

Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patientes

NAROPIN^{MD}

Chlorhydrate de ropivacaïne pour perfusion péridurale

Solution isotonique stérile

Pour infiltration, bloc nerveux et perfusion péridurale

2 mg/mL de chlorhydrate de ropivacaïne

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable

Solution isotonique stérile

Pour infiltration, bloc nerveux et perfusion péridurale

5 mg/mL de chlorhydrate de ropivacaïne

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable

Solution isotonique stérile

Pour perfusion péridurale

10 mg/mL de chlorhydrate de ropivacaïne

Norme du fabricant

Anesthésique local

Aspen Pharmacare Canada Inc
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON L6H 0H2

Date d'approbation :
2025-09-22

Numéro de contrôle de la soumission : 295134

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|---|---------|
| 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire | 2025-10 |
| 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse | 2025-09 |

Table des matières

Certaines sections (telles qu'indiquées dans la section 2.1. du modèle principal pour monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....[2](#)

Table des matières

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé ..[4](#)

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Indications | 4 |
| 1.1 | Pédiatrie | 4 |
| 1.2 | Gériatrie..... | 4 |
| 2 | Contre-indications | 4 |
| 3 | Encadré sur les mises en garde et précautions importantes..... | 5 |
| 4 | Posologie et administration | 5 |
| 4.1 | Considération posologiques..... | 5 |
| 4.2 | Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 6 |
| 4.4 | Administration..... | 9 |
| 5 | Surdose..... | 10 |
| 6 | Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement | 13 |
| 7 | Mises en garde et précautions | 13 |
| | Généralités..... | 13 |
| | Appareil cardiovasculaire..... | 16 |
| | Conduite et utilisation de machines | 16 |
| | Oreille/nez/gorge..... | 16 |
| | Système sanguin et lymphatique | 16 |
| | Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique | 16 |
| | Surveillance et examens de laboratoire..... | 17 |
| | Système nerveux..... | 17 |
| | Considérations périopératoires | 17 |
| | Fonction rénale..... | 18 |
| | Santé reproductive | 18 |
| | 7.1 Populations particulières | 18 |

| | |
|--|-----------|
| 7.1.1 Grossesse | 18 |
| 7.1.2 Allaitement | 19 |
| 7.1.3 Enfants et adolescents | 20 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 20 |
| 8 Effets indésirables..... | 20 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 20 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 20 |
| 9 Interactions médicamenteuses | 28 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 28 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 28 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 29 |
| 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales | 29 |
| 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 29 |
| 10 Pharmacologie clinique..... | 29 |
| 10.1 Mode d'action..... | 29 |
| 10.2 Pharmacodynamie | 30 |
| 10.3 Pharmacocinétique | 32 |
| 11 Conservation, stabilité et mise au rebut | 33 |
| Partie 2 : Renseignements scientifiques..... | 35 |
| 13 Renseignements pharmaceutiques | 35 |
| 14 Études cliniques | 35 |
| 14.1 Études cliniques par indication | 35 |
| 16 toxicologie non clinique | 38 |
| Renseignements destinés aux patient e s | 41 |

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) est indiqué dans les cas suivants :

Analgésie

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.

Anesthésie

Anesthésie chirurgicale conjointement avec :

- un bloc péridural en vue d'une chirurgie, y compris une césarienne;
- un bloc nerveux majeur, p. ex. le bloc du plexus brachial;
- un bloc du champ opératoire, p. ex. par infiltration.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NAROPIN n'ont pas été établies chez les jeunes de moins de 18 ans. NAROPIN n'est pas recommandé dans cette population (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

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 [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

2 Contre-indications

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la ropivacaïne ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenuant (voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#));
- 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.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- Les anesthésiques locaux doivent être utilisés uniquement par les professionnels de la santé qui ont l'expérience des diagnostics et de la prise en charge des toxicités liées à la dose et d'autres urgences aiguës pouvant survenir lors de l'exécution d'un bloc, et puis seulement après avoir assuré la disponibilité immédiate de matériel de réanimation cardio-pulmonaire, de médicaments de réanimation, y compris d'oxygène, et du personnel nécessaire pour la prise en charge appropriée de réactions toxiques et des urgences reliées (voir [8 Effets indésirables](#) et [5 Surdose](#)). Tout délai dans la prise en charge appropriée des toxicités dose dépendantes, d'une sous-ventilation peu importe la cause et/ou d'une sensibilité altérée peut entraîner le développement d'une acidose, d'un arrêt cardiaque et, possiblement, ou le décès.
- Lors de l'exécution d'un bloc avec NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne), une injection intravasculaire ou subarachnoïdienne accidentelle est possible et peut provoquer une arythmie ou un arrêt cardiaque. Le potentiel de réanimation réussie n'a pas fait l'objet d'études chez les humains.
- NAROPIN devrait être administré en doses incrémentales. Il n'est pas recommandé pour les situations d'urgence, alors que le début rapide de l'anesthésie chirurgicale est nécessaire.
- Les solutions de NAROPIN ne doivent pas servir à la production d'un bloc rétrobulbaire ou d'une anesthésie rachidienne (bloc subarachnoïdien) en raison du manque de données pour soutenir une telle utilisation.

4 Posologie et administration

4.1 Considération posologiques

Généralités

NAROPIN 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 pour le traitement approprié de complications et/ou de réactions toxiques. Si des réactions toxiques se produisent, il faut cesser immédiatement la perfusion.

Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. NAROPIN n'est pas approuvé pour cet usage (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

On doit administrer la plus faible concentration et la plus faible dose de NAROPIN capables de produire le degré requis d'analgésie ou d'anesthésie. 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 péridurale, alors que les concentrations et les doses plus faibles sont réservées à l'analgésie, p. ex. en administration péridurale 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.

Avant l'administration, il faut inspecter visuellement les produits pour injection parentérale 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.

Populations particulières

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. 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes (>18 ans) : Les doses indiquées au tableau 6 doivent servir de guide pour l'adulte moyen dans les blocs les plus souvent utilisés. L'expérience du clinicien et sa connaissance de l'état physique du patient sont importantes dans le calcul de la dose requise

Tableau 1 - Posologies recommandées chez les adultes pour NAROPIN

| TYPE DE BLOC | CONC. (mg/mL) | VOLUME (mL) | DOSE (mg) |
|---|------------------|--|------------------------------|
| SOULAGEMENT DE LA DOULEUR AIGUË | | | |
| Bloc péridural au niveau lombaire Bolus (dose initiale) Injections intermittentes (ajouts) p. ex. soulager la douleur liée au travail | 2 2 | 10-20 10-15 (intervalle minimum de 30 minutes) | 20-40 20-30 |
| Bloc péridural au niveau lombaire Perfusion continue p. ex. soulager la douleur postopératoire ou liée au travail | 2 | 6-14 mL/h | 12-28 mg/h |
| Bloc péridural au niveau thoracique Perfusion continue p. ex. soulager la douleur postopératoire | 2 | 6-14 mL/h | 12-28 mg/h |
| Bloc du champ opératoire p. ex. infiltration | 2 5 | 1-100 1-40 | 2-200 5-200 |
| ANESTHÉSIE CHIRURGICALE | | | |
| Bloc péridural au niveau lombaire Chirurgie Césarienne | 5 10 5 | 15-30 15-20 20-30 | 75-150 150-200 100-150 |
| Bloc péridural au niveau thoracique Pour produire un bloc en vue de soulager la douleur postopératoire | 5 | 5-15 | 25-75 |
| Bloc nerveux majeur p. ex. bloc du plexus brachial | 5 | 35-50 | 175-250 ¹ |
| Bloc du champ opératoire p. ex. infiltration | 5 | 1-40 | 5-200 |

Note 1 : Ce tableau indique les doses qui sont considérées comme nécessaires 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 locale.

