	4,3
Tachycardie fœtale	7	3,0
Fièvre néonatale	6	2,6
Vomissements néonataux	4	1,7
Faible cotation au score d'Apgar	4	1,7
Ictère néonatal	3	1,3
Hypoglycémie néonatale	3	1,3
Complication néonatale non spécifiée	3	1,3
Tachypnée néonatale	3	1,3
Trouble respiratoire néonatal	3	1,3

Certains patients ont présenté plus d'une manifestation indésirable.

Tableau 3 : Manifestations indésirables fréquentes (administration péridurale)

Effet indésirable	Chlorhydrate de ropivacaïne					
	5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n total = 256		n total = 297		n total = 207	
	n	%	n	%	n	%
Hypotension	99	38,7	146	49,2	113	54,6
Nausées	34	13,3	68	22,9		
Bradycardie	29	11,3	58	19,5	40	19,3
Douleurs dorsales	18	7,0	23	7,7	34	16,4
Vomissements	18	7,0	33	11,1	23	11,1
Céphalées	12	4,7	20	6,7	16	7,7

Effet indésirable	Chlorhydrate de ropivacaïne					
	5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n total = 256		n total = 297		n total = 207	
	n	%	n	%	n	%
Fièvre	8	3,1	5	1,7	18	8,7

Tableau 4 : Manifestations indésirables les plus fréquentes en fonction du sexe (administration péridurale)
N total : femmes = 405, hommes = 355

Effet indésirable	Femmes		Hommes	
	n	%	n	%
Hypotension	220	54,3	138	38,9
Nausées	119	29,4	23	6,5
Bradycardie	65	16,0	56	15,8
Vomissements	59	14,6	8	2,3
Douleurs dorsales	41	10,1	23	6,5
Céphalées	33	8,1	17	4,8
Frissons	18	4,4	5	1,4
Fièvre	16	4,0	3	0,8
Prurit	16	4,0	1	0,3

Tableau 5 : Incidence d'hypotension en fonction de l'âge (administration péridurale)
N total : chlorhydrate de ropivacaïne = 760

Âge	Chlorhydrate de ropivacaïne					
	5 mg/mL		7,5 mg/mL		10 mg/mL	
	n	%	n	%	n	%
	< 65	68	32,2	99	43,2	87
≥ 65	31	68,9	47	69,1	26	68,4

Système nerveux central : Ces manifestations sont caractérisées par l'excitation et/ou la dépression. Elles peuvent survenir sous forme d'agitation, d'anxiété, d'étourdissements, d'acouphène, de vision trouble ou de tremblements, pouvant même aller jusqu'à des convulsions. Cependant, les manifestations excitatives peuvent être passagères, voire inexistantes, et la dépression sera le premier signe d'une réaction indésirable. Cela peut être rapidement suivi d'une sensation de somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire. D'autres effets centraux tels nausées, vomissements, frissons et constriction des pupilles peuvent survenir.

La fréquence des convulsions associées à l'utilisation des anesthésiques locaux varie selon l'intervention effectuée et la dose totale administrée.

Les effets toxiques sur le système nerveux central sont décrits à la section **SURDOSAGE**.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent mener à des concentrations plasmatiques élevées, de même qu'à une dépression du myocarde, une diminution du débit cardiaque, un bloc cardiaque, de l'hypotension, une bradycardie, des arythmies ventriculaires, y compris une tachycardie et une fibrillation ventriculaires, puis à l'arrêt cardiaque. Les réactions causées par l'absorption générale peuvent se

manifester lentement ou rapidement. Un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et SURDOSAGE**).

Allergies : Les réactions de type allergique sont rares et peuvent résulter d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes, tels que : urticaire, prurit, érythème, œdème angioneurotique (y compris œdème laryngé), tachycardie, étournelements, nausées, vomissements, étourdissements, syncope, sudation excessive, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Système nerveux : La fréquence des réactions neurologiques indésirables peut être associée à la dose totale de l'anesthésique local administrée, mais elle dépend aussi du médicament utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. Des cas de neuropathie et de dysfonctionnement de la moelle épinière (p. ex. syndrome des artères spinales antérieures, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval) ont été associés à l'anesthésie régionale. Les effets neurologiques peuvent être dus à la technique d'administration, l'anesthésique local pouvant ou non être en cause.

Il arrive parfois qu'en effectuant un bloc péridural, on pénètre accidentellement dans l'espace sous-arachnoïdien avec le cathéter ou l'aiguille. Les effets neurologiques consécutifs à une administration sous-arachnoïdienne accidentelle au cours d'une anesthésie péridurale peuvent inclure un bloc rachidien de degré varié (y compris un bloc rachidien total ou haut) et de l'hypotension secondaire au bloc rachidien. Un bloc rachidien haut est caractérisé par une paralysie des jambes, une perte de conscience, une paralysie respiratoire ou une bradycardie.

D'autres effets neurologiques consécutifs à une administration sous-arachnoïdienne accidentelle pendant une anesthésie péridurale peuvent inclure : anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des extrémités et perte de la maîtrise des sphincters, le rétablissement de ces effets pouvant être lent, incomplet ou nul. La rétention urinaire, l'incontinence urinaire et fécale, et la perte de sensation périnéale et de la fonction sexuelle sont des complications neurotoxiques possibles quoiqu'extrêmement rares. Les effets suivants ont aussi été rapportés : céphalées, méningite septique, méningisme, ralentissement du travail, augmentation de la fréquence des accouchements avec forceps ou paralysie du nerf crânien due à une traction sur le nerf causée par une perte de liquide céphalo-rachidien.

Élévation de la température corporelle : Dans certains cas, la perfusion péridurale de chlorhydrate de ropivacaïne a été associée à des élévations passagères de la température corporelle à des valeurs supérieures à 38,5 °C. Cette manifestation est survenue plus souvent à des doses supérieures à 16 mg/h. La pyrexie observée lors de la perfusion péridurale de ropivacaïne après une intervention chirurgicale est semblable à celle observée avec la bupivacaïne. La température corporelle n'est pas modifiée par les concentrations générales de ropivacaïne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable aux anesthésiques

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres anesthésiques locaux de type amide comme la lidocaïne, la bupivacaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne, car leurs effets toxiques s'additionnent.

Antiarythmiques

On doit aussi faire preuve de prudence lorsqu'on administre le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE en concomitance avec d'autres agents ayant une structure moléculaire semblable comme les antiarythmiques suivants : procaïnamide, disopyramide, tocaïnide, mexilétine et flécaïnide.

Antiarythmiques de classe III

Aucune étude sur les interactions entre la ropivacaïne et les antiarythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) n'a été menée. La prudence est de mise lorsqu'un agent antiarythmique de classe III est employé en concomitance avec de la ropivacaïne, en raison du risque d'interaction sur les plans pharmacodynamique et pharmacocinétique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients à risque élevé**). Les patients traités par des antiarythmiques de classe III devraient faire l'objet d'une surveillance étroite, y compris une surveillance électrocardiographique, étant donné que les effets cardiaques peuvent être additifs.

Sédatifs

Si l'on utilise des sédatifs pour réduire la crainte du patient, on doit les administrer à faibles doses car les anesthésiques locaux, comme les sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central et leur association peut avoir un effet additif.

