

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrNAROPIN^{MD}

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable pour perfusion péridurale

2 mg/mL

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable

5 et 10 mg/mL

Anesthésique local

Aspen Pharmacare Canada Inc
8 - 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

Date d'approbation initiale : le 4 avril 1998

Date de révision : le 09 avril 2020

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

Numéro de contrôle de la soumission : 222913

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions (6)

06/2018

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 3.1 Considérations posologiques | 5 |
| 3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4 SURDOSAGE | 8 |
| 5 FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 10 |
| 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 10 |
| 6.1 Cas particulier | 16 |
| 6.1.1 Grossesse | 16 |
| 6.1.2 Allaitement | 17 |
| 6.1.3 Enfants | 17 |
| 6.1.4 Personnes âgées | 17 |
| 7 EFFETS INDÉSIRABLES | 18 |
| 7.1 Aperçu des réactions indésirables au médicament | 18 |
| 7.2 Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques | 18 |
| 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 27 |
| 8.1 Interactions médicament-médicament | 27 |
| 8.2 Interactions médicament-aliment | 28 |
| 8.3 Interactions médicament-plantes médicinales | 28 |
| 8.4 Interactions médicament-tests de laboratoire | 28 |
| 8.5 Interactions médicament-style de vie | 28 |
| 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 28 |
| 9.1 Mode d'action | 29 |
| 9.2 Pharmacodynamie | 29 |
| 9.3 Pharmacocinétique | 31 |
| 10 CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 32 |
| 11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 32 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 34 |
| 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 34 |
| 13 ESSAIS CLINIQUES | 34 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 14 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 37 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 40 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Adultes (> 18 ans) :

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 Enfants

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les personnes âgées doivent recevoir des doses réduites de ropivacaïne, en fonction de leur âge et de leur état physique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

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 contenant (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, 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. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considération posologiques

Généralités

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne) 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 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. Les patients en mauvais état général en raison d'un âge avancé ou d'autres facteurs de risque comme un bloc partiel ou complet de la conduction cardiaque, une maladie hépatique avancée ou une dysfonction rénale grave doivent faire l'objet d'une attention particulière, quoique l'anesthésie régionale soit souvent indiquée chez ces patients. Pour réduire le risque d'effets indésirables potentiellement sérieux, il faut tenter d'optimiser l'état du patient avant de procéder à des blocs nerveux majeurs, et il faut ajuster la dose en conséquence.

Avant 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.

Cas particuliers

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.

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : 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 importants 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) | 2 | 10-20 | 20-40 |
| Injections intermittentes (ajouts) p. ex. soulager la douleur liée au travail | 2 | 10-15 (intervalle minimum de 30 minutes) | 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 | 5 10 | 15-30 15-20 | 75-150 150-200 |
| Césarienne | 5 | 20-30 | 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires). 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 : 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. SURDOSAGE

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 EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). 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 péri-buccale, 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.

Traitement

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'oxygénation 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'oxygénation. 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 oxygénation 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 traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région afin d'obtenir les renseignements les plus récents

5. FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Conditionnement

NAROPIN à 2 mg/mL pour 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 (périneurale et péridurale) est offert en ampoules Polyamp^{MD} Duofit^{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.

6. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET D'AUTRES URGENCES

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

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

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

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

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

Pour les césariennes, on recommande 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 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 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles cardiovasculaires

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

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

Conduite de véhicules 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.

Anesthésie et analgésie péridurales

L'injection accidentelle de l'anesthésique local dans l'espace sous-arachnoïdien est un risque bien connu de l'anesthésie péridurale. Deux études cliniques ont été menées pour vérifier l'innocuité de NAROPIN injecté dans l'espace sous-arachnoïdien à un volume de 3 mL, choisi pour représenter un volume péridural supplémentaire pouvant être injecté par mégarde. L'injection de doses de 15 et de 22,5 mg a entraîné des niveaux de bloc sensoriel aussi élevés que T5 et T4, respectivement. Le bloc sensoriel débutait en 2 à 3 minutes, s'étendait des dermatomes sacrés au niveau T10 en 10 à 13 minutes, et durait environ 2 heures. Les résultats de ces deux études cliniques ont montré qu'une dose de 3 mL ne produisait pas de manifestations indésirables graves lors d'une anesthésie rachidienne.