Note 2 : Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires

d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie. NAROPIN n'est pas approuvé pour cet usage (voir [7 mises en garde et précautions, Généralités](#)).

¹ Il faut ajuster la dose d'un bloc nerveux majeur en fonction du point d'administration et de l'état du patient. Les blocs du plexus brachial interscalénique et supraclaviculaire peuvent être associés à une plus grande fréquence d'effets indésirables sérieux, quel que soit l'anesthésique utilisé.

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^{MD} 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.

Dans le bloc péridural en vue d'une chirurgie (sauf une césarienne), des doses uniques allant jusqu'à 250 mg de ropivacaïne ont été utilisées et bien tolérées.

Dans le bloc péridural en vue d'une césarienne, une dose initiale pouvant atteindre 150 mg (25 mL de NAROPIN à 5 mg/mL) injectée sur une période de 5 minutes est bien tolérée (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)). L'administration péridurale ou intrathécale de ropivacaïne à 10 mg/mL en vue d'une césarienne n'ont pas été documentées.

Pour le traitement de la douleur postopératoire, on recommande la technique suivante : on réalise un bloc péridural avec NAROPIN à 5 mg/mL par cathéter, sauf lorsque le bloc se fait en préopératoire. On maintient l'analgésie avec une perfusion de NAROPIN 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. On a observé avec cette technique une diminution significative du besoin de narcotiques. L'expérience clinique appuie l'emploi de NAROPIN 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 envisager les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou de provoquer une lésion nerveuse locale. L'expérience clinique actuelle sur la maîtrise 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 ont été bien tolérées chez les adultes (c.-à-d. ≥ 2000 mg).

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

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude n'a examiné l'innocuité et l'efficacité de NAROPIN chez les jeunes de moins de 18 ans. NAROPIN n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

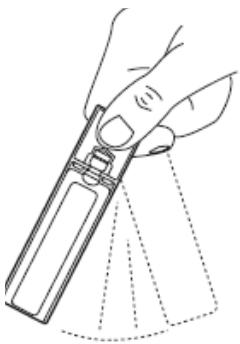
4.4 Administration

Mode d'emploi

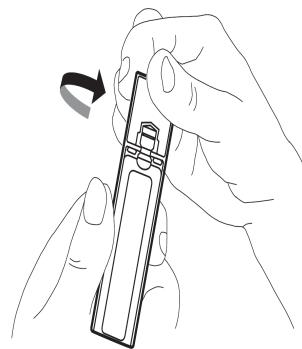
Polyamp

Aucune aiguille requise pour extraire la solution.

1. Tenez la languette du Polyamp et secouer fermement vers le bas pour libérer le goulot de contenu.

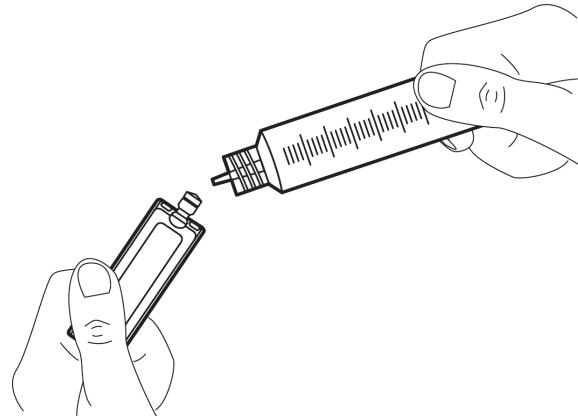


2. Tenir le Polyamp par les côtés et retirez le dessus en tournant. Ne pas écraser en ouvrant.



3. Avant de fixer la seringue Luer à l'embout du col du Polyamp, remplissez la seringue avec le volume de solution à aspirer.

4. Fixez l'embout de la seringue Luer au col du Polyamp. Poussez fermement et tournez pour assurer un ajustement parfait pour éviter toute fuite.



5. Injectez de l'air dans le Polyamp.

Compatibilités médicamenteuses

La solution NAROPIN contenue dans des sacs de polypropylène pour perfusion (Polybag) est chimiquement et physiquement compatible avec les médicaments suivants :

Tableau 2 - Compatibilités médicamenteuses

| Concentration de NAROPIN : 1-2 mg/mL | |
|---|----------------------|
| Additif | Concentration |
| Citrate de fentanyl | 1 – 10 mcg/mL |
| Citrate de sufentanil | 0,4 - 4 mcg/mL |
| Sulfate de morphine | 20 – 100 mcg/mL |
| Chlorhydrate de clonidine | 5 – 50 mcg/mL |

Les mélanges doivent être utilisés immédiatement. Comme pour tous les produits pour usage parentéral, il faut inspecter visuellement les mélanges avant leur administration par voie intraveineuse afin d'en vérifier la limpideur, de déceler la présence de particules ou de précipités, le changement de couleur et les fuites, quand la solution et le contenant le permettent. On doit jeter toute solution trouble ou contenant des particules ou un précipité, ou dont la couleur a changé ou encore dont le contenant a coulé.

Incompatibilité

L'alcalinisation peut entraîner la formation d'un précipité puisque la ropivacaïne est très peu soluble à un pH supérieur à 6.

5 Surdose

Les réactions de toxicité générale impliquent surtout les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à des concentrations plasmatiques élevées atteintes à la suite d'une administration thérapeutique, d'un surdosage, ou d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne accidentelle (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8 Effets indésirables](#)). Les réactions du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, sur le plan quantitatif comme sur le plan qualitatif.

Symptômes

Les injections intravasculaires accidentelles peuvent entraîner des effets toxiques immédiats (de quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage,

- injection unique : la toxicité générale apparaît plus tard (de 15 à 60 minutes après l'injection) en raison de la hausse plus lente de la concentration sanguine de l'anesthésique local;
- doses répétées/perfusion continue : les concentrations plasmatiques maximales ne seront peut-être pas atteintes avant 1 ou 2 heures, et les signes de toxicité seront donc retardés.

Les réactions toxiques touchant le *système nerveux central* se manifestent progressivement par des symptômes et des signes de gravité croissante.

- Les premiers symptômes sont habituellement sensation de tête légère, paresthésie périphérique, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphène et troubles visuels.
- La dysarthrie, la rigidité musculaire et les soubresauts musculaires sont des réactions plus sérieuses et peuvent précéder l'apparition de convulsions généralisées. Il ne faut pas confondre ces signes avec un comportement névrotique.
- Une perte de conscience et des convulsions de type grand mal peuvent s'ensuivre et durer de quelques secondes à plusieurs minutes.
- L'hypoxie et l'hypercapnie surviennent rapidement à la suite des convulsions, en raison d'une activité musculaire accrue combinée à des difficultés et une dépression respiratoires. L'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 réactions toxiques 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 de NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) n'est pas approuvé chez les enfants.