Inhibiteurs puissants du P₄₅₀ 1A2

Des études *in vitro* indiquent que le cytochrome P₄₅₀ 1A2 participe à la formation de la 3-hydroxy-ropivacaïne, le métabolite principal.

Fluvoxamine et énoxacine : Chez des volontaires sains, on a noté une réduction de la clairance plasmatique de la ropivacaïne pouvant atteindre 77 % pendant l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome P₄₅₀ 1A2. Ainsi, lorsqu'ils sont administrés avec des doses répétées de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, les puissants inhibiteurs du P₄₅₀ 1A2, comme la fluvoxamine et l'énoxacine, peuvent interagir avec celui-ci. On doit éviter l'administration prolongée chez les patients traités par des inhibiteurs du P₄₅₀ 1A2 aussi puissants.

Théophylline et imipramine : Des interactions avec des médicaments comme la théophylline et l'imipramine, qui sont métabolisés par le P₄₅₀ 1A2, se produiront en raison d'une inhibition sélective, mais elles devraient être de moindre importance.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions entre la ropivacaïne et les aliments.

Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi d'interactions entre la ropivacaïne et les produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions entre la ropivacaïne et les résultats des épreuves de laboratoire.

Effet du médicament sur le style de vie

On n'a pas relevé d'effet de cette nature.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE ne doit être utilisé que par des cliniciens expérimentés dans l'anesthésie régionale ou sous leur supervision.

On recommande aux hôpitaux qui utilisent des perfusions d'anesthésique local de mettre en place un protocole de traitement que le personnel infirmier pourra suivre afin de surveiller de façon sûre le niveau du bloc, et la prise en charge appropriée des complications et/ou de réactions toxiques. En cas de réaction toxique, il faut cesser immédiatement la perfusion.

Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas approuvé pour cet usage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

On doit administrer le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à la plus faible dose et à la plus faible concentration nécessaires pour obtenir le degré d'analgésie ou d'anesthésie requis. Il faut éviter l'injection rapide d'une grande quantité d'anesthésique local et toujours utiliser des doses fractionnées. En règle générale, les concentrations et les doses les plus élevées sont réservées à l'anesthésie chirurgicale, p. ex. en administration périurale, alors que les concentrations et les doses plus faibles sont réservées à l'analgésie, p. ex. en administration périurale pour le soulagement de la douleur aiguë.

Pour tout anesthésique local, la dose varie selon la technique anesthésique, la région à anesthésier, la vascularité des tissus, le nombre de segments neuronaux à bloquer, la profondeur de l’anesthésie et le degré de relâchement musculaire requis, la durée de l’anesthésie désirée, la tolérance individuelle et l’état physique du patient. Les patients ayant un mauvais état de santé général en raison de leur âge avancé ou d’autres facteurs de risque, comme un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une maladie hépatique avancée ou une dysfonction rénale grave, doivent faire l’objet d’une attention particulière, bien que l’anesthésie régionale soit souvent indiquée chez ces patients. Pour réduire le risque d’effets indésirables potentiellement graves, il faut tenter d’optimiser l’état du patient avant de procéder à des blocs nerveux majeurs, et il faut ajuster la dose en conséquence.

Avant d’administrer des produits pour injection parentérale, il faut les inspecter visuellement afin de déceler la présence de particules et le changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent. Il ne faut pas administrer les solutions dont la couleur a changé ou contenant des particules. Pour plus de détails sur les techniques et les interventions, consulter les ouvrages de référence appropriés.

Cas particuliers

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l’état de santé général est mauvais en raison de leur âge avancé, d’un affaiblissement ou d’autres facteurs de risque, comme un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une maladie hépatique avancée ou une dysfonction rénale grave.

On doit réduire la dose de ropivacaïne chez les patients âgés et les patients gravement malades en fonction de leur âge et de leur état physique.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : Les doses indiquées au tableau 6 doivent servir de guide pour les blocs les plus souvent utilisés chez l’adulte moyen. L’expérience du clinicien et sa connaissance de l’état physique du patient sont importants dans le calcul de la dose requise.

**Tableau 6 : CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE :
Posologies recommandées chez l’adulte**

TYPE DE BLOC	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Dose (mg)
SOULAGEMENT DE LA DOULEUR AIGUË			
Bloc péridural au niveau lombaire			
Bolus (dose initiale)	2	10-20	20-40
Injection intermittentes (ajout) p. ex. pour soulager la douleur liée au travail	2	10-15 (intervalle minimum de 30 minutes)	20-30
Bloc péridural au niveau lombaire			
Perfusion continue	2	6-14 mL/h	12-28 mg/h

TYPE DE BLOC	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Dose (mg)
p. ex. pour soulager la douleur postopératoire ou liée au travail			
Bloc péridural au niveau thoracique Perfusion continue p. ex. pour soulager la douleur postopératoire	2	6-14 mL/h	12-28 mg/h
Bloc du champ opératoire p. ex. infiltration	2	1-100	2-200

Note 1: Ce tableau indique les doses requises pour produire un bloc suffisant; ce tableau doit servir de guide d'utilisation chez l'adulte. Les chiffres reflètent la variation attendue dans la dose moyenne. Consulter les livres de référence pour tout détail spécifique sur les techniques d'anesthésie régionale.

Note 2: Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie. Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas approuvé pour cet usage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée pour prévenir toute injection intravasculaire. En cas de bloc péridural, on recommande d'utiliser une dose-test de 3 à 5 mL de lidocaïne (XYLOCAINE® à 1-2 %) additionnée d'épinéphrine. On peut reconnaître une injection intravasculaire accidentelle par une accélération temporaire de la fréquence cardiaque et une injection sous-arachnoïdienne accidentelle par des signes de bloc rachidien. Il faut répéter l'aspiration avant et pendant l'administration de la dose principale, que l'on doit injecter lentement ou par doses fractionnées à un débit de 25 à 50 mg/min, tout en observant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Si des symptômes de toxicité apparaissent, il faut cesser immédiatement l'injection. Il faut répéter la dose-test si la position du patient a changé de telle sorte que le cathéter péridural puisse s'être déplacé.

Pour le traitement de la douleur postopératoire, on recommande la technique suivante : on réalise un bloc péridural avec du chlorhydrate de ropivacaïne à 5 mg/mL par cathéter, sauf lorsque le bloc se fait avant une intervention chirurgicale. On maintient l'analgésie avec une perfusion de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à 2 mg/mL. Des études cliniques ont montré que des débits de perfusion de 6 à 14 mL (12 à 28 mg) par heure produisaient une analgésie suffisante accompagnée d'un bloc moteur léger et non progressif dans la plupart des cas de douleur postopératoire modérée ou intense. Une diminution significative du besoin de narcotiques a été observé avec cette technique. L'expérience clinique appuie l'emploi de chlorhydrate de ropivacaïne par perfusion péridurale à des débits pouvant atteindre 28 mg/h pendant 72 heures.

Lorsqu'on produit un bloc prolongé, soit par perfusion continue ou par administration répétée de bolus, il faut prendre en considération le risque d'atteinte d'une concentration plasmatique toxique ou de lésions nerveuses locales. L'expérience clinique cumulée à ce jour sur le soulagement de la douleur postopératoire montre qu'une dose cumulée pouvant atteindre 770 mg de ropivacaïne sur une période de 24 heures et une perfusion péridurale continue à un débit

pouvant atteindre 28 mg/h pendant 72 heures (c.-à-d. ≥ 2000 mg) ont été bien tolérées chez les adultes.