Une anesthésie ou une analgésie péridurale peut mener à l'hypotension et à la bradycardie, qui doivent être prises en charge selon l'état du patient et les normes en soins anesthésiques.

Pendant la technique péridurale, il est recommandé d'administrer d'abord une dose-test d'un anesthésique local doté d'un début d'action rapide. Il faut surveiller les signes de toxicité des systèmes nerveux central et cardiovasculaire, ainsi que les signes d'administration intrathécale accidentelle, avant de procéder à l'anesthésie. Lorsque les conditions cliniques le permettent, la dose-test devrait contenir de l'épinéphrine, étant donné que les changements dans la circulation compatibles avec l'épinéphrine peuvent aussi servir de signe d'injection intravasculaire accidentelle. Si elle est injectée dans un vaisseau sanguin, cette quantité d'épinéphrine provoquera probablement une « réaction à l'épinéphrine » passagère en moins de 45 secondes, sous forme d'une hausse de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle systolique, d'une pâleur péribuccale, de palpitations et de nervosité si le patient n'est pas sous sédation. Chez le patient sous sédation, on notera seulement une augmentation de la fréquence du pouls de 20 battements ou plus par minute, pendant 15 secondes ou plus. On doit donc surveiller continuellement la fréquence cardiaque après l'administration de la dose-test. Les patients qui reçoivent des bêtabloquants peuvent ne pas présenter de changements dans la fréquence cardiaque, mais la surveillance de la tension artérielle permettra de déceler une augmentation de la TA systolique. Une dose-test contenant un anesthésique de type amide à action brève comme la lidocaïne (30 à 40 mg) est recommandée pour déceler une injection intrathécale non intentionnelle. Cette dernière

se manifestera en quelques minutes sous forme de signes de bloc rachidien (p. ex. sensibilité réduite au niveau des fesses, parésie des jambes ou, chez les patients sous sédation, absence de réflexe patellaire). Même si les résultats de la dose-test sont négatifs, cela n'écarte pas la possibilité d'injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. La dose-test même peut causer une réaction toxique générale, ou des effets cardiovasculaires associés à un bloc rachidien haut ou à l'injection d'épinéphrine.

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

Fonction hépatique/biliaire/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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients à risque élevé et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

Patients à risque élevé

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

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

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

Troubles neurologiques

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

Troubles oculaires

Il ne faut pas utiliser les solutions de 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

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

Si du sang est aspiré, il faut déplacer l'aiguille. Une injection intravasculaire accidentelle peut avoir de 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.

Troubles rénaux

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

En temps normal, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

6.1 Cas particuliers

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

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

6.1.2 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 allaite. En admettant que le rapport des concentrations dans le lait et dans le plasma est du même ordre chez les humains, la dose totale de ropivacaïne à laquelle le bébé est exposé par l'allaitement est de loin inférieure à la dose à laquelle il est exposé dans l'utérus juste avant l'accouchement.

6.1.3 Enfants

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 SURDOSAGE). NAROPIN n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

6.1.4 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers). 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 6, sous EFFETS INDÉSIRABLES).

7. EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 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.

7.2 Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

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 SURDOSAGE), d'une absorption rapide à partir du point d'injection, d'une diminution de la tolérance ou d'une injection intravasculaire accidentelle. La plupart du temps, les manifestations indésirables aiguës proviennent des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 1 % des adultes recevant une anesthésie régionale ou locale (chirurgie, travail, césarienne, bloc nerveux périphérique, infiltration locale et gestion de la douleur postopératoire)