Traitemet

Il faut d'abord penser à la prévention, surtout par l'injection de doses fractionnées de NAROPIN 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 s'assurer immédiatement du bon 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, administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse. Le thiopental à raison de 1 à 3 mg/kg par voie intraveineuse mettra rapidement fin aux convulsions. À la place, on peut utiliser 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, ajoutent à la dépression postictale et peuvent entraîner l'apnée. Les convulsions prolongées peuvent nuire à la ventilation et à l'oxygénéation du patient. Le cas échéant, l'injection d'un myorelaxant comme la succinylcholine (1 mg/kg) mettra fin aux convulsions musculaires rapidement et permettra de contrôler la ventilation et l'oxygénéation. Au besoin, on procédera à une intubation endotrachéale.

Si une dépression cardiovasculaire devient manifeste (hypotension, bradycardie), elle doit être prise en charge selon l'état du patient et les normes en soins anesthésiques. Si un arrêt circulatoire survient, on doit procéder immédiatement à la réanimation cardio-respiratoire. Il est essentiel d'assurer une oxygénéation et une ventilation optimales et de fournir une assistance circulatoire et un traitement pour l'acidose.

Si un arrêt cardiaque survient, 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. Sinon, 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 NAROPIN 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 µg/mL respectivement; des symptômes modérés touchant le SNC (soubresauts musculaires) ont été notés à ces concentrations.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|---|
| Parentérale | Solution isotonique stérile de 2 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de Chlorhydrate de ropivacaïne | Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH à 4,0 – 6,0), et eau pour injection |

Description

NAROPIN à 2 mg/mL pour perfusion (infiltration, bloc nerveux et perfusion péridurale) est présenté dans des sacs Polybag^{MD} (sacs de polypropylène pour perfusion) de 100 et de 200 mL, dans des emballages stériles individuels.

NAROPIN pour injection (infiltration, bloc nerveux et perfusion péridurale) est offert en ampoules Polyamp^{MD} de 5 mg/mL (20 mL) et de 10 mg/mL (10 et 20 mL) (ampoules de polypropylène adaptables aux seringues avec embouts de type Luer ou Luer-lock), dans des emballages stériles individuels.

7 Mises en garde et précautions

Voir [3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) .

Généralités

Pour les césariennes : on recommande d'utiliser la solution NAROPIN à 5 mg/mL à des doses allant jusqu'à 150 mg. Il ne faut pas employer la solution à 10 mg/mL dans cette indication. 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 amides aminés) 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. D'ailleurs, des rapports de pharmacovigilance ont signalé des 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 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 certains une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule. **NAROPIN ne doit pas être utilisé pour la perfusion intra-articulaire postopératoire** (voir [4 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 sérieux (voir [8 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 : NAROPIN 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 [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Emploi chez les populations à haut risque : Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état de santé général est diminué en raison d'un âge avancé, d'affaiblissement, ou d'autres facteurs compromettants, tel qu'un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une hépatopathie à un stade avancé ou un grave dysfonctionnement rénal (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Utilisation chez des patients traités avec des antiarythmiques de classe III : Les patients traités avec 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 [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Anesthésie et analgésie péridurale

L'injection subarachnoïdienne d'un anesthésique local est un risque bien connu de l'anesthésie périphérique. Deux études cliniques ont été effectuées pour vérifier l'innocuité de NAROPIN. Des doses de 15 et 2,5 mg dans un volume de 3 mL dans l'espace subarachnoïdien ont été choisies comme étant représentatives d'un volume périphérique incrémental qui pourrait être accidentellement injecté. Les doses de 15 et 22,5 mg injectées ont résulté en niveaux de blocs sensoriels aussi élevés que T5 et T4, respectivement. Le bloc sensoriel a débuté dans les dermatomes sacrés en 2-3 minutes, s'est répandu pour atteindre un niveau de T10 en 10-13 minutes et a perduré pendant environ 2 heures. Les résultats de ces deux études cliniques ont démontré que les doses de 15 et 22,5 mg (dans un volume de 3 mL) n'a pas provoqué d'événements indésirables lorsque l'anesthésie rachidienne était atteinte.

L'anesthésie ou l'analgésie périphérique peut entraîner une hypotension et une bradycardie qui devrait être prise en charge selon l'état de santé du patient et les soins d'usage courants en matière d'anesthésie.

Pendant l'administration périphérique, on recommande d'administrer initialement une dose test d'un anesthésique local à action rapide. On doit surveiller le patient pour toute toxicité du système nerveux central et cardiovasculaire, ainsi que pour des signes d'administration intrathécale accidentelle, avant de procéder. Lorsque les conditions cliniques le permettent, les doses test de solutions d'anesthésique local contenant de l'épinéphrine devraient être considérées puisque les changements circulatoires compatibles avec l'épinéphrine peuvent également agir en tant que signe avant-coureur d'une injection intravasculaire accidentelle. Si injectée dans un vaisseau sanguin, cette quantité d'épinéphrine provoquera vraisemblablement une « réponse d'épinéphrine » passagère dans les 45 secondes, consistant en augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle systolique, une pâleur périphérique, des palpitations et de la nervosité chez le patient qui 'est pas sous sédation. Le patient sous sédation peut ne présenter qu'une augmentation de 20 battements par minute du pouls pendant 15 secondes ou plus. Par conséquent, après la dose test, le rythme cardiaque devrait être sous surveillance continue. Les patients sous bêtabloquants peuvent ne pas manifester de changements du rythme cardiaque, mais la surveillance de la tension artérielle peut détecter une hausse de la tension artérielle systolique. Une dose test d'un anesthésique de type amide à action brève, comme la lidocaïne (30-40 mg) est recommandée pour détecter une administration intrathécale accidentelle. Ceci se manifestera en quelques minutes par des signes de bloc rachidien (p.ex., diminution de la sensation des fesses, parésie des jambes, ou, chez le patient sous sédation, absence de réflexe spontané). Une injection intravasculaire ou subarachnoïdienne est toujours possible même si les résultats de la dose test sont négatifs. La dose test elle-même peut provoquer une réaction toxique systémique, une réaction médullaire élevée ou des effets cardiovasculaires induits par l'épinéphrine.

Pendant l'administration périphérique, la ropivacaïne devrait être administrée en doses incrémentales de 3 à 5 mL avec suffisamment de temps entre les doses pour détecter des manifestations toxiques d'une injection intravasculaire ou subarachnoïdienne accidentelle. On doit effectuer de fréquentes aspirations de sang ou de liquide céphalorachidien (si applicable, c.-à-d. lorsqu'on utilise une technique de cathéter intermittent « continue ») avant et pendant chaque injection supplémentaire car la tubulure de plastique dans l'espace périphérique peut se

déplacer dans un vaisseau sanguin ou à travers la dura. Une aspiration négative, toutefois, n'assure pas l'absence d'une injection intravasculaire ou intrathécale.

Appareil cardiovasculaire

On a signalé de rares cas d'arrêts cardiaques à l'emploi de NAROPIN pour une anesthésie périphérique 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 [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)).

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.

Conduite et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Oreille/nez/gorge

L'injection de faibles doses d'anesthésiques locaux au niveau de la tête et du cou pour produire, entre autres, un bloc dentaire ou un bloc du ganglion stellaire, peut provoquer des effets indésirables causés par l'injection intra-artérielle accidentelle d'anesthésique local avec 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 (voir [4 Posologie et administration](#)).