L'ajout d'épinéphrine n'améliore ni la durée ni l'intensité du bloc produit par la ropivacaïne.

Enfants : Aucune étude n'a examiné l'innocuité et l'efficacité du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE chez les jeunes de moins de 18 ans. Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas indiqué chez ces patients.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Les réactions de toxicité générale touchent surtout les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à une hausse de la concentration plasmatique par suite d'une administration thérapeutique, d'un surdosage, ou d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne accidentelle (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les réactions du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, sur le plan quantitatif comme sur le plan qualitatif.

Symptômes

Les injections intravasculaires accidentelles peuvent avoir des effets toxiques immédiats (après quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, les concentrations plasmatiques maximales ne seront peut-être pas atteintes avant 1 ou 2 heures, selon le point d'injection, et les signes de toxicité seront donc retardés.

Système nerveux central : Ces manifestations sont caractérisées par l'excitation et/ou la dépression. Elles peuvent survenir sous forme d'agitation, d'anxiété, d'étourdissements, d'acouphène, de vision trouble ou de tremblements, pouvant même aller jusqu'à des convulsions. Cependant, les manifestations excitatives peuvent être passagères, voire inexistantes, et la dépression sera le premier signe d'une réaction indésirable. Cela peut être rapidement suivi d'une sensation de somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire. Une apnée peut se produire dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie intensifient et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement est obtenu par la redistribution et le métabolisme de l'anesthésique local; il peut être rapide, à moins que de grandes quantités de médicament n'aient été injectées.

Les réactions toxiques touchant le *système cardiovasculaire* indiquent une situation plus grave et sont généralement précédées de signes de toxicité au niveau du système nerveux central, à moins que le patient ne reçoive un anesthésique général ou soit en sédation profonde après

l'administration d'une benzodiazépine ou d'un barbiturique. L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et l'arrêt cardiaque peuvent se produire en raison de concentrations générales élevées de l'anesthésique local. Chez des volontaires, on a observé des signes de dépression de la conductivité et de la contractilité après une perfusion intraveineuse de ropivacaïne.

Chez les enfants, les signes précoces de réaction toxique aux anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter quand le bloc nerveux est produit pendant une anesthésie générale. Il est à noter que l'usage du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE n'est pas approuvé chez les enfants.

Traitement

Il faut d'abord penser à la prévention, surtout par l'injection de doses fractionnées de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE et par une surveillance attentive et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque injection d'anesthésique local et pendant une perfusion continue. Au premier signe de changement, administrer de l'oxygène. On doit arrêter immédiatement l'administration de l'anesthésique local si des signes de toxicité aiguë générale se manifestent.

La première étape du traitement des réactions toxiques générales et de l'hypoventilation ou de l'apnée causée par une injection sous-arachnoïdienne accidentelle consiste à assurer immédiatement le dégagement des voies respiratoires et à le maintenir, puis à fournir une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système capable de fournir une pression positive immédiate dans les voies respiratoires à l'aide d'un masque ou d'un ballon, ou d'une intubation trachéale. On peut ainsi prévenir les convulsions si elles ne se sont pas encore manifestées.

Au besoin, on peut utiliser des médicaments pour maîtriser les convulsions. Si elles ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, il faut administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse. Le thiopental, à raison de 1 à 3 mg/kg par voie intraveineuse, mettra rapidement fin aux convulsions. Il est également possible d'administrer une dose de 0,1 mg/kg de diazépam par voie i.v., bien que son action soit plus lente. Ces deux agents causent toutefois une dépression du système nerveux central et des fonctions respiratoire et cardiaque, accentuent la dépression postictale et peuvent entraîner l'apnée.

Les convulsions prolongées peuvent compromettre la ventilation et l'oxygénation du patient. Le cas échéant, l'injection d'un myorelaxant comme la succinylcholine (1 mg/kg) mettra rapidement fin aux convulsions musculaires et permettra de maintenir la ventilation et l'oxygénation. Au besoin, on procédera à une intubation endotrachéale.

Si une dépression cardiovasculaire devient manifeste (hypotension, bradycardie), il pourra être nécessaire d'administrer des liquides par voie intraveineuse ou un vasopresseur comme l'éphédrine ou l'épinéphrine.

En cas d'arrêt circulatoire, on doit procéder immédiatement à la réanimation cardiorespiratoire. Il est essentiel d'assurer une oxygénation et une ventilation optimales, de fournir une assistance circulatoire et de traiter l'acidose.

En cas d'arrêt cardiaque, des efforts de réanimation prolongés peuvent être nécessaires pour améliorer les probabilités de succès de l'intervention.

Des données cliniques obtenues de patients souffrant de convulsions provoquées par un anesthésique local ont démontré que l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose se produisent rapidement, soit moins d'une minute après le début des convulsions. Ces observations donnent à penser que la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique augmentent considérablement au cours des convulsions causées par un anesthésique local, et soulignent l'importance d'une ventilation immédiate et efficace avec de l'oxygène, ce qui pourrait empêcher l'arrêt cardiaque.

Le décubitus dorsal est dangereux pour les femmes enceintes rendues à terme en raison de la compression aorto-cave exercée par l'utérus gravide. Ainsi, au cours du traitement de réactions toxiques générales, d'hypotension maternelle ou de bradycardie fœtale consécutives à un bloc régional, la parturiente doit être maintenue, si possible, en décubitus latéral gauche. Autrement, il faudra déplacer l'utérus manuellement pour libérer les gros vaisseaux. La réanimation de patientes enceintes peut demander plus de temps que pour les autres patients et la compression cardiaque à thorax fermé peut être inefficace. La sortie rapide du fœtus peut améliorer la réponse aux efforts de réanimation.

Chez des volontaires recevant du chlorhydrate de ropivacaïne par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques artérielles moyennes maximales tolérées de la substance totale et de la fraction libre étaient de 4,3 et 0,6 mcg/mL respectivement; des symptômes modérés touchant le SNC (secousses musculaires) ont été notés à ces concentrations.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, un anesthésique local de la classe des amides aminés, est offert en solutions ne contenant que le S-(-)-énantiomère pur.

Le chlorhydrate de ropivacaïne a des effets analgésiques et anesthésiques locaux. À des doses élevées, il produit une anesthésie en vue d'une intervention chirurgicale. À des doses plus faibles, le chlorhydrate de ropivacaïne produit un bloc sensoriel (analgésie) accompagné d'un bloc moteur limité et non progressif.

Mode d'action

Comme les autres anesthésiques locaux, le chlorhydrate de ropivacaïne bloque de façon réversible la conduction de l'influx nerveux en empêchant les ions sodium de pénétrer dans la cellule par la membrane cellulaire des fibres nerveuses.

Délai et durée d'action

La durée d'action des anesthésiques locaux dépend du point d'injection, de la voie d'administration, ainsi que de la concentration et du volume de l'anesthésique. L'ajout d'épinéphrine n'augmente ni la durée ni l'intensité du bloc produit par la ropivacaïne.

