

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 07/12/2018

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable en ampoule**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de ropivacaïne anhydre .....	2,00 mg
Sous forme de chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté .....	2,12 mg

Pour 1 ml.

Une ampoule de 10 ml ou 20 ml de NAROPEINE 2 mg/ml, solution injectable en ampoule contient respectivement 20 mg ou 40 mg de chlorhydrate de ropivacaïne anhydre.

Excipient:

Chaque ampoule de 10 ml contient 1,48 mmol (34 mg) de sodium.

Chaque ampoule de 20 ml contient 2,96 mmol (68 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

#### **Adulte et enfant de plus de 12 ans**

- Anesthésie chirurgicale:
  - Bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors des césariennes.
  - Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).
  - Bloc périphérique (blocs plexiques et tronculaires).
- Traitement de la douleur aiguë:
  - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur post-opératoire ou de l'accouchement par voie basse).
  - Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltration).

#### **Enfant de 0 à 12 ans:**

- Traitement de la douleur aiguë per et post-opératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris:
  - Bloc péridural caudal.
  - Perfusion péridurale continue.

Le chlorhydrate de ropivacaïne existe sous trois concentrations: 2 mg/ml, 7,5 mg/ml et 10 mg/ml.

La ropivacaïne à la concentration de 2 mg/ml est adaptée au traitement de la douleur aiguë ([voir rubrique 4.2](#)).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

La ropivacaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locorégionale.

##### **Pour les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans**

###### *Posologie:*

Le tableau suivant donne à titre indicatif les posologies administrées pour les blocs les plus couramment utilisés. Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose nécessaire pour produire un bloc efficace.

L'expérience du médecin et la connaissance de l'état clinique du patient sont importants pour le choix de la dose.

**Tableau 1 - Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans**

	<b>Conc.</b> mg/ml	<b>Volume</b> ml	<b>Dose</b> mg	<b>Délai d'installation</b> minutes	<b>Durée</b> heures
<b>ANESTHESIE CHIRURGICALE</b>					
Administration péridurale lombaire	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
Chirurgie	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Césarienne	7,5	15-20	113-150 <sup>1</sup>	10-20	3-5
<b>Administration péridurale thoracique</b>					
Etablissement d'un bloc pour le traitement de la douleur post-opératoire	7,5	5-15 (fonction du niveau d'injection)	38-113	10-20	s.o. <sup>2</sup>
<b>Bloc périphérique*</b>					
Bloc du plexus brachial	7,5	30-40	225-300 <sup>3</sup>	10-25	6-10
<b>Infiltration pariétale</b> (par ex. petit nerf périphérique et infiltration)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
<b>TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE</b>					
<b>Administration péridurale lombaire</b>					
Dose initiale en bolus	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
Ré-injection (par ex. accouchement par voie basse)	2,0	10-15 (intervalle minimum 30 minutes)	20-30		
Perfusion continue					
Accouchement	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	s.o. <sup>2</sup>	s.o. <sup>2</sup>
Douleur post-opératoire	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s.o. <sup>2</sup>	s.o. <sup>2</sup>
<b>Administration péridurale thoracique</b>					
Perfusion continue (douleur post-opératoire)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	s.o. <sup>2</sup>	s.o. <sup>2</sup>
<b>Infiltration pariétale</b> (par ex. petit nerf périphérique et infiltration)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2 - 6
Les doses indiquées dans ce tableau sont les doses nécessaires à l'obtention d'un bloc satisfaisant. Elles constituent un guide d'utilisation chez l'adulte. Des variations individuelles peuvent survenir					

sur le délai d'installation et la durée. Les chiffres de la colonne "Dose" correspondent aux doses moyennes nécessaires.  
Il convient de consulter les références standards disponibles, aussi bien pour les facteurs influençant les techniques spécifiques de bloc que ceux influençant les besoins individuels propres à chaque patient.

\* Bloc périphérique: la recommandation de dose qui figure ne concerne que le bloc plexique brachial. Les autres blocs périphériques, peuvent nécessiter des doses plus faibles. Il n'y a actuellement aucune expérience permettant de donner une recommandation spécifique de dose pour les autres blocs.