Système sanguin et lymphatique

NAROPIN est possiblement porphyrinogène et ne devrait être prescrit aux patients souffrant de porphyrie aiguë que si aucun autre alternatif sécuritaire n'est disponible. On devrait faire preuve d'une prudence appropriée dans le cas de patients vulnérables.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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. Étant incapables de métaboliser normalement les anesthésiques locaux, les patients atteints d'une affection hépatique grave risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques (voir [4 Posologie et administration](#) et [7 Mises en garde et précautions, Emploi chez les populations à haut risque](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Après l'administration péridurale, un blocage sympathique important ou une propagation crânienne d'anesthésique local, surtout chez la femme enceinte, peut parfois provoquer un syndrome de Horner caractérisé par un myosis, une ptose et une anhidrose. Dans la plupart des cas, il y a résolution spontanée dès qu'on met fin au traitement, mais une surveillance étroite des patients subissant une anesthésie péridurale est recommandée pour adresser le risque potentiel de collapsus cardiorespiratoire en raison d'un bloc sympathique important.

Système nerveux

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 NAROPIN 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 NAROPIN pour ce type de chirurgie n'est pas recommandée.

Considérations périopératoires

- Il est essentiel d'effectuer l'aspiration pour du sang et du liquide cérébro-rachidien avant d'injecter tout anesthésique local, tant pour la dose originale et toutes les doses subséquentes, pour éviter l'injection intravasculaire ou subarachnoïdienne. Toutefois, une aspiration négative n'exclut pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou subarachnoïdienne.
- 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 [4 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 sérieuses conséquences.
- L'absorption se fait plus rapidement lorsque l'agent est injecté dans des tissus hautement vascularisés.
- L'administration de doses de NAROPIN 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 soubresauts musculaires, la dépression ou la somnolence peuvent être des signes précurseurs de toxicité du système nerveux central.

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne peuvent approcher le seuil de toxicité du 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.

Fonction rénale

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 [4 Posologie et administration](#)).

En temps normal, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de NAROPIN 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 [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive

Voir 7.1.1 Grossesse et 16 Toxicologie non clinique.

- Fertilité**

Il n'existe aucune donnée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 NAROPIN, 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 avec NAROPIN 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. Une diminution de la fréquence cardiaque fœtale entraînant une bradycardie fœtale a également été observée après l'administration de NAROPIN. La fréquence cardiaque fœtale doit 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.

7.1.2 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 estimée transférée au petit, en fonction du rapport des concentrations dans le lait et le plasma, est d'environ 4 % de la dose administrée à la mère. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre NAROPIN à une femme qui allait. 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.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Aucune étude n'a examiné l'innocuité et l'efficacité de NAROPIN 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 [5 Surdose](#)). NAROPIN n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

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 [4 Posologie et administration](#)). Le risque d'hypotension et de bradycardie chez les patients recevant une anesthésie péridurale avec NAROPIN augmente de façon proportionnelle avec l'âge (voir le tableau 8, sous [8 Effets indésirables](#)).

De rares cas d'arrêt cardiaque ont été signalés pendant l'utilisation de NAROPIN pour une anesthésie péridurale ou un bloc des nerfs périphériques, surtout après l'administration intravasculaire accidentelle non intentionnelle aux patients âgés. Dans certains cas, la réanimation a été difficile. S'il survenait un arrêt cardiaque, des efforts de réanimation prolongés pourraient être requis pour améliorer la probabilité d'une issue favorable.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les effets 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 sérieux, 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 péridural 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 péridural).

La toxicité générale aiguë causée par les anesthésiques locaux est en général proportionnelle à la dose et due à des concentrations plasmatiques élevées pouvant résulter d'un surdosage (voir [5 Surdose](#)), 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 manifestations indésirables aiguës proviennent des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études 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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors d'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 total = 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, on a rapporté ces effets à des fréquences similaires avec la bupivacaïne.

Tableau 4 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 | 41 | 5,5 | 43 | 8 | 16 | 7,2 |
| Complications postopératoires | 204 | 15 | 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 | 20 | 2,7 | 11 | 2 | 4 | 1,8 |
| Prurit | 123 | 9 | 10 | 1,3 | 16 | 3 | 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 |
| Hipoprotéinémie | 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 |

| 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 | % |
| 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 | | |
| Douleurs abdominales | 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 | | | | | | |
| 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 | | | | | | |
| Thrombocytopénie | 27 | 2 | | | | | | |
| Infection | 27 | 2 | | | 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 |
| 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 | | | | | | |

| 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 | % |
| 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 | | | | | | |
| Myalgie | 14 | 1 | 1 | 0,1 | | | | |
| Anomalie de la fonction hépatique | 14 | 1 | | | | | | |
| Arythmie | 14 | 1 | | | 1 | 0,2 | 1 | 0,5 |
| Trouble de la miction | 14 | 1 | | | 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 5A Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des femmes ayant reçu NAROPIN à 5 mg/mL pendant une césarienne

| Effet indésirable | Nombre total de patientes = 173* | |
|----------------------|----------------------------------|------|
| | n | % |
| Hypotension | 101 | 58,4 |
| Paresthésie | 44 | 25,4 |
| Douleurs | 29 | 16,8 |
| Nausées | 27 | 15,6 |
| Vomissements | 10 | 5,8 |
| Étourdissements | 7 | 4 |
| Anxiété | 7 | 4 |
| Douleurs abdominales | 7 | 4 |
| Prurit | 5 | 2,9 |
| Bradycardie | 5 | 2,9 |
| Douleurs dorsales | 5 | 2,9 |

| Effet indésirable | Nombre total de patientes = 173* | |
|-------------------------------|----------------------------------|-----|
| | n | % |
| 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 5B Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des fœtus ou des nouveau-nés de mères ayant reçu NAROPIN à 5 mg/mL pendant une césarienne

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

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

Tableau 5C Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des femmes ayant reçu NAROPIN 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 |
| Fièvre | 15 | 6,5 |
| Douleurs dorsales | 13 | 5,6 |
| Nausées | 9 | 3,9 |
| Douleurs | 7 | 3 |
| Vomissements | 6 | 2,6 |
| Frissons | 6 | 2,6 |
| Bradycardie | 5 | 2,2 |

| Effet indésirable | Nombre total de patientes = 231* | |
|-------------------------------|----------------------------------|-----|
| | n | % |
| 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 5D Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des fœtus ou des nouveau-nés de mères ayant reçu NAROPIN à 2 mg/mL durant le travail

| Effet indésirable | Nombre total de patientes = 231* | |
|--------------------------------------|----------------------------------|------|
| | n | % |
| Bradycardie fœtale | 66 | 28,6 |
| Détresse fœtale | 10 | 4,3 |
| Tachycardie fœtale | 7 | 3 |
| 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 |

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

Tableau 6 Manifestations indésirables fréquentes (administration péridurale)

| Effet indésirable | NAROPIN | | | | | |
|-------------------|--------------------------|--------|----------------------------|--------|---------------------------|--------|
| | 5 mg/mL n total = 256 | | 7,5 mg/mL n total = 297 | | 10 mg/mL 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) | 23 | (7,7) | 34 | (16,4) |
| Vomissements | 18 | (7) | 33 | (11,1) | 23 | (11,1) |
| Céphalées | 12 | (4,7) | 20 | (6,7) | 16 | (7,7) |
| Fièvre | 8 | (3,1) | 5 | (1,7) | 18 | (8,7) |

Tableau 7 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) | 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) | 3 | (0,8) |
| Prurit | 16 | (4) | 1 | (0,3) |

Tableau 8 Incidence d'hypotension relativement à l'âge (administration péridurale) N total : NAROPIN = 760

| Âge | NAROPIN | | | | | |
|----------|---------|--------|-----------|--------|----------|--------|
| | 5 mg/mL | | 7,5 mg/mL | | 10 mg/mL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| < 65 ans | 68 | (32,2) | 99 | (43,2) | 87 | (51,5) |
| ≥ 65 ans | 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'un effet 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 au niveau du système nerveux central sont décrits à la section [5 Surdose](#).