Après une perfusion péridurale de ropivacaïne, l'étendue du bloc sensoriel et l'intensité du bloc moteur, ainsi que leur régression subséquente, sont proportionnelles à la dose.

Pharmacodynamie

La ropivacaïne, comme les autres anesthésiques locaux, peut aussi exercer des effets sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. Si des quantités excessives de médicament atteignent la circulation générale, des symptômes et des signes de toxicité cardiovasculaire ou touchant le SNC peuvent apparaître.

Les signes et symptômes de toxicité touchant le système nerveux central (voir **SURDOSAGE**) se manifestent généralement à des concentrations plasmatiques inférieures à celles où apparaissent les signes et symptômes de cardiotoxicité. Après une absorption générale, les anesthésiques locaux peuvent produire une stimulation ou une dépression du système nerveux central, ou les deux. La stimulation apparente du SNC se manifeste habituellement par de l'agitation, des tremblements et des frissons, pouvant aller jusqu'à des convulsions, suivies d'une dépression et du coma, et pouvant finalement mener jusqu'à un arrêt respiratoire. Cependant, les anesthésiques locaux ont un effet dépressif primaire sur la moelle épinière et les centres nerveux supérieurs. La période d'effets dépressifs peut survenir sans qu'une période d'effets excitatifs ne précède. De fortes concentrations sanguines d'un anesthésique local attribuables à une absorption générale ou à une injection intravasculaire peuvent déprimer la conduction et l'excitabilité cardiaques. À des concentrations toxiques, un bloc auriculo-ventriculaire, des arythmies ventriculaires, un arrêt cardiaque et la mort peuvent survenir.

Selon l'étendue du bloc sympathique concomitant, des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent survenir après un bloc péridural.

Lors de deux études de pharmacologie clinique (n total = 24), on a injecté par perfusion de la ropivacaïne et de la bupivacaïne (10 mg/min) à des volontaires jusqu'à l'apparition de symptômes reliés au SNC, tels que : troubles visuels ou auditifs, engourdissement péribuccal et picotements. Les deux médicaments ont entraîné des symptômes similaires. Lors d'une de ces deux études, la dose moyenne maximale \pm l'écart-type (124 ± 38 mg) de ropivacaïne tolérée par perfusion intraveineuse était nettement plus élevée que celle de la bupivacaïne (99 ± 30 mg), tandis que dans l'autre étude, la différence était minimale (115 ± 29 mg pour la ropivacaïne et 103 ± 30 mg pour la bupivacaïne). Dans cette dernière étude, le nombre de sujets ayant signalé chaque symptôme était comparable pour les deux agents, sauf dans le cas des secousses musculaires, qui ont été observées chez plus de sujets prenant la bupivacaïne que de sujets prenant la ropivacaïne, et ce, à des doses intraveineuses comparables. Dans les deux études, la

ropivacaïne avait causé significativement moins de dépression de la conductivité cardiaque (élargissement moins important de l'intervalle QRS) que la bupivacaïne à la fin de la perfusion. On a observé des signes de dépression de la contractilité cardiaque avec les deux agents, mais aucun changement dans le débit cardiaque.

Pharmacocinétique

Absorption : La concentration générale des anesthésiques locaux dépend de la dose totale et de la concentration utilisées, de la voie d'administration, de l'état hémodynamique et circulatoire du patient et de la vascularité du point d'injection. La ropivacaïne présente des valeurs pharmacocinétiques linéaires et sa concentration plasmatique maximale est proportionnelle à la dose.

La ropivacaïne présente, à partir de l'espace péri-dural, une absorption complète et biphasique. Les demi-vies moyennes des deux phases sont de 14 minutes et de 4 heures. La lenteur de l'absorption est le facteur qui limite la vitesse d'élimination de la ropivacaïne, ce qui explique pourquoi la demi-vie d'élimination manifeste est moins rapide après un bloc péri-dural qu'après une injection intraveineuse. L'absorption de la ropivacaïne est proportionnelle à la dose lorsqu'on administre cet agent par voie péri-durale à des doses allant jusqu'à 250 mg, et par voie intraveineuse, à des doses allant jusqu'à 80 mg.

Distribution : Après une administration intraveineuse, le volume de distribution du chlorhydrate de ropivacaïne est d'environ 40 L. Le chlorhydrate de ropivacaïne est largement lié à la glycoprotéine alpha₂-acide dans le plasma, et sa fraction libre, donc active sur le plan pharmacologique, est d'environ 6 %. On a noté une hausse dans la concentration plasmatique totale pendant une perfusion péri-durale continue en postopératoire; cette hausse est attribuée à l'augmentation postopératoire de la glycoprotéine alpha₂-acide. Les variations dans la concentration libre ont été de loin inférieures aux variations dans la concentration plasmatique totale.

La ropivacaïne traverse facilement le placenta et un équilibre est rapidement atteint entre la fraction liée et la fraction non liée. Étant donné que le degré de liaison aux protéines plasmatiques est moins élevé chez le fœtus que chez la mère, les concentrations plasmatiques totales seront inférieures chez le fœtus. Les rapports des concentrations totales et de la fraction libre entre la veine ombilicale et la veine maternelle sont respectivement de 0,31 et de 0,74.

Métabolisme : Aucune racémisation *in vivo* de la ropivacaïne n'a été observée. La ropivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement en 3-hydroxy-ropivacaïne par un processus d'hydroxylation aromatique par l'intermédiaire du CYP 1A2 et en S-PPX par un processus de N-désalkylation par le biais du CYP 3A4. La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et la 3-hydroxy-ropivacaïne non conjuguée représentent les métabolites urinaires principaux. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du pipécoloxylydide (S-PPX) N-désalkylé et des métabolites 3-hydroxy et 4-hydroxy N-désalkylés représente moins de 3 % de la dose. Un autre métabolite, la 2-hydroxy-méthyl-ropivacaïne, a été identifié, mais n'a pas été quantifié dans l'urine. Le S-PPX et la 3-hydroxy-ropivacaïne sont les principaux métabolites excrétés dans

l'urine à la suite d'une perfusion péridurale. La concentration totale du S-PPX dans le plasma était environ la moitié de la concentration totale de ropivacaïne; cependant, les concentrations moyennes de la S-PPX sous forme libre étaient environ 7 à 9 fois plus élevées que celles de la ropivacaïne sous forme libre, après une perfusion péridurale continue sur une période allant jusqu'à 72 heures. Chez le rat, le seuil de toxicité du SNC attribuable aux concentrations plasmatiques du S-PPX sous forme libre est environ 12 fois plus élevé que le seuil attribuable à la ropivacaïne sous forme libre. Dans les modèles animaux, l'activité pharmacologique du S-PPX, de la 3-hydroxy-ropivacaïne et de la 4-hydroxy-ropivacaïne est moins forte que celle de la ropivacaïne.

Une insuffisance rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne inchangée. La clairance rénale du S-PPX présente une corrélation significative avec la clairance de la créatinine. L'absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée par l'ASC, et la clairance de la créatinine montre que la clairance totale du S-PPX comprend une élimination non rénale en plus d'une élimination rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au S-PPX, en raison d'une faible clairance non rénale. À l'heure actuelle, la pertinence de cette exposition accrue au S-PPX chez l'humain n'a pas été établie.