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

Tableau 2 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 | % |
| 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 | 3,0 | | | | | | |
| Anomalies de l'urine | 40 | 2,9 | | | | | | |
| Douleurs thoraciques | 39 | 2,9 | 4 | 0,5 | 3 | 0,6 | 1 | 0,5 |
| Anxiété | 36 | 2,6 | 7 | 0,9 | 1 | 0,2 | 1 | 0,5 |
| Dyspnée | 35 | 2,6 | 3 | 0,4 | 1 | 0,2 | 2 | 0,9 |
| Hypotension posturale | 34 | 2,5 | | | | | | |
| Gonflement de l'abdomen | 34 | 2,5 | 1 | 0,1 | | | | |
| Œdème périphérique | 33 | 2,4 | | | 3 | 0,6 | | |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 29 | 2,1 | | | | | | |
| Réaction au point d'injection | 28 | 2,1 | | | 1 | 0,2 | | |
| Insomnie | 27 | 2,0 | | | | | | |
| Thrombocytopénie | 27 | 2,0 | | | | | | |
| Infection | 27 | 2,0 | | | 6 | 1,1 | 1 | 0,5 |
| Épanchement pleural | 26 | 1,9 | | | | | | |
| Thrombocythémie | 26 | 1,9 | | | | | | |
| Éruptions cutanées | 25 | 1,8 | 4 | 0,5 | 3 | 0,6 | | |
| Augmentation de l'AST | 25 | 1,8 | | | | | | |

Tableau 2 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 | % |
| 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 | | | | | | |
| 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 |

Tableau 2 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 | % |
| Purpura | 15 | 1,1 | 3 | 0,4 | | | 1 | 0,5 |
| Réaction au point d'application | 14 | 1,0 | | | | | | |
| Myalgie | 14 | 1,0 | 1 | 0,1 | | | | |
| Anomalie de la fonction hépatique | 14 | 1,0 | | | | | | |
| Arythmie | 14 | 1,0 | | | 1 | 0,2 | 1 | 0,5 |
| Trouble de la miction | 14 | 1,0 | | | 1 | 0,2 | 1 | 0,5 |
| Dysurie | 8 | 0,6 | 2 | 0,3 | 2 | 0,4 | 3 | 1,4 |
| Ictère néonatal | 3 | 0,2 | 9 | 1,2 | | | | |

Tableau 3A 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 | 4,0 |
| Anxiété | 7 | 4,0 |
| Douleurs abdominales | 7 | 4,0 |
| Prurit | 5 | 2,9 |
| Bradycardie | 5 | 2,9 |
| Douleurs dorsales | 5 | 2,9 |
| Dyskinésie | 4 | 2,3 |
| Céphalées | 4 | 2,3 |
| Tachycardie | 4 | 2,3 |
| Hypoesthésie | 3 | 1,7 |
| Tremblements | 2 | 1,2 |
| Anémie | 2 | 1,2 |
| Frissons | 2 | 1,2 |
| Complications postopératoires | 2 | 1,2 |
| Hémorragie postpartum | 2 | 1,2 |

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

Tableau 3B 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 3C 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 | 3,0 |
| Vomissements | 6 | 2,6 |
| Frissons | 6 | 2,6 |
| Bradycardie | 5 | 2,2 |
| Infection des voies urinaires | 4 | 1,7 |
| Dystocie | 4 | 1,7 |
| Rétention urinaire | 3 | 1,3 |
| Tachycardie | 3 | 1,3 |
| Ictère | 3 | 1,3 |

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

Tableau 3D 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 | 3,0 |
| Fièvre néonatale | 6 | 2,6 |
| Vomissements néonataux | 4 | 1,7 |
| Faible cotation au score d'Apgar | 4 | 1,7 |
| Ictère néonatal | 3 | 1,3 |
| Hypoglycémie néonatale | 3 | 1,3 |
| Complication néonatale non spécifiée | 3 | 1,3 |
| Tachypnée néonatale | 3 | 1,3 |
| Trouble respiratoire néonatal | 3 | 1,3 |

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

Tableau 4 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 | (7,0) | 23 | (7,7) | 34 | (16,4) |
| Vomissements | 18 | (7,0) | 33 | (11,1) | 23 | (11,1) |
| Céphalées | 12 | (4,7) | 20 | (6,7) | 16 | (7,7) |
| Fièvre | 8 | (3,1) | 5 | (1,7) | 18 | (8,7) |

Tableau 5 Manifestations indésirables les plus fréquentes en fonction du sexe (administration péridurale) n total : femmes = 405, hommes = 355

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

Tableau 6 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 SURDOSAGE.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent mener à des concentrations plasmatiques élevées, de même qu'à une dépression du myocarde, une diminution du débit cardiaque, un bloc cardiaque, de l'hypotension, une bradycardie, des arythmies ventriculaires, y compris 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et SURDOSAGE).