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 tachycardie et 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 [5 Surdose et 7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)).

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 qu'urticaire, prurit, érythème, œdème angioneurotique (y compris œdème laryngé), tachycardie, éternuements, nausées, vomissements, étourdissements, syncope, sudation excessive, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Système nerveux : La fréquence des effets 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. On a associé une neuropathie et un dysfonctionnement de la moelle épinière (p. ex. syndrome des artères spinales antérieures, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval) 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 maîtrise au niveau des sphincters, le rétablissement de ces effets pouvant être lent, incomplet ou nul. La rétention urinaire, l'incontinence d'urine et des matières fécales, la perte de sensation périnéale et de 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, on a associé une perfusion péridurale de NAROPIN avec 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 en association avec une perfusion péridurale de ropivacaïne en postopératoire est semblable à celle observée avec la bupivacaïne. La température corporelle n'est pas modifiée par les concentrations générales de ropivacaïne.

9 Interactions médicamenteuses

9.3 Interactions médicament-comportement

En plus de l'effet anesthésique direct, les anesthésiques locaux ont un effet très léger sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité apparente du système nerveux et peuvent temporairement altérer la fonction motrice et la vigilance.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable aux anesthésiques locaux de type amide

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) 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 prilocainaïne car leurs effets toxiques s'additionnent.

Antiarythmiques

On doit aussi faire preuve de prudence à l'administration concomitante de NAROPIN et d'autres agents ayant une structure moléculaire semblable comme les antiarythmiques procaïnamide, disopyramide, tocaïnide, mexilétine et flécaïnide.

Antiarythmiques de classe III : Aucune étude spécifique sur l'interaction médicamenteuse entre la ropivacaïne et les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) n'a été effectuée. La prudence est recommandée lors de l'emploi concomitant d'un agent antiarythmique de classe III et la ropivacaïne en raison des possibilités d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, ou les deux (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités](#)). Les patients traités avec des antiarythmiques de classe III devraient être sous surveillance étroite et sous observation 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 de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP 1A2)

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 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 de l'isoenzyme CYP 1A2. Ainsi, les puissants inhibiteurs du CYP 1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine administrés en concomitance avec des doses répétées de NAROPIN peuvent interagir avec ce dernier. On doit éviter l'administration prolongée chez les patients traités avec des inhibiteurs aussi puissants du CYP 1A2.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne), anesthésique local de la classe des amides aminés, est offert en solutions ne contenant que le S-(-)-énanthiomère pur.

NAROPIN 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, NAROPIN produit un bloc sensoriel (analgesie) accompagné d'un bloc moteur limité et non progressif.

10.1 Mode d'action

NAROPIN, comme les autres anesthésiques locaux, 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.

Début 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'améliore ni la durée ni l'intensité du bloc produit par la ropivacaïne. Après une perfusion périphérique de ropivacaïne, l'étendue du bloc sensoriel et l'intensité du bloc moteur, ainsi que leur régression subséquente, sont proportionnelles à la dose.

10.2 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 [5 Surdose](#)) se manifestent en général 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 manifeste du SNC se traduit 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 cliniques en pharmacologie (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, p. ex. troubles visuels ou auditifs, engourdissement péri-buccal, picotements et autres. Les deux médicaments ont entraîné des symptômes similaires. Lors d'une de ces deux études, la dose moyenne maximale \pm l'écart-type (124 \pm 38 mg) de ropivacaïne tolérée par perfusion intraveineuse était nettement plus élevée que celle de la bupivacaïne (99 \pm 30 mg), tandis que dans l'autre étude, la différence était minime (115 \pm 29 mg pour la ropivacaïne et 103 \pm 30 mg pour la bupivacaïne). Dans cette dernière étude, le nombre de sujets rapportant chaque symptôme était comparable pour les deux agents, sauf dans le cas des soubresauts musculaires, qui ont été rapportés par plus de sujets prenant la bupivacaïne par rapport à la ropivacaïne, et ce, à des doses intraveineuses comparables. Dans les deux études, la ropivacaïne a causé significativement moins de dépression de la conductivité cardiaque (élargissement moins important de l'intervalle QRS) que la bupivacaïne, tel que mesuré 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.

Animal

On a démontré que la ropivacaïne produisait une anesthésie topique, péridurale ou d'infiltration et un bloc du plexus brachial chez une variété de modèles animaux; l'anesthésie produite avait une puissance et des valeurs pharmacodynamiques semblables à celles de la bupivacaïne. Comme la bupivacaïne, la ropivacaïne est aussi capable 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 entraînait 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 i.v. ont amené un prolongement de 50 % de la durée de l'intervalle QRS contre 100 % pour la bupivacaïne. 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.

Les changements cardiovasculaires étaient semblables pour les deux agents chez des porcs anesthésiés avec du pentobarbital auxquels on avait administré les doses i.v. maximales de ropivacaïne (4 mg/kg) et de bupivacaïne (3 mg/kg).

Lors d'une étude à l'insu chez des moutons, la dose de ropivacaïne requise pour produire la cardiotoxicité (collapsus circulatoire) était constamment plus élevée que la dose de bupivacaïne (tableau 8).

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 sérieuses de toxicité générale (comme l'hypotension, l'apnée et le collapsus circulatoire).

Tableau 9 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 |

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La concentration générale des anesthésiques locaux dépend de la dose totale et 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 péridural, une absorption complète et biphasique. Les demi-vies moyennes des deux phases sont d'environ 14 minutes et 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 plus longue après un bloc péridural qu'après une injection intraveineuse. L'absorption de la ropivacaïne est proportionnelle à la dose lorsqu'on administre cet agent par voie péridurale en doses allant jusqu'à 250 mg, et par voie intraveineuse, en doses allant jusqu'à 80 mg.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume de distribution de NAROPIN est d'environ 40 L. NAROPIN est largement lié à la glycoprotéine alpha₁-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 péridurale continue en postopératoire; cette hausse est attribuée à l'augmentation postopératoire de la glycoprotéine alpha₁-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 pipécoloxylidide (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 périphérique. La concentration totale du S-PPX dans le plasma était environ la moitié de la concentration totale de ropivacaïne; cependant, les concentrations moyennes du S-PPX sous forme libre étaient environ 7 à 9 fois plus élevées que celles de la ropivacaïne sous forme libre, après une perfusion périphérique 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 périphérique 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 périphérique 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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver les solutions à des températures de 15 - 25 °C. Craint le gel. Conservez dans la boîte jusqu'à l'utilisation.