Élimination : Après une administration intravasculaire, 86 % de la dose totale de ropivacaïne est excrétée dans l'urine, dont environ 1 % du composé mère et 36 % de la 3-hydroxy-ropivacaïne. La ropivacaïne a une clairance plasmatique totale de l'ordre de 440 mL/min, une clairance plasmatique de la fraction non liée de 8 L/min, une clairance rénale de 1 mL/min et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 47 L. La ropivacaïne affiche un rapport d'extraction hépatique intermédiaire d'environ 0,4. La demi-vie d'élimination terminale est de 1,6 à 1,8 heure après une administration intraveineuse, de 4,1 à 6,5 heures après une administration péridurale et de 5,7 à 8,0 heures après un bloc du plexus brachial. La clairance totale et la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne en injection péridurale au terme de la grossesse (223 à 256 mL/min et 2,8 à 3,3 L/min, respectivement) sont plus basses que chez les patientes non enceintes.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE doit être conservé entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

Ne pas congeler.

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE est stérile, ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

Compatibilités médicamenteuses

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE contenu dans des sacs de polypropylène pour perfusion est chimiquement et physiquement compatible avec les médicaments suivants :

CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à 2 mg/mL	
Additif	Concentration
Citrate de fentanyl	1,0 – 10,0 mcg/mL
Citrate de sufentanil	0,4 – 4,0 mcg/mL
Sulfate de morphine	20,0 – 100,0 mcg/mL
Chlorhydrate de clonidine	5,0 – 50,0 mcg/mL

Les mélanges doivent être utilisés immédiatement. Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut inspecter visuellement les mélanges de solutions pour perfusion avant de les administrer afin de vérifier leur limpidité de même que la présence éventuelle de particules, de précipités, d'une altération de la couleur et de fuites, lorsque la solution et le contenant le permettent. Il ne faut pas utiliser les solutions troubles, qui contiennent des particules ou des précipités, qui ont subi un changement de couleur ou qui fuient. Jeter toute portion inutilisée.

Incompatibilité

L'alcalinisation peut entraîner la formation d'un précipité étant donné que la ropivacaïne est très peu soluble à un pH supérieur à 6,0.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE est une solution isotonique stérile qui ne contient aucun agent de conservation.

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE contient 2 mg/mL de chlorhydrate de ropivacaïne, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium, eau pour injection et hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

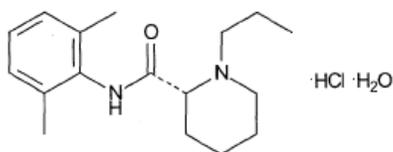
Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à 2 mg/mL pour perfusion est présenté dans des sacs de polypropylène pour perfusion de 100 et de 200 mL comprenant deux ports munis de bouchons en caoutchouc et de bouchons-pression. Les sacs sont emballés dans des suremballages en plastique (1, 5 ou 10 sacs par suremballage).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté
Nom chimique :	chlorhydrate de (-)-(2S)-N-(2,6-diméthylphényl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide monohydraté
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O_2$
Masse moléculaire :	328,89
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de ropivacaïne, sous forme d'énantiomère S, est une poudre cristalline blanche à blanchâtre. Le chlorhydrate de ropivacaïne est soluble dans l'eau et l'éthanol, légèrement soluble dans le chlorure de méthylène et l'acétone, et complètement soluble dans le méthanol. La solubilité du chlorhydrate de ropivacaïne dans l'eau à 25 °C est de 53,8 mg/mL. Le rapport de distribution entre le n-octanol et un tampon phosphate à pH de 7,4 est de 14:1, et le pKa est de 8,1 dans une solution KCl à 0,1 M.

ESSAIS CLINIQUES

Administration péridurale pendant le travail et l'accouchement

Neuf études ont été menées pour examiner l'utilisation du chlorhydrate de ropivacaïne en administration péridurale pour le soulagement de la douleur pendant le travail au terme d'une grossesse monofœtale où le fœtus se présentait en position céphalique. Des doses d'attaque d'environ 25 mg étaient administrées de façon fractionnée. Lors de quatre de ces essais cliniques où l'on a procédé à des perfusions continues, la dose totale perfusée variait entre 3 et 30 mg/h, les valeurs médianes se situant entre 22 et 25 mg/h. On a étudié des perfusions dont la durée allait jusqu'à 13 heures. Dans les autres études, on a produit une analgésie supplémentaire par l'addition de jusqu'à 8 doses de chlorhydrate de ropivacaïne, la dose médiane se situant entre 14 et 18 mg/h. Lors de ces études, le délai médian du soulagement de la douleur après l'administration de la dose principale variait de 9 à 18 minutes. L'étendue supérieure médiane du bloc sensoriel allait de T5 à T10.

Administration péridurale dans le soulagement de la douleur postopératoire

Seize essais cliniques (n = 1049) ont été menés pour évaluer l'administration péridurale du chlorhydrate de ropivacaïne à 2 mg/mL en chirurgie lombaire-thoracique dans le but de soulager la douleur postopératoire après une intervention orthopédique ou une intervention abdominale haute ou basse. Pendant l'opération, tous les patients étaient sous anesthésie péridurale par le chlorhydrate de ropivacaïne à 5, à 7,5 ou à 10 mg/mL ou sous anesthésie générale, et ont reçu une perfusion péridurale pendant la période postopératoire.

Dans des études sur des durées de perfusion allant jusqu'à 21 heures, la perfusion du chlorhydrate de ropivacaïne à des doses de 10 à 30 mg/h a été associée à des diminutions des scores de la douleur et de la dose de narcotique nécessaire. La fréquence et l'intensité du bloc moteur ont eu tendance à diminuer pendant la période de 21 heures. Le bloc moteur était proportionnel au débit d'administration. Lors de deux études à dose contrôlée, des perfusions à des débits de 12 à 28 mg/h ont produit une analgésie satisfaisante (jugée bonne ou excellente dans 85 à 100 % des cas) avec un bloc moteur relativement léger. Le bloc sensoriel était lui aussi proportionnel à la dose, et on a observé une réduction de son étendue pendant la perfusion.

Deux études cliniques ont porté sur la perfusion péridurale de chlorhydrate de ropivacaïne à 2 mg/mL (6 à 14 mL/h) pendant des périodes allant jusqu'à 72 heures pour le soulagement de la douleur à la suite d'une chirurgie abdominale majeure. Ces deux essais cliniques comportaient des groupes ayant reçu par perfusion péridurale du chlorhydrate de ropivacaïne à 2 mg/mL mélangé à 1 à 4 µg/mL de fentanyl, à des débits pouvant atteindre 28 mg/heure. Combiné ou non au fentanyl, le chlorhydrate de ropivacaïne a procuré un bon ou un excellent soulagement de la douleur chez 87 à 100 % des patients traités pendant des périodes allant jusqu'à 72 heures. Dans les deux études, après 24 heures, le bloc moteur n'était plus mesurable chez 87 à 92 % des patients. Par la suite, on n'a rapporté aucun bloc moteur chez 97 à 100 % des patients. Bien que

l'association de chlorhydrate de ropivacaïne et de fentanyl ait procuré un meilleur soulagement de la douleur, des effets narcotiques et une prolongation de l'hospitalisation ont été observés.