Allergies : Les réactions de type allergique sont rares et peuvent résulter d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels que urticaire, prurit, érythème, œdème angioneurotique (y compris œdème laryngé), tachycardie, étourdissements, nausées, vomissements, évanouissements, 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.

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 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 prilocaïne 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients à risque élevé). 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 déprimeurs 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.

8.2 Interactions médicament-aliment

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

8.3 Interactions médicament-plantes médicinales

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

8.4 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

8.5 Interactions médicament-mode de vie

Conduite et utilisation de machines : À part l'effet anesthésique direct, et même en l'absence de toxicité manifeste pour le SNC, les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet très léger sur la fonction mentale et la coordination, et peuvent entraver temporairement la locomotion et la vigilance. Il faut dire au patient d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines le jour où il reçoit l'anesthésie locale.

9. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

NAROPIN (chlorhydrate de ropivacaïne), anesthésique local de la classe des amides aminés, est offert en solutions ne contenant que le S-(-)-énantiomère 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 (analgésie) accompagné d'un bloc moteur limité et non progressif.

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

9.2 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 SURDOSAGE) 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 péribuccal, 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 ± 38 mg) de ropivacaïne tolérée par perfusion intraveineuse était nettement plus élevée que celle de la bupivacaïne (99 ± 30 mg), tandis que dans l'autre étude, la différence était minime (115 ± 29 mg pour la ropivacaïne et 103 ± 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 7).

La ropivacaïne et d'autres anesthésiques locaux apparentés ont causé des convulsions chez des brebis gravides à des doses plus faibles que chez des brebis non gravides, bien que la gestation n'ait pas augmenté la sensibilité des brebis à d'autres manifestations sérieuses de toxicité générale (comme l'hypotension, l'apnée et le collapsus circulatoire).

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

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

9.3 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 péri-dural, 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 péri-dural qu'après une injection intraveineuse. L'absorption de la ropivacaïne est proportionnelle à la dose lorsqu'on administre cet agent par voie péri-durale 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 α_1 -acide dans le plasma, et sa fraction libre, donc active sur le plan pharmacologique, est d'environ 6 %. On a noté une hausse dans la concentration plasmatique totale pendant une perfusion péri-durale continue en postopératoire; cette hausse est attribuée à l'augmentation postopératoire de la glycoprotéine α_1 -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 péri-durale. 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 péri-durale continue sur une période allant jusqu'à 72 heures. Chez le rat, le seuil de toxicité

du SNC attribuable aux concentrations plasmatiques du S-PPX sous forme libre est environ 12 fois plus élevé que le seuil attribuable à la ropivacaïne sous forme libre. Dans les modèles animaux, l'activité pharmacologique du S-PPX, de la 3-hydroxy-ropivacaïne et de la 4-hydroxy-ropivacaïne est moins forte que celle de la ropivacaïne.

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

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

10. CONSERVATION, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Recommandations en matière de stabilité et de conservation

Conserver les solutions à des températures de 15 – 25 °C.

11. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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.