Les solutions NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) sont stériles, ne contiennent aucun agent de conservation et sont destinées à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

En raison des caractéristiques des systèmes Polyamp^{MD} et Polybag^{MD}, les contenants ne doivent pas être passés à l'autoclave.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

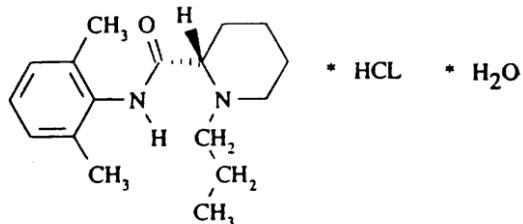
Substance médicamenteuse

Nom propre : chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté

Nom chimique : chlorhydrate de S-(-)-1-propyl-2',6'-pipécoloxylidide monohydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₇H₂₆N₂O.HCl.H₂O, 328,89

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La ropivacaïne est un énantiomère pur. Poudre cristalline blanche, dont le pK_a est de 8,1, sa solubilité dans l'eau à 25 °C est de 53,8 g/L et son rapport de distribution est de 141 (à 25 °C dans un tampon n-octanol/phosphate de pH égal à 7,4).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Administration péridurale en vue d'une intervention chirurgicale

On a étudié l'emploi de NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) pour une anesthésie péridurale en chirurgie générale lors de 25 essais cliniques menés auprès de 942 patients. NAROPIN était administré à des doses allant de 75 à 250 mg. L'intensité et la durée des blocs moteur et sensoriel étaient reliées à la dose. À des doses allant de 100 à 200 mg, le temps médian pour obtenir un bloc sensoriel au niveau T10 était de 10 minutes (entre 5 et 13), alors que la durée médiane de l'anesthésie à ce dermatome était de 4 heures (3 à 5). Pour les solutions d'un volume de 20 mL à des concentrations de 5, de 7,5 et de 10 mg/mL, la durée médiane du bloc moteur était de 3, 4 et 5 heures, respectivement.

Administration péridurale en vue d'une césarienne

Sept études sur l'anesthésie péridurale avec NAROPIN ont été menées auprès de 173 patientes devant subir une césarienne. Lors de ces études, NAROPIN à 5 mg/mL était administré à des doses totales moyennes entre 110 et 150 mg. Le début d'action médian du bloc sensoriel induit

au niveau T6 variait entre 11 et 26 minutes, alors que la durée médiane du bloc sensoriel à ce dermatome se situait entre 1,7 et 3,2 heures. La durée du bloc moteur variait entre 1,4 et 2,9 heures. L'analgésie a été jugée satisfaisante chez 73 à 100 % des patientes, alors que le relâchement musculaire a été considéré satisfaisant chez 100 % des patientes.

Bloc nerveux majeur

Douze études (n = 363) ont été menées pour vérifier l'efficacité de NAROPIN dans un seul type de bloc nerveux majeur, le bloc du plexus brachial. Lors d'études où la solution à 5 mg/mL (doses totales de 175 à 190 mg) était administrée par voie susclaviculaire, l'anesthésie aux dermatomes T1 à C5 était obtenue chez 83 à 100 % des patients. Après un début d'action dont les valeurs médianes variaient entre 10 et 25 minutes, la durée médiane de l'anesthésie à ces mêmes dermatomes était de 8 à 12 heures. Le bloc du plexus brachial était jugé satisfaisant chez 91 à 100 % des patients.

Avec la voie axillaire, les taux de réussite étaient plus bas qu'avec la voie susclaviculaire. On a obtenu une analgésie satisfaisante chez 62 à 72 % des patients qui recevaient de 175 à 275 mg de NAROPIN à 5 mg/mL par voie axillaire. La fréquence de l'anesthésie aux nerfs étudiés allait de 52 à 90 %. Le temps médian d'apparition de l'effet variait entre 10 et 45 minutes et la durée médiane de l'anesthésie se situait entre 3,7 et 8,7 heures.

Au cours d'études où NAROPIN à 7,5 mg/mL a été administré en vue de produire un bloc du plexus brachial susclaviculaire (dose totale de 225 mg), on a obtenu l'analgésie des nerfs étudiés chez 82 à 96 % des patients et l'anesthésie chez 51 à 63 % des patients. Le début d'action médian de l'analgésie était de 5 à 7 minutes et la durée médiane de 11,4 à 14,4 heures. Quant à l'anesthésie, le début d'action médian était de 15 à 19 minutes et la durée médiane de 8,5 à 11,1 heures. On a évalué le bloc du plexus brachial (c.-à-d. l'analgésie et le relâchement musculaire) comme étant satisfaisant/excellent chez 69 à 77 % des patients.

Chez les patients qui ont reçu NAROPIN à 7,5 mg/mL (dose totale de 300 mg) par voie axillaire, on a obtenu l'analgésie des nerfs étudiés chez 64 à 100 % des patients et l'anesthésie chez 65 à 81 % des patients (sauf au niveau du nerf axillaire où l'anesthésie a été réalisée chez 14 % des patients). Le début d'action médian de l'analgésie était de 5 à 20 minutes et la durée médiane de 11,4 à 13,2 heures (5 à 6 heures au niveau du nerf axillaire). Quant à l'anesthésie, le début d'action médian était de 20 à 30 minutes et la durée médiane de 8,4 à 10,8 heures (2,4 heures au niveau du nerf axillaire). Le bloc du plexus brachial a été jugé satisfaisant/ excellent chez 96 à 100 % des patients.

Administration péridurale pendant le travail et l'accouchement

Neuf études ont été menées pour examiner l'utilisation de NAROPIN 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 avec des valeurs médianes 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 NAROPIN, la dose médiane se situant entre 14 et 18 mg/h. Lors de ces études, les valeurs médianes du temps requis avant le début du soulagement de la

douleur après la dose principale étaient 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 étudié l'administration péridurale de NAROPIN à 2 mg/mL en chirurgie lombaire-thoracique pour 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 avec NAROPIN 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 temps de perfusion allant jusqu'à 21 heures, la perfusion de NAROPIN à des doses de 10 à 30 mg/h a été associée à des diminutions des scores de la douleur et du besoin de narcotique. 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 (85 à 100 % l'ont jugée bonne ou excellente) 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 examiné la perfusion péridurale de NAROPIN à 2 mg/mL (6 à 14 mL/h) pendant des périodes allant jusqu'à 72 heures de traitement de la douleur postopératoire à la suite d'une chirurgie abdominale majeure. Ces deux essais cliniques comportaient des groupes à qui l'on a administré par perfusion péridurale NAROPIN à 2 mg/mL mélangé à 1 à 4 µg/mL de fentanyl à des débits allant jusqu'à 28 mg/heure. Mélangé ou non au fentanyl, NAROPIN a produit un bon/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 NAROPIN et de fentanyl ait amélioré le soulagement de la douleur, on a noté une prolongation du temps d'hospitalisation et des effets secondaires narcotiques.

Infiltration

Six essais cliniques ont porté sur l'infiltration pré et postopératoire de NAROPIN au niveau d'une plaie pour le soulagement de la douleur postopératoire. Une autre étude a examiné l'infiltration locale de ropivacaïne pour une opération sur des nævi bénins. En tout, 308 patients faisaient partie de l'étude. Dans les études sur l'infiltration au niveau de la plaie, la ropivacaïne administrée à des doses de 100 à 200 mg a amené des scores de la douleur inférieurs et/ou une diminution du besoin d'analgésie dans la période postopératoire immédiate lors de 3 études sur 4 comprenant 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.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

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, soit tous des signes auxquels on peut s'attendre après l'administration de doses élevées d'un anesthésique local.