Infiltration

Six essais cliniques ont porté sur l'infiltration pré et postopératoire de chlorhydrate de ropivacaïne dans des plaies pour le soulagement de la douleur postopératoire. Une autre étude a examiné l'infiltration locale de ropivacaïne dans le cadre d'une opération sur des nævi bénins. En tout, 308 patients ont pris part à l'étude. Dans les études sur l'infiltration de plaies, la ropivacaïne administrée à des doses de 100 à 200 mg a entraîné une diminution des scores de douleur et/ou des doses d'analgésique nécessaires pendant la période postopératoire immédiate dans 3 des 4 études qui comprenaient des groupes témoins recevant un agent inactif. Dans l'étude sur l'excision de nævi, on a considéré que des doses de 5 à 20 mg procuraient une analgésie adéquate chez les 30 patients participant à l'étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

On a démontré que la ropivacaïne produisait une anesthésie topique, péridurale ou d'infiltration, ainsi qu'un bloc du plexus brachial chez une variété de modèles animaux; l'anesthésie produite avait une puissance et des valeurs pharmacodynamiques semblables à celles observées avec la bupivacaïne. Comme la bupivacaïne, la ropivacaïne a la capacité de provoquer des convulsions et des changements dans les constantes hémodynamiques lorsqu'on l'administre à fortes doses par voie intraveineuse.

Les doses convulsivantes de bupivacaïne et de ropivacaïne injectées par voie intraveineuse étaient semblables chez la souris, le rat et le chien. Chez le mouton, la ropivacaïne a causé moins de convulsions que la bupivacaïne lorsque ces agents étaient administrés par perfusion intraveineuse. Tant la ropivacaïne que la bupivacaïne ont entraîné considérablement plus de convulsions que la lidocaïne.

Les effets cardiovasculaires de doses convulsivantes et superconvulsivantes de ropivacaïne et de bupivacaïne ont été évalués chez des animaux anesthésiés et non anesthésiés. Chez le rat non anesthésié, des doses convulsivantes de ropivacaïne et de bupivacaïne administrées par voie i.v. ont entraîné, respectivement, un prolongement de 50 % et de 100 % de la durée de l'intervalle QRS. Chez des chiens non anesthésiés ayant reçu une dose de ropivacaïne i.v. équivalant au double de la dose convulsivante, 2 animaux sur 6 ont présenté des arythmies ventriculaires, contre 5 sur 6 pour la bupivacaïne.

Des changements cardiovasculaires semblables ont été observés pour les deux agents chez des porcs anesthésiés par du pentobarbital qui avaient reçu les doses i.v. maximales de ropivacaïne (4 mg/kg) et de bupivacaïne (3 mg/kg).

Lors d'une étude menée à l'insu chez des moutons, la dose requise pour produire une cardiotoxicité (collapsus circulatoire) était constamment plus élevée avec la ropivacaïne qu'avec la bupivacaïne (tableau 7). La ropivacaïne et d'autres anesthésiques locaux apparentés ont causé des convulsions chez des brebis gravides à des doses plus faibles que chez des brebis non gravides, bien que la gestation n'ait pas augmenté la sensibilité des brebis à d'autres manifestations graves de toxicité générale (comme l'hypotension, l'apnée et le collapsus circulatoire).

Tableau 7 : Dose requise pour produire des convulsions (SNC) et un collapsus circulatoire (CC) chez la brebis gravide

	Dose i.v. (mg/kg)			
	SNC		CC	
	Non gravide	Gravide	Non gravide	Gravide
Ropivacaïne	6,1	7,5	11,6	12,9
Bupivacaïne	4,6	5,0	8,9	8,5

TOXICOLOGIE

Études sur l'administration de doses uniques

On a étudié la toxicité aiguë chez la souris et le rat. À l'exception de la mort, les principaux signes observés étaient une diminution de l'activité motrice, une dyspnée, de l'horripilation, des tremblements, de l'ataxie et des convulsions cloniques, tous des signes auxquels on peut s'attendre après l'administration de doses élevées d'un anesthésique local.

Tableau 8 : Toxicité d'une dose unique de ropivacaïne administrée à des souris et à des rats

Espèce/race	Poids corporel (g)	N ^{bre} de groupes posologiques	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Valeur estimée de DL ₅₀ en mg/kg
Souris/NMRI	17-25	7	2-5	s.c.	> 120
	15-21	5	2-5	s.c.	100
	16-20	4	5	i.v.	14-20
	15-19	4	5	i.v.	28
Rat/Sprague Dawley	270-340	4	5	s.c.	58-69
	180-220	4	2-5	s.c.	76
	180-210	4	2-5	i.v.	9,9
	150-180	4	2-5	i.v.	12

Études de longue durée sur l'administration de plusieurs doses

Lors d'une étude de détermination de la dose menée pendant deux semaines chez le rat, on a

établi que la dose maximale tolérée de ropivacaïne par voie s.c. était inférieure à 30 mg/kg après que 7 des 12 rats ayant reçu cette dose eurent présenté des convulsions, fatales dans 3 cas. Lors de l'étude principale, des rats ont reçu 3,3 mg/kg, 9,9 mg/kg ou 26 mg/kg de ropivacaïne par voie sous-cutanée pendant 1 mois. Un seul mâle du groupe recevant la dose la plus élevée a présenté des convulsions et une cyanose à une occasion. L'analyse biochimique a révélé une diminution légère, mais proportionnelle à la dose, de la concentration du potassium sérique. Cependant, toutes les valeurs se situaient dans les limites normales des constantes de laboratoire. L'examen pathologique n'a pas permis de relever des changements causés par le traitement par la ropivacaïne.

Chez le chien, on a noté que la dose maximale tolérée de ropivacaïne par voie sous-cutanée était inférieure à 16 mg/kg, cette dose ayant causé des convulsions chez un des six animaux qui l'avaient reçue. Dans une étude subséquente, également menée chez le chien, l'administration répétée de doses quotidiennes de ropivacaïne de l'ordre de 3,3, de 6,6 et de 13 mg/kg pendant 1 mois a causé des vomissements et des tremblements dans tous les groupes traités par ce médicament; les femelles recevant la dose la plus élevée ont été les plus affectées. Ces signes sont comparables avec les effets connus d'autres anesthésiques locaux sur le SNC aux mêmes doses. On n'a remarqué aucun changement sur le plan clinique, chimique ou pathologique pouvant être attribué au traitement.

Tolérance locale

Une injection périneurale ou intraneurale (intrafasciculaire) unique de ropivacaïne à 7,9 mg/mL chez le rat n'a entraîné aucun signe de neurotoxicité dans les nerfs ciblés. De même, aucun signe de neurotoxicité n'a été relevé chez le chien après une injection périurale ou intrathécale unique de ropivacaïne à raison de 7,9 à 10,6 mg/kg, ou après une perfusion périurale continue de ropivacaïne à 6 mg/mL pendant 5 jours. Les effets de la ropivacaïne sur la moelle épinière ont aussi été évalués chez le rat à la suite d'injections intrathécales biquotidiennes de ropivacaïne à 2,6, 5,3 ou 11 mg/mL pendant deux semaines. L'évaluation de la dose requise pour produire une anesthésie rachidienne n'a pas changé avec le temps, et on n'a noté, encore une fois, aucun signe de neurotoxicité.