Compatibilités médicamenteuses

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

| Concentration de NAROPIN : 1-2 mg/mL | |
|--------------------------------------|------------------|
| Additif | Concentration |
| Citrate de fentanyl | 1,0 - 10,0 µg/mL |

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

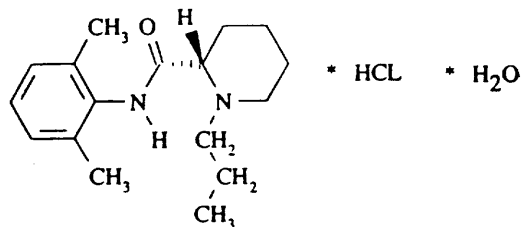
L'alcalinisation peut entraîner la formation d'un précipité puisque la ropivacaïne est très peu soluble à un pH supérieur à 6,0.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

| | |
|--|---|
| Dénomination commune : | chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté |
| Nom chimique : | chlorhydrate de S-(-)-1-propyl-2',6'-pipécoloxylidide monohydraté |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O.HCl.H ₂ O, 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). |
|-------------------------------|--|

13. ESSAIS CLINIQUES

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 sus-claviculaire, 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 sus-claviculaire. 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 sus-claviculaire (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 monofoetale 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.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 8 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 |

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 périurale ou intrathécale unique de ropivacaïne à raison de 7,9 à 10,6 mg/kg, ou après une perfusion périurale continue de ropivacaïne à 6 mg/mL pendant 5 jours. Les effets de la ropivacaïne sur la moelle épinière ont aussi été évalués chez le rat à la suite d'injections intrathécales biquotidiennes 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 périurale continue de ropivacaïne à 4 mg/mL (jusqu'à 0,34 mg/kg/h) pendant 4 semaines consécutives, en concomitance ou non avec du fentanyl, à des chiens Beagle n'a entraîné aucun signe neurologique lié au traitement, autre que la parésie et la paralysie jugées comme étant connexes à l'action pharmacologique d'un anesthésique local administré par voie périurale. 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.

Études sur la reproduction

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 ratons 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.

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.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

NAROPIN^{MD}

Chlorhydrate de ropivacaïne injectable pour perfusion péridurale et chlorhydrate de ropivacaïne injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NAROPIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NAROPIN**.

Pourquoi NAROPIN est-il utilisé?

NAROPIN est utilisé comme anesthésique et pour le soulagement de la douleur. Il peut être utilisé :

- pour anesthésier la région du corps où la chirurgie prendra place;
- pour soulager la douleur pendant l'accouchement (travail) ou après une chirurgie ou une blessure aiguë.

L'emploi de NAROPIN n'est pas destiné aux enfants de moins de 18 ans.

Comment NAROPIN agit-il?

NAROPIN empêche 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.

La durée du soulagement de la douleur dépend de la dose et de la fréquence d'administration.

Quels sont les ingrédients de NAROPIN?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de ropivacaïne

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium et eau pour injection.

NAROPIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

NAROPIN à 2 mg/mL pour injection est présenté en sac pour perfusion de 100 et 200 mL.

NAROPIN à 5 mg/mL pour injection est présenté en ampoules de 20 mL.

NAROPIN à 10 mg/mL pour injection est présenté en ampoules de 10 mL et de 20 mL.

Ne prenez pas NAROPIN si :

NAROPIN ne doit pas être administré aux patients qui :

- sont allergiques à la ropivacaïne, à tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne » ou à l'un des ingrédients non médicinaux.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NAROPIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous prenez des médicaments pour traiter l'irrégularité du rythme cardiaque (antiarythmiques, comme l'amiodarone);
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la ropivacaïne ou à tout autre médicament dont le nom se termine par « -caïne »;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins, car il faudra peut-être ajuster la dose de NAROPIN;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous avez reçu un diagnostic de porphyrie, une maladie héréditaire rare.

Autres mises en garde à connaître :

NAROPIN pourrait causer des lésions articulaires irréversibles s'il est utilisé pour prendre en charge votre douleur après une chirurgie articulaire.

- NAROPIN pourrait nuire, temporairement, à votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NAROPIN :

- médicaments qui traitent les problèmes de rythme cardiaque (p. ex. mexilétine, amiodarone);
- autres anesthésiques locaux;
- sédatifs;
- si NAROPIN est utilisé pendant une longue période :
 - fluvoxamine ou imipramine (antidépresseurs)
 - énoxacine (antibiotique)
 - théophylline, utilisé pour traiter les maladies pulmonaires

Il est possible que le risque d'effets secondaires graves augmente si vous prenez de tels médicaments en même temps que NAROPIN.