Tableau 10 - Toxicité après une administration unique de ropivacaïne à des souris et à des rats

| Espèce/Race | Poids corporel en 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 |
| Souris/NMRI | 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 |
| Rat/Sprague Dawley | 180-210 | 4 | 2-5 | i.v. | 9,9 |
| | 150-180 | 4 | 2-5 | i.v. | 12 |

s.c. : sous-cutanée; i.v. : intraveineuse

Études à long terme sur l'administration de plusieurs doses

Lors d'une étude de détermination de la dose chez le rat menée pendant deux semaines, on a évalué 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 ont présenté des convulsions, fatales dans 3 cas.

Lors de l'étude principale, des rats ont reçu par voie sous-cutanée 3,3 mg/kg, 9,9 mg/kg ou 26 mg/kg de ropivacaïne 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'examen chimique clinique a montré une hausse légère, mais proportionnelle à la dose, dans 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 d'identifier des changements causés par le traitement à 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 après que des convulsions ont été observées chez un des six animaux à ce niveau posologique. Dans une étude subséquente, également chez le chien, des doses quotidiennes répétées de ropivacaïne de l'ordre de 3,3, de 6,6 et de 13 mg/kg pendant 1 mois ont causé des vomissements et des tremblements chez tous les groupes traités avec ce médicament; les femelles du groupe 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 à

ce niveau posologique. On n'a remarqué aucun changement clinique sur le plan 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 touchés. De même, aucun signe d'effet neurotoxique n'a été noté chez le chien après une injection péridurale ou intrathécale unique de ropivacaïne à raison de 7,9 à 10,6 mg/kg, ou après une perfusion péridurale 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 à raison de 2,6, de 5,3 ou de 11 mg/mL de ropivacaïne pendant deux semaines. L'évaluation de la dose requise pour produire une anesthésie rachidienne n'a pas changé avec le temps, et, ici encore, on n'a noté aucun signe de neurotoxicité.

Une perfusion péridurale 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 jugées comme étant connexes à l'action pharmacologique d'un anesthésique local administré par voie péridurale. En règle générale, l'intensité de ces réactions a été réduite pendant la deuxième moitié de la période de perfusion de 4 semaines et les réactions ont disparu à l'arrêt de la perfusion. La présence de fentanyl a nécessité une administration par étapes de doses croissantes; cependant, une fois que la dose la plus élevée de ropivacaïne a été atteinte, le fentanyl n'a pas modifié la réaction au médicament.

Mutagénicité :

Lors de deux tests sur le lymphome de souris, 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. Lors de la répétition de l'épreuve, où un milieu physiologique a été utilisé, la ropivacaïne n'a montré aucune activité mutagène en l'absence d'activation, malgré qu'on ait doublé la concentration du composé étudié. Avec une activation métabolique, une activité mutagène de magnitude moindre que lors de la première étude a été remarquée à des concentrations situées entre 70 et 210 mg/mL. Aucune activité mutagène n'a été observée dans les autres systèmes *in vitro* ou *in vivo* étudiés.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La ropivacaïne n'a pas compromis la fertilité ni la capacité générale de reproduction, pendant deux générations, de rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 23 mg/kg, administrées en sous-cutané 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. Au cours des premiers jours suivant la naissance, on a observé une augmentation du décès des rats dans le groupe ayant reçu 23 mg/kg, mais ce fait a été attribué à un manque de soins maternels. Des rates gravides à qui on avait administré jusqu'à 26 mg/kg de ropivacaïne par voie sous-cutanée pendant les jours 6 à 15 de la gestation n'ont montré aucun signe de réaction indésirable sur l'organogenèse et le début du développement fœtal.

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

Renseignements destinés aux patient e s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

NAROPIN^{MD}

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable pour perfusion péridurale

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui reçoit **NAROPIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient(e)s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **NAROPIN** ou de l'état que ce médicament traite, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- L'emploi de NAROPIN est réservé uniquement au professionnel de la santé.
- Vos professionnels de la santé seront formés sur la prise en charge et les soins liés aux anesthésiques locaux, comme NAROPIN. Ils prépareront et vous administreront NAROPIN dans un milieu hospitalier muni de l'équipement appropriée pour la prise en charge adéquate des effets indésirables. Ils surveilleront votre état de santé tout au long du traitement.

À quoi sert NAROPIN :

NAROPIN est utilisé pour prévenir ou soulager la douleur dans une partie du corps, y compris avant et après une chirurgie, pendant le travail de l'accouchement, ou à la suite d'une blessure soudaine.

Comment fonctionne NAROPIN :

NAROPIN fait partie d'un groupe de médicaments appelés anesthésiques locaux. Ils empêchent temporairement les nerfs dans la région injectée de transmettre des sensations de douleur, de chaleur ou de froid. Vous pourrez tout de même ressentir des sensations comme la pression ou le toucher. Dans de nombreux cas, les nerfs des muscles dans la région seront aussi bloqués, causant une faiblesse ou une paralysie temporaire. En général, ce médicament aide à prévenir ou soulager la douleur dans une partie du corps.

Les ingrédients de NAROPIN sont :

Ingédients médicinaux : chlorhydrate de ropivacaïne

Ingédients non médicinaux : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), et eau pour injection.

NAROPIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Solution isotonique stérile présentée en sacs; 2 mg/mL
- Solution isotonique stérile présentée en ampoules; 5 mg/mL et 10 mg/mL.

N'utilisez pas NAROPIN dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la ropivacaïne, à tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne » ou à l'un des ingrédients non médicinaux. En cas de doute, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir NAROPIN, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez d'autres médicaments, y compris d'autres anesthésiques locaux ou médicaments utilisés pour traiter les battements et les rythmes cardiaques anormaux.
- si votre peau est inflammée ou si vous avez une réaction sévère à une infection (sepsie) au point d'injection pour NAROPIN ou à proximité de celui-ci.
- si vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou de la fragilité.
- si vous êtes gravement malade.
- si votre tension artérielle est basse.
- si vous avez des troubles avec votre cœur, vos vaisseaux sanguins ou votre circulation sanguine.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous avez reçu un diagnostic de porphyrie (une maladie héréditaire ou acquise impliquée dans la production du pigment sanguin rouge).
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. NAROPIN ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si votre professionnel de la santé a décidé que les avantages escomptés l'emportent sur les risques encourus pour l'enfant à naître.
- si vous allaitez ou si vous planifiez allaiter. NAROPIN peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

NAROPIN pourrait causer de graves effets secondaires, y compris :

- **Hypotension** (tension artérielle basse) ou **bradycardie** (faible rythme cardiaque) lorsque NAROPIN est administré dans l'espace entourant la moelle épinière (péridural). Le risque de présenter une hypotension et une bradycardie augmente avec l'âge.

- **Arrêt cardiaque** (le cœur cesse soudainement de battre) : Ceci est survenu rarement pendant l'administration habituelle de NAROPIN, ainsi qu'après son administration accidentelle dans un vaisseau sanguin chez des patients souffrant d'une maladie cardiaque.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour plus d'information sur ceux-ci et d'autres effets secondaires graves.