L'administration d'une perfusion périurale continue de ropivacaïne à 4 mg/mL (jusqu'à 0,34 mg/kg/h) pendant 4 semaines consécutives, en concomitance ou non avec du fentanyl, à des chiens Beagle n'a entraîné aucun signe neurologique lié au traitement autre que la parésie et la paralysie, des manifestations qui concordent avec l'action pharmacologique d'un anesthésique local administré par voie périurale. En règle générale, ces réactions ont été moins intenses pendant la deuxième moitié de la période de perfusion de 4 semaines et ont disparu à l'arrêt de la perfusion. L'ajout de fentanyl a commandé une augmentation graduelle des doses; cependant, une fois que la dose la plus élevée de ropivacaïne a été atteinte, le fentanyl n'a pas modifié la réaction au médicament.

Études sur la reproduction

Chez le rat, la ropivacaïne n'a pas compromis la fertilité ni la capacité générale de reproduction sur deux générations après avoir été administrée par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 23 mg/kg à des mâles, pendant 9 semaines jusqu'à la période d'accouplement, et à des femelles, pendant deux semaines avant l'accouplement et jusqu'à 42 jours après l'accouplement. Dans le groupe ayant reçu la dose de 23 mg/kg, on a observé une augmentation des décès chez les rats dans les premiers jours suivant leur mise bas, laquelle a été attribuée à un manque de soins maternels. Aucun signe d'effet indésirable sur l'organogenèse et le début du développement fœtal n'a été observé chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 26 mg/kg de ropivacaïne par voie sous-cutanée pendant les jours 6 à 15 de la gestation.

Lors d'une étude de détermination de la dose, des lapines gravides ayant reçu 16 ou 21 mg/kg de ropivacaïne par voie sous-cutanée pendant les jours 6 à 18 de la gestation ont présenté une diminution de l'activité motrice et du gain pondéral, et des convulsions. Les convulsions ont entraîné la mort de 2 des 4 lapines. On a aussi noté une réduction du gain pondéral des fœtus. Par conséquent, la dose maximale a été abaissée dans le cadre de l'étude principale sur la tératologie. Lors de cette étude, l'administration de ropivacaïne par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 13 mg/kg n'a pas nui à l'organogenèse ni au début du développement fœtal.

Mutagénicité

Lors de deux tests sur le lymphome murin, on a observé une faible activité mutagène. Au cours du premier test, des résultats légèrement positifs ont été notés à la concentration la plus élevée de ropivacaïne (890 mg/L), sans activation métabolique, et avec une activation métabolique pour les concentrations entre 49 et 160 mg/L. Lorsque l'épreuve a été répétée dans un milieu physiologique, la ropivacaïne n'a montré aucune activité mutagène en l'absence d'activation, bien que la concentration du composé à l'étude ait été doublée. En présence d'une activation métabolique, une activité mutagène moins importante que lors de la première étude a été relevée à des concentrations allant de 70 à 210 mg/mL. Aucune activité mutagène n'a été observée dans les autres systèmes *in vitro* ou *in vivo* étudiés.

RÉFÉRENCES

1. Badner NH, Reid D, Sullivan P, Ganapathy S, Crosby ET, McKenna J, Liu A. Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: adose-finding study. *Can J Anaesth* 1996;43(1):17-22.
2. Bailie D, Ellenbecker T. Severe chondrolysis after shoulder arthroscopy: A case series. *J Should Elbow Surg* 2009;18(5):742-747.
3. Cederholm I, Anskar S, Bengtsson M. Sensory, motor and sympathetic block during epidural analgesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine with and without epinephrine. *Reg Anesth* 1994;19(1):18-33.
4. Datta S, Camann W, Bader A, VanderBurgh L. Clinical effects and maternal and foetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for Caesarean section. *Anesthesiology* 1995;82:1346-1352.
5. Eddleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Corbett A, Horsman EL, Reynolds F. A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996;76:66-71.
6. Feldman HS. Toxicity of local anaesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ, eds. *Anaesthetic toxicity*. New York, USA, Raven Press 1994;7:107-133.
7. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, Hurley R, Doucette AM, Covino BG. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991;73(4):373- 384.
8. Feldman HS, Covino BG. Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine a new amino amide local anaesthetic in rat and dog. *Anesth Analg* 1988;67:1047-1052.
9. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J, Reid D, Milner A-L, Friedlander M, Muzyka D, O'Callaghan-Enright S, Chan V. A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5%, injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1996;43(5):442-449.
10. Hickey R, Candido KD, Ramamurthy S, Winnie AP, Blanchard J, Raza SM, Hoffman J, Durrani Z, Masters RW. Brachial plexus block with a new local anaesthetic: 0.5 percent ropivacaine. *Can J Anaesth* 1990;37:732-738. Comment in: *Can J Anaesth* 1990;37:722-725.
11. Hickey R, Blanchard J, Hoffman J, Sjövall J, Ramamurthy S. Plasma concentrations of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Can J Anaesth* 1990;37(8):878-882.

12. Johansson B, Glise H, Hallerback B, Dalman P, Kristoffersson A. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994;78(2):210-214.
13. Katz JA, Knarr D, Bridenbaugh PO. A double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.75% ropivacaine administered epidurally in humans. *Reg Anesth* 1990;15:250-252.
14. Lee A, Fagan D, Lamont M, Tucker GT, Halldin M, Scott DB. Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1989;69:736-738.
15. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996;76:300-307.
16. McCrae AF, Jozwiak H, McClure JH. Comparison of ropivacaine and bupivacaine in extradural analgesia for the relief of pain in labour. *Br J Anaesth* 1995;74:261-265.
17. McNickle A, L'Heureux D, Provencher M, Romeo A, Cole B. Postsurgical Glenohumeral Arthritis in Young Adults. *Am J Sports Med* 2009; 37(9):1784-1791.
18. Morrison LMM, Emanuelsson BM, McClure JH, Pollock AJ, McKeown DW, Brockway M, Jozwiak H, Wildsmith JAW. Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: Comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1994;72(2):164-169.
19. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth* 1992;17(4):183-192.
20. Santos AC, Arthur GR, Pedersen H, Morishima HO, Finster M, Covino BG. Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy. *Anesthesiology* 1991;75(1):137-141.
21. Santos AC, Pedersen H, Sallusto JA, Johnson HV, Morishima HO, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Pharmacokinetics of ropivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 1990;70(3):262-266.
22. Schug SA, Scott DA, Payne J, Mooney PH, Häggglöf B. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:487-491.
23. Scott DA, Chamley DM, Mooney PH, Deam RK, Mark AH, Häggglöf B. Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery - a dose finding study. *Anesth Analg* 1995;81:982-986.
24. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69:563-569.