Comment prendre NAROPIN :

Dose habituelle :

NAROPIN devrait être administrés par un médecin. Il peut être administré par un professionnel en anesthésie sous la supervision d'un médecin.

Celui-ci détermine la dose à administrer en fonction de vos besoins cliniques et de votre état de santé.

Surdosage :

Vous pouvez présenter de graves effets secondaires si vous recevez trop de NAROPIN. Vous pourriez avoir besoin de traitements pour prendre en charge les effets secondaires

découlant du surdosage. Votre médecin traitant sait comment faire face à ces situations. Les premiers signes d'une surdose de NAROPIN sont habituellement les suivants :

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

Voici des effets secondaires plus graves qui pourraient se manifester à la suite d'une surdose de NAROPIN :

- troubles de la parole
- contractions musculaires
- secousses
- tremblement
- crises convulsives
- perte de conscience
- altération du rythme cardiaque
- crise cardiaque
- diminution de la tension artérielle

Afin de réduire le risque d'effets secondaires graves, votre médecin cessera de vous administrer NAROPIN dès l'apparition de ces signes.

En cas de surdose présumé, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes..

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NAROPIN?

En prenant NAROPIN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Vous devez informer votre médecin sans tarder si vous ne vous sentez pas bien pendant un traitement par NAROPIN.

Voici d'autres effets secondaires possibles :

Engourdissements en raison de l'irritation au nerf causée par l'aiguille ou l'injection. Ceux-ci ne durent habituellement pas longtemps.

Voici d'autres effets secondaires rapportés avec d'autres anesthésiques locaux qui pourraient se manifester avec NAROPIN :

Lésions aux nerfs. Rare (touchant moins de 1 personne sur 1 000), cet effet pourrait causer des problèmes permanents.

Si on administre trop de NAROPIN dans le liquide céphalo-rachidien, tout le corps pourrait devenir engourdi (anesthésié).

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Unique si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Tension artérielle basse (hypotension) : sensations d'étourdissement ou de tête légère | | X | |
| Nausée | X | | |
| FRÉQUENT | | | |
| Picotements | | X | |
| Étourdissements | | X | |
| Maux de tête | X | | |
| Battements cardiaques lents ou rapides | | | X |
| Tension artérielle élevée | | X | |
| Vomissements | X | | |
| Difficulté à uriner | | X | |
| Température élevée (fièvre) ou raideur (rigidité) | | X | |
| Douleur au dos | X | | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Anxiété | X | | |
| Diminution de la sensibilité de la peau | | X | |
| Évanouissement | | X | |
| Difficulté à respirer | | | X |
| Température corporelle basse | | X | |
| Certains symptômes peuvent se manifester si l'injection a été faite par mégarde dans un vaisseau sanguin, ou si on vous a administré trop de NAROPIN : crises convulsives, étourdissements ou sensation de tête légère, engourdissement des lèvres et autour de la bouche, engourdissement de la | | | X |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Unique si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| langue, troubles de l'ouïe, troubles de la vue, difficulté à parler, raideur musculaire et tremblements. | | | |
| Engourdissement | | | X |
| Atteintes nerveuses | | | X |
| RARE | | | |
| Crise cardiaque | | | X |
| Grave réaction allergique (anaphylaxie) : apparition soudaine d'éruption cutanée, de démangeaisons ou d'éruption boursoufflée (urticaire); enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; et essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer. | | | X |
| Battements cardiaques irréguliers | | | X |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Habituellement, votre médecin ou l'hôpital conserveront NAROPIN. Le personnel est responsable de l'entreposage, de l'utilisation et de l'élimination appropriés de NAROPIN.

On gardera NAROPIN hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NAROPIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site web du fabricant www.apsenpharma.ca, ou en téléphonant le 1-844-330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par : Aspen Pharmacare Canada Inc,
8- 1155 North Service Road West
Oakville, ON
L6M 3E3

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

Droits d'auteur 2019 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

Dernière révision : le 09 avril 2020