<sup>1</sup>) L'augmentation des doses se fera graduellement; la dose de départ sera d'environ 100 mg (97,5 mg correspondent à 13 ml de solution; 105 mg à 14 ml) et administrée pendant 3 à 5 minutes. Si nécessaire, on pourra administrer en supplément jusqu'à 50 mg au total, répartis en deux doses.

<sup>2</sup>) s.o.: sans objet.

<sup>3</sup>) La dose pour un bloc périphérique doit être ajustée en fonction du site d'administration et de l'état du patient. Les blocs du plexus brachial intrascapulaire et supraclaviculaire peuvent être associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables sérieux indépendamment de l'anesthésique local utilisé ([voir rubrique 4.4](#)).

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

#### Mode d'administration:

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, il est conseillé de procéder à l'injection d'une dose-test de 3 à 5 ml de lidocaïne adrénalinée (épinéphrine). Une injection intravasculaire accidentelle peut être reconnue par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachi-anesthésie.

L'aspiration devra être effectuée avant et pendant l'administration de la dose principale qui devra être injectée lentement ou à doses croissantes à une vitesse de 25-50 mg/min tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

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

Dans le bloc plexique brachial, une dose unique de 300 mg a été utilisée chez un nombre limité de patients et a été bien tolérée.

Lorsque sont réalisés des blocs prolongés par perfusion péridurale continue ou par administration répétée en bolus, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire un traumatisme nerveux local devront être pris en considération. En chirurgie et lors d'analgésie post-opératoire, des doses cumulées allant jusqu'à 675 mg de ropivacaïne, administrées en 24 heures, ont été bien tolérées chez les adultes, tout comme l'ont été des perfusions péridurales continues à une vitesse allant jusqu'à 28 mg/heure pendant 72 heures. Sur un nombre limité de patients, des doses plus élevées jusqu'à 800 mg par jour ont été administrées avec relativement peu d'effets indésirables.

Dans le traitement des douleurs postopératoires, la technique suivante peut être recommandée: sauf s'il est institué en préopératoire, un bloc péridural peut être réalisé par la ropivacaïne à la concentration de 7,5 mg/ml à l'aide d'un cathéter péridural. L'analgésie est maintenue par une perfusion de ropivacaïne à la concentration de 2 mg/ml. Une vitesse de perfusion de 6 à 14 ml (12-28 mg) par heure permet une analgésie satisfaisante, avec un bloc moteur de faible intensité et stable dans la plupart des douleurs post-opératoires modérées à sévères. En bloc péridural, la durée maximale d'administration est de 3 jours.

Cependant, une surveillance étroite de l'effet analgésique devra être mise en place afin de pouvoir retirer le cathéter dès que la diminution de la douleur le permet.

Grâce à cette technique, une réduction significative des besoins en morphiniques a été observée.

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

#### **Pour les enfants âgés de 0 à 12 ans inclus:**

##### Posologie:

#### **Tableau 2 - Enfants âgés de 0 à 12 ans inclus**

<b>TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE en per et post-opératoire</b>	<b>Conc. mg/ml</b>	<b>Volume ml/kg</b>	<b>Dose mg/kg</b>
<b>Bloc péridural caudal</b>			

<b>Injection unique</b> Blocs en dessous D 12 chez les enfants ayant un poids allant jusqu'à 25 kg	2,0	1	2
<b>Perfusion péridurale continue</b> <i>Chez les enfants pesant jusqu'à 25 kg</i>			
<i>De 0 à 6 mois</i>			
<i>Dose bolus<sup>a</sup></i>	2,0	0,5 - 1	1 - 2
<i>Perfusion jusqu'à 72 heures</i>	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
<i>De 6 à 12 mois</i>			
<i>Dose bolus<sup>a</sup></i>	2,0	0,5 - 1	1 - 2
<i>Perfusion jusqu'à 72 heures</i>	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
<i>De 1 à 12 ans</i>			
<i>Dose bolus<sup>b</sup></i>	2,0	1	2
<i>Perfusion jusqu'à 72 heures</i>	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
Les doses indiquées dans ce tableau constituent un guide d'utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles peuvent survenir. Une réduction proportionnelle de la dose peut être nécessaire chez les enfants ayant un poids plus élevé que 25 kg et doit reposer sur le poids idéal. Le volume en injection unique péridurale caudale et le volume des doses bolus péridurales ne doivent pas dépasser 25 mL quelque soit le patient. Il convient de consulter les références standards disponibles aussi bien pour les facteurs dépendant de la technique comme ceux dépendant du patient.			

<sup>a</sup> Les plus faibles doses sont recommandées pour les blocs périduraux thoraciques alors que les plus fortes doses sont recommandées pour les blocs périduraux lombaires et caudaux.

<sup>b</sup> Recommandé pour les blocs périduraux lombaires. En pratique, la dose bolus doit être réduite pour l'analgésie péridurale thoracique.

#### **Méthode d'administration**

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

Une injection péridurale caudale unique de ropivacaïne 2 mg/ml produit une analgésie post-opératoire adéquate pour la majorité des patients en dessous de D 12 lorsque la dose de 2 mg/kg est administrée dans un volume de 1 ml/kg.

Le volume de l'injection péridurale caudale peut être ajusté en vue d'obtenir une répartition différente du bloc sensoriel comme recommandé dans les références. Des doses jusqu'à 3 mg/kg de ropivacaïne 3 mg/ml ont été étudiées chez des enfants de plus de 4 ans. Néanmoins, cette concentration est associée à une incidence plus élevée du bloc moteur.

Un fractionnement de la dose d'anesthésique local calculé est recommandé quelle que soit la voie d'administration.

L'usage de la ropivacaïne chez le prématuré n'a pas été documenté.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux à liaison amide.
- Contre-indications générales propres à l'anesthésie péridurale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.
- Anesthésie locorégionale intraveineuse.
- Anesthésie paracervicale obstétricale.
- Hypovolémie.

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

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

Les patients devant subir un bloc périphérique (majeur) doivent être dans des conditions optimales et une voie intraveineuse doit être mise en place avant la réalisation du bloc.

Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute injection intravasculaire ([voir rubrique 4.2](#)) et doit être correctement formé et connaître le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications, comme par exemple une injection sous-arachnoïdienne accidentelle qui peut entraîner une rachianesthésie étendue avec apnée et hypotension ([voir rubriques 4.8](#) et [4.9](#)). Des cas de convulsions ont été observés le plus souvent après bloc plexique brachial et bloc péri-dural. Ceci semble être vraisemblablement le résultat d'une injection intraveineuse accidentelle ou d'une absorption rapide à partir du site d'injection.

Des précautions devront être prises pour éviter de faire des injections dans les zones enflammées.

### **Cardiovasculaire**

Les patients traités par un médicament anti-arythmique de classe III (exemple amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un ECG peut être envisagé car les effets cardiaques peuvent être additifs.

De rares cas d'arrêts cardiaques ont été rapportés lors de l'utilisation de NAROPEINE en anesthésie « péri-durale » ou « bloc nerveux périphérique », en particulier après administration accidentelle intravasculaire chez les patients âgés ou présentant une pathologie cardiaque concomitante. Dans certains cas, la réanimation a été difficile.

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

### **Blocs au niveau de la tête et du cou**

Certaines techniques d'anesthésie locorégionale, telles que l'injection au niveau de la tête et du cou, peuvent entraîner une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé.

### **Blocs nerveux périphériques majeurs**

Les blocs périphériques majeurs peuvent impliquer une administration d'un volume important d'anesthésique local dans les zones très vascularisées, souvent proches de gros vaisseaux où existe une augmentation du risque d'injection intravasculaire et/ou une absorption systémique rapide pouvant entraîner des concentrations plasmatiques élevées.

### **Hypersensibilité**

La possibilité d'allergie croisée avec d'autres anesthésiques locaux à liaison amide doit être prise en compte.

### **Hypovolémie**

Les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie), peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères lors d'anesthésie péri-durale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

### **Patients en mauvais état général**

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

### **Insuffisants hépatiques et rénaux**

La ropivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère, et les ré-injections limitées en raison d'une élimination retardée. Chez l'insuffisant rénal, aucune adaptation posologique n'est en principe nécessaire en administration unique ou en traitement de courte durée. Une acidose et une hypoprotidémie plasmatique, souvent associées à l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

### **Porphyrie aiguë**

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

### **Chondrolyse**

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez les patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaïne. La majorité des cas de chondrolyse rapportés ont concerné l'articulation de l'épaule. La perfusion intra-articulaire continue doit être évitée avec NAROPEINE, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ayant pas été démontrées.

### **Excipient à effet notoire**

NAROPEINE contient au maximum 3,7 mg de sodium par ml: en tenir compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

#### **Administration prolongée**

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités de façon concomitante par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine ([voir rubrique 4.5](#)).

#### **Population pédiatrique**

Une attention particulière est recommandée chez le nouveau-né en raison de l'immaturation des voies métaboliques. La plus grande variabilité des concentrations plasmatiques de la ropivacaïne observée dans les essais cliniques chez les nouveaux-nés semble indiquer qu'il peut y avoir une augmentation du risque de toxicité systémique dans ce groupe d'âge, notamment lors d'une perfusion péridurale continue. Les doses recommandées chez les nouveaux-nés sont basées sur des données cliniques limitées. Lorsque la ropivacaïne est administrée dans ce groupe d'âge, une surveillance régulière de la toxicité systémique (ex: signes de toxicité du SNC, ECG, SpO2) et de neurotoxicité locale (ex: augmentation du temps de récupération) est nécessaire; cette dernière doit être poursuivie même après l'arrêt de la perfusion, l'élimination de la ropivacaïne étant plus lente chez le nouveau-né.

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

La ropivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments apparentés sur le plan de la structure aux anesthésiques locaux à liaison amide, comme par exemple certains anti-arythmiques, tels que la lidocaïne et la mexilétine car les effets systémiques toxiques sont additifs.

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

Des études d'interaction spécifique entre la ropivacaïne et les médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) n'ont pas été réalisées, mais une attention est conseillée ([voir rubrique 4.4](#)).

Le cytochrome P450 (CYP1A2) intervient dans la formation de la 3-hydroxyropivacaïne, le métabolite principal.

*In vivo*, la clairance plasmatique de la ropivacaïne a été diminuée jusqu'à 77 % lors de l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP1A2. De ce fait, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP1A2 comme la fluvoxamine et l'énoxacine lorsqu'ils sont donnés concomitamment au cours d'une administration prolongée de ropivacaïne, peuvent interagir avec la ropivacaïne.

Une administration prolongée de ropivacaïne devrait être évitée chez les patients traités parallèlement avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 ([voir rubrique 4.4](#)).

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

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

### **4.6. Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

En dehors de son administration péridurale en obstétrique, il n'y a pas de données précises sur l'utilisation de la ropivacaïne chez la femme enceinte. Les études expérimentales chez l'animal n'ont pas décelé d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement post-natal ([voir rubrique 5.3](#)).

#### **Allaitement**

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

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

Aucune donnée n'est disponible. Selon la dose administrée, les anesthésiques locaux peuvent exercer une influence mineure sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité patente pour le SNC et peuvent transitoirement altérer la motricité et la vigilance.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Généraux

Le profil des effets indésirables de la ropivacaïne est analogue à celui des autres anesthésiques locaux à liaison amide, de longue durée d'action. Les effets indésirables devront être différenciés des effets physiologiques du bloc lui-même; par exemple une baisse de la pression artérielle et une bradycardie au cours de l'anesthésie péridurale.

##### **Tableau 3 - Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés par classe-organe et par fréquence.

Les fréquences utilisées dans le tableau de la rubrique 4.8 sont définies ainsi: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections psychiatriques	Peu fréquent Fréquent	Anxiété. paresthésie, vertiges céphalées.
Affections du système nerveux central et périphérique	Peu fréquent	symptômes de toxicité sur le système nerveux central (convulsions, épilepsie de type Grand Mal, épilepsie, étourdissement, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphènes, troubles visuels, dysarthrie, contractions musculaires, tremblements)*, hypoesthésie.
Affections cardiaques	Fréquent Rare	bradycardie, tachycardie. arrêt cardiaque, arythmie.
Affections vasculaires	Très fréquent Fréquent Peu fréquent	hypotension <sup>a</sup> . hypertension. syncope.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent	nausées. vomissements <sup>b</sup> .
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent Fréquent	rétenion d'urine. élévation de température, frissons, douleur dorsale.
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	Peu fréquent Rare	hypothermie.  réactions allergiques (réactions anaphylactiques, œdème angioneurotique et urticaire).

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

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

\* Ces symptômes apparaissent généralement en raison d'injection intravasculaire accidentelle, d'un surdosage ou d'une absorption rapide ([voir rubrique 4.9](#)).

##### **Effets indésirables liés à la classe des anesthésiques locaux**

###### Complications neurologiques

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

###### Bloc rachidien total

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

### Toxicité systémique aiguë

Les réactions systémiques toxiques impliquent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. De telles réactions sont dues à une concentration sanguine élevée de l'anesthésique local qui peut être due à une injection (accidentelle) intravasculaire ou à un surdosage ou une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones très vascularisées ([voir rubrique 4.4](#)). Les réactions du système nerveux central sont similaires pour tous les anesthésiques locaux, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois qualitativement et quantitativement.

### Toxicité sur le système nerveux central

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

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

### Toxicité cardiovasculaire

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

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

Chez les enfants, les premiers signes de toxicité liés à l'administration d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils sont parfois incapables de les exprimer verbalement ([voir rubrique 4.4](#)).

### Traitement de la toxicité aiguë systémique

[Voir rubrique 4.9.](#)

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des effets toxiques immédiats (quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, il se peut que le pic de concentration plasmatique ne soit pas atteint en une à deux heures en fonction du site d'injection et de ce fait, les signes de toxicité peuvent être retardés ([voir rubrique 4.8](#)).

### Traitement

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation.

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë, l'injection de l'anesthésique local devra être arrêtée immédiatement.

Un traitement sera nécessaire en cas de convulsions. Le traitement a pour objectif de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de maintenir l'hémodynamique.

De l'oxygène doit être administré et une ventilation assistée mise en route si nécessaire. Un anticonvulsivant devra être administré par voie intraveineuse, si les convulsions ne s'arrêtent pas spontanément en 15 à 20 secondes. L'injection intraveineuse de 1-3 mg/kg de thiopental interrompra rapidement les convulsions. On peut également utiliser 0,1 mg/kg de diazépam par voie intraveineuse, bien que l'action de ce produit soit plus lente. Le suxaméthonium arrêtera rapidement les convulsions musculaires, mais le patient nécessitera une ventilation assistée et une intubation trachéale.

S'il apparaît une dépression cardiovasculaire (hypotension artérielle, bradycardie), 5 à 10 mg d'éphédrine seront injectés par voie intraveineuse et répétés si nécessaire au bout de 2 à 3 minutes. Les doses administrées aux enfants seront proportionnelles à leur âge et leur poids.

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

La propriété la plus caractéristique de la ropivacaïne est sa longue durée d'action. Le délai d'installation et la durée d'efficacité de l'anesthésie sont dépendants du site d'administration mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (par exemple, l'adrénaline (épinéphrine) ([voir rubrique 4.2](#)). Pour plus de détails concernant le délai et la durée d'action de NAROPEINE, [voir Tableau 1 dans la rubrique 4.2](#).

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

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. La ropivacaïne présente une pharmacocinétique linéaire et la  $C_{max}$  plasmatique est proportionnelle à la dose.

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

La ropivacaïne présente également une absorption biphasique à partir de l'espace péri-dural caudal chez l'enfant.

La clairance plasmatique totale moyenne de la ropivacaïne est de l'ordre de 440 ml/min, la clairance rénale est de 1 ml/min, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 47 litres et la demi-vie terminale de 1,8 heures après une administration intraveineuse. Le taux d'extraction hépatique intermédiaire de la ropivacaïne est de l'ordre de 0,4. Le produit est principalement lié à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide dans le plasma. Le pourcentage de la fraction non liée est de l'ordre de 6 %.

Pendant des perfusions péri-durales continues et perfusions interscaléniques continues, une élévation des concentrations plasmatiques totales, liée à une élévation post-opératoire de l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide a été observée.

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

Comme la ropivacaïne a un taux d'extraction hépatique intermédiaire à faible, son taux d'élimination devrait dépendre de la concentration plasmatique de la fraction non liée. L'élévation postopératoire de l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide diminue la fraction non liée en raison d'une liaison aux protéines augmentée, ce qui diminue la clairance totale et entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques totales, comme cela a été observé dans les études chez l'enfant et chez l'adulte. La clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne reste inchangée, comme illustré par les concentrations stables de la fraction non liée au cours de la perfusion postopératoire. La concentration plasmatique de la fraction non liée est responsable des effets pharmacodynamiques systémiques et de la toxicité.

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

La ropivacaïne subit une métabolisation importante, principalement par hydroxylation aromatique. Au total, 86 % de la dose sont excrétés dans les urines après administration intraveineuse dont seulement 1 % sous forme inchangée. Le métabolite principal est la 3-hydroxy-ropivacaïne dont 37 % sont excrétés dans les urines, principalement sous forme conjuguée. L'excrétion urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du métabolite N-déalkylé et du métabolite 4-hydroxy-déalkylé représente 1 à 3 % de la quantité excrétée. La 3-hydroxy-ropivacaïne conjuguée et non-conjuguée présente uniquement des concentrations décelables dans le plasma. La 3-hydroxy et la 4-hydroxy-ropivacaïne présentent une activité anesthésique locale, inférieure à celle de la ropivacaïne.

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du métabolite N-déalkylé (PPX) est corrélée de façon significative à la clairance de la créatinine. Une absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée en ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX comprend une élimination non rénale, en plus de l'excrétion rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au PPX résultant d'une faible clairance non-rénale. En raison de la réduction de la toxicité dans le SNC du PPX par rapport à la ropivacaïne, les conséquences cliniques sont considérées comme négligeables lors d'un traitement à court terme.

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

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

#### **Pharmacocinétique chez l'enfant**

La pharmacocinétique de la ropivacaïne chez l'enfant de 0 à 12 ans a été déterminée par une analyse de population poolée sur des données recueillies chez 192 enfants. Jusqu'à maturité de la fonction hépatique, la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne et du métabolite PPX, ainsi que le volume de distribution de la fraction non liée de la ropivacaïne dépendent à la fois du poids corporel et de l'âge; ensuite ces variables dépendent principalement du poids corporel. La maturation de la clairance de la fraction non liée de la ropivacaïne paraît être complète à l'âge de 3 ans, celle du PPX à l'âge d'un an, et celle du volume de distribution de la ropivacaïne non liée à l'âge de 2 ans. Le volume de distribution du PPX non lié dépend seulement du poids corporel. Comme le PPX a une demi-vie plus longue et une clairance plus faible, il peut s'accumuler au cours de la perfusion périurale.

La clairance de la ropivacaïne non liée (Cl<sub>u</sub>) pour des âges supérieurs à 6 mois atteint des valeurs dans les limites de celles de l'adulte. Les valeurs de la clairance totale de la ropivacaïne (CL) mentionnées dans le tableau 4 sont celles qui ne sont pas influencées par l'élévation postopératoire de l'alpha 1-glycoprotéine acide.

**Tableau 4 - Estimation des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir de l'analyse poolée d'une population pédiatrique**

Age	poids <sup>a</sup> Kg	