25. Solomon D, Navaie M, Stedje-Larsen E, Smith J, Provencher M. Glenohumeral Chondrolysis After Arthroscopy: A Systematic Review of Potential Contributors and Causal Pathways. *J Arthr Rel Surg* 2009; 25(11):1329-1342.
26. Stienstra R, Jonker TA, Boudrez P, Kuijpers JC, VanKlees JW, Lundberg U. Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: A double-blind comparison. *Anesth Analg* 1995;80:285-289.
27. Turner G, Blake D, Buckland M, Chamley D, Dawson P, Goodchild C, Mezzatesta J, Scott D, Sultana A, Walker S, Hendrata M, Mooney P, Armstrong M. Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:606-610.
28. Wolff AP, Hasselström L, Kerkkamp HE, Gielen MJ. Extradural ropivacaine and bupivacaine in hip surgery. *Br J Anaesth* 1995;74(4):458-460.
29. Wood MB, Rubin AP. A comparison of epidural 1% ropivacaine and 0.75% bupivacaine for lower abdominal gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1993;76(6):1274-1278.
30. Zaric D, Axelsson K, Nydahl PA, Philipsson L, Larsson P, Jansson JR. Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1.0%, 0.75% and 0.5% ropivacaine-a double-blind study. *Anesth Analg* 1991;72:509-515.
31. Zaric D, Nydahl P-A, Philipson L, Samuelsson L, Heierson A, Axelsson K. The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2% and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers. *Reg Anesth* 1996;21(1):14-25.
32. Monographie de Naropin[®] (chlorhydrate de ropivacaine injectable) à 2 mg/mL pour perfusion péridurale, AstraZeneca Canada Inc., n° de contrôle de la soumission : 153035, date de révision : 14 janvier 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable
2 mg/mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE sert à soulager la douleur. Il peut être utilisé :

- pour soulager la douleur pendant l'accouchement (travail) ou après une chirurgie ou une blessure aiguë.

Les effets de ce médicament :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE empêche temporairement les nerfs dans la région injectée de transmettre des sensations de douleur, de chaleur ou de froid. Cependant, vous pourriez quand même éprouver des sensations, comme la pression et le toucher. Dans de nombreux cas, cela signifie que les nerfs qui se rendent aux muscles situés dans la région anesthésiée seront aussi bloqués, causant une faiblesse ou une paralysie temporaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE ne doit pas être administré aux patients qui :

- sont allergiques à la ropivacaïne, à tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne » ou à l'un des ingrédients non médicinaux (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux sont** » ci-dessous).

En raison du risque de lésions articulaires irréversibles, après une chirurgie articulaire, on ne doit pas soulager la douleur en administrant le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE dans l'articulation (c.-à-d. en utilisant une « pompe d'analgésie » postopératoire).

L'ingrédient médicinaux est :

Le chlorhydrate de ropivacaïne.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Les formes pharmaceutiques sont :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à 2mg/mL est présenté en sac pour perfusion de 100 et 200 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant votre chirurgie, vous devriez indiquer à votre médecin :

- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou que vous avez eus dans le passé;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous prenez des médicaments pour traiter l'irrégularité du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la ropivacaïne ou à tout autre médicament dont le nom se termine par « -caïne »;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins, car il faudra peut-être ajuster la dose du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous prévoyez conduire ou manipuler des outils ou des machines le jour de la chirurgie, étant donné que le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE pourrait perturber temporairement vos réflexes et votre coordination musculaire;
- si vous avez reçu un diagnostic de porphyrie, une maladie héréditaire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

De nombreux médicaments interagissent avec le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE. Informez votre médecin de tous les produits sur ordonnance et en vente libre que vous prenez, y compris les produits naturels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** ci-dessus).

Le risque d'effets secondaires graves peut augmenter si vous prenez certains médicaments en même temps que le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE devrait être administré par un médecin ou, à l'occasion, par un professionnel en anesthésie sous la supervision d'un médecin. Ce dernier doit déterminer la dose à administrer en fonction de vos besoins cliniques et de votre état de santé.

Surdosage :

Il faut administrer un traitement spécial en cas d'effets secondaires graves après une surdose de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE. Votre médecin traitant est qualifié pour faire face à ces situations. Les premiers signes d'une surdose de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE sont habituellement les suivants :

- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Engourdissement des lèvres et autour de la bouche
- Engourdissement de la langue
- Troubles de l'audition
- Picotements dans les oreilles
- Troubles de la vision

Voici des effets secondaires plus graves qui pourraient se manifester à la suite d'une surdose de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE : difficulté à parler, spasmes musculaires, tremblements, crises convulsives et perte de conscience.

Afin de réduire le risque d'effets secondaires graves, votre médecin cessera de vous administrer le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE dès l'apparition de ces signes. Cela signifie que si vous ressentez un de ces effets secondaires ou que vous pensez avoir reçu trop de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, **obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE peut produire des effets secondaires chez certaines personnes.

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Même si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi.

Vous devez informer votre médecin sans tarder si vous ne vous sentez pas bien pendant un traitement par le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

De soudaines réactions allergiques menaçant la vie (comme l'anaphylaxie) sont rares, et touchent moins de 1 personne sur 1000. Les symptômes possibles comprennent : apparition soudaine d'une éruption cutanée, de démangeaisons ou d'urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer. **Si vous pensez avoir une réaction allergique au CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, obtenez des soins médicaux d'urgence.**

D'autres effets secondaires ont été associés à la prise de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE. Informez votre médecin ou le professionnel en anesthésie, ou

obtenez des soins médicaux d'urgence si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Tension artérielle basse (hypotension). Vous pourriez vous sentir étourdi ou avoir la tête légère.		X	
Maux de cœur (nausées)	X		
Fréquent			
Picotements		X	
Étourdissements		X	
Maux de tête	X		
Battements cardiaques lents ou rapides (bradycardie, tachycardie)			X
Tension artérielle élevée (hypertension)		X	
Vomissements	X		
Difficulté à uriner		X	
Température élevée (fièvre) ou raideur (rigidité)		X	
Douleur au dos	X		
Peu fréquent			
Anxiété	X		
Diminution de la sensibilité de la peau		X	
Évanouissement		X	
Difficulté à respirer			X
Température corporelle basse (hypothermie)		X	
Certains symptômes peuvent se manifester si l'injection a été faite par mégarde dans un vaisseau sanguin, ou si on vous a administré trop de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE (voir aussi la section « SURDOSAGE » ci-dessus). Ceux-ci comprennent : crises convulsives, étourdissements ou sensation de tête légère, engourdissement des lèvres et autour de la bouche, engourdissement de la langue, troubles de l'audition, troubles de la vision, difficulté à parler, raideur musculaire et tremblements.			X
Rare			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Crise cardiaque (arrêt cardiaque)			X
Battements cardiaques irréguliers (arythmie)			X

Voici d'autres effets secondaires possibles :

Engourdissements en raison d'une irritation au nerf causée par l'aiguille ou l'injection. Cet effet ne dure habituellement pas longtemps.

Voici d'autres effets secondaires signalés avec d'autres anesthésiques locaux qui pourraient se manifester avec le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE :

- Lésions aux nerfs. Rare (touchant moins de 1 personne sur 1000), cet effet pourrait causer des problèmes permanents.
- Si on administre trop de CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE dans le liquide céphalo-rachidien, tout le corps pourrait devenir engourdi (anesthésié).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise du CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le CHLORHYDRATE DE ROPIVACAÏNE INJECTABLE à une température entre 15 °C et 30 °C. Ne le congélez pas.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 21 juin 2013