Chondrolyse irréversible (perte permanente de cartilage dans une articulation) : Si vous présentez cet effet secondaire, c'est que NAROPIN n'est pas administré correctement. Dans la plupart des cas signalés, l'articulation de l'épaule était affectée. Les symptômes comprenaient douleur articulaire, raideur et perte de mobilité, et commençaient à se manifester aussi tôt que 2 mois après l'administration. Avisez votre professionnel de la santé **sans tarder** si vous présentez ces symptômes après une chirurgie. Vous pourriez nécessiter d'autres procédures thérapeutiques ou chirurgies.

Syndrome de Horner (un rare syndrome neurologique) : Vous pourriez ressentir cet effet secondaire lorsque NAROPIN est administré dans l'espace entourant la moelle épinière (péridural). Il se dissipe généralement lorsque votre traitement par NAROPIN sera terminé. Avisez votre professionnel de la santé **sans tarder** si vous présentez une réduction de la taille de la pupille de l'œil, un affaissement de la paupière, ou une diminution de la sudation sur le côté affecté du visage.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : NAROPIN peut temporairement altérer vos réactions et votre coordination. Vous devriez attendre de savoir comment vous réagissez à votre traitement avant d'effectuer des tâches exigeant de la vigilance.

Examens et surveillance : Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé tout au long de votre traitement. Ceci peut inclure surveiller :

- comment vous réagissez à votre dose;
- votre tension artérielle, fréquence cardiaque, rythme cardiaque, et le fonctionnement de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins;
- votre fonction respiratoire et pulmonaire;
- votre vision.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient [également] interagir avec NAROPIN :

- antiarythmiques, médicaments qui traitent les problèmes de rythme cardiaque (p. ex. procaïnamide, disopyramide, flécaïnide, mexilétine, amiodarone);

- autres anesthésiques locaux utilisés pour prévenir la douleur pendant la chirurgie (p.ex., lidocaïne, bupivacaïne, mépivacaïne, prilocaine);
- sédatifs; médicaments pouvant accroître la somnolence
- antidépresseurs, médicaments utilisés pour traiter la dépression (p.ex., fluvoxamine ou imipramine)
- énoxacine (antibiotique)
- théophylline, utilisé pour traiter les maladies pulmonaires

Comment NAROPIN est-il administré :

NAROPIN vous sera administré :

- par un professionnel de la santé dans un environnement médical.
- dans l'espace entourant votre moelle épinière (péridural) ou à proximité d'un nerf ou d'un groupe de nerfs (bloc/infiltration). NAROPIN ne doit pas être administré par aucune autre voie.
- lentement et graduellement.

Votre professionnel de la santé pourrait d'abord administrer une dose test avant d'administrer NAROPIN. La dose test consistera d'un anesthésique local à action rapide. Ceci est pour s'assurer que vous réagissez bien à ce type de médicament et que l'aiguille ou le cathéter est bien positionné.

Dose habituelle :

NAROPIN sera administré par votre professionnel de la santé. Votre dose dépendra de :

- votre âge et votre poids,
- votre état de santé médicale,
- comment vous répondez au traitement,
- si vous prenez d'autres médicaments, et/ou
- le type de chirurgie.

La dose efficace la plus faible de NAROPIN sera utilisée.

Surdose :

Votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler tout signe et symptôme de surdose. Si une surdose est soupçonnée, votre professionnel de la santé agira en conséquence pour prendre en charge les effets secondaires.

Les symptômes d'une surdose de NAROPIN sont les suivants :

- étourdissements ou sensation de tête légère
- engourdissement des lèvres et autour de la bouche

- engourdissement de la langue
- troubles de l'ouïe
- picotements dans les oreilles
- troubles de la vision
- troubles de la parole
- contractions musculaires ou tremblements
- crises convulsives
- perte de conscience
- altération du rythme cardiaque
- diminution de la tension artérielle
- crise cardiaque (le cœur cesse soudainement de battre)

Si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes, avisez votre professionnel de la santé **sans tarder**.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de NAROPIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation NAROPIN :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NAROPIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de NAROPIN comprennent :

- Dorsalgie
- Mal de tête
- Démangeaisons
- Nausée ou vomissements
- Réactions au point d'injection (p.ex., ecchymose, douleur, rougeur, sensation de brûlure)
- Sensation de picotement, d'engourdissement ou de brûlure de la peau
- Se sentir étourdi ou anxieux
- Faible température corporelle
- Infection de la vessie

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

| Fréquence/effet secondaire/symptôme | Communiquez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|---|---|-------------------|--|
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Très fréquent | | | |
| Tension artérielle basse (hypotension) : sensations d'étourdissement ou de tête légère, vision brouillée, nausée, vomissement, fatigue (peut survenir lorsque vous vous relevez d'une position assise ou couchée) | | ✓ | |
| Fréquent | | | |
| Arythmies (rythmes cardiaques anormaux) : rapides (tachycardie), lents (bradycardie), ou battements cardiaques irréguliers | | ✓ | |
| Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissement ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls qui s'emballe ou palpitations cardiaques | | ✓ | |
| Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : difficulté à démarrer le flux d'urine, débit d'urine lent, ou incapacité à complètement vider la vessie lorsqu'on urine. | | ✓ | |
| Température élevée (fièvre) ou frissons | | ✓ | |
| Peu courant | | | |
| Évanouissement | | ✓ | |
| Difficulté à respirer | | ✓ | |
| Symptômes de toxicité : convulsions, crises épileptiques, | | ✓ | |

| Fréquence/effet secondaire/symptôme | Communiquez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament obtenez immédiatement de l'aide médicale |
|---|---|-------------------|--|
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| sensation d'étourdissement ou de tête légère, engourdissement des lèvres et autour de la bouche, engourdissement de la langue, troubles auditifs, troubles de la vision, problèmes d'élocution, raideur musculaire et tremblements | | | |
| Engourdissement | | ✓ | |
| Troubles des nerfs : dorsalgie, perte ou altération des fonctions motrice et sensorielle, paralysie, sensibilité réduite ou diminution de la sensibilité de la peau ou autres troubles sensoriels | | ✓ | |
| Rare | | | |
| Arrêt cardiaque (le cœur cesse soudainement de battre) : fatigue, perte de conscience, étourdissement, difficulté respiratoire, nausée, douleur thoracique ou palpitations cardiaques | | ✓ | |
| Réaction allergique : difficulté à avaler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, avoir la nausée, vomissement, urticaire, éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, démangeaisons, essoufflement, difficulté respiratoire, rougeur de la peau, rythme cardiaque rapide, éternuement, nausée, étourdissement ou sudation excessive | | ✓ | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associé à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Votre médecin ou l'hôpital conservera NAROPIN de la façon suivante :

- Le médicament devrait être conservé entre 15 et 25 °C dans son contenant d'origine et ce, jusqu'à l'utilisation.
- Il ne doit pas être congelé.

Votre professionnel de la santé ne doit pas utiliser ce médicament s'il y perçoit des particules dans l'ampoule ou le sac de perfusion, si la solution semble trouble ou décolorée, ou si le produit fuit. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur NAROPIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site web du fabricant <https://www.aspenpharma.ca>, ou en téléphonant le 1-844-330-1213.

Le présent feuillet été rédigé par :

Aspen Pharmacare Canada Inc,
201 - 2030 Bristol Circle, Oakville, ON, L6H 0H2

Date d'approbation : 2025-09-22

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.

Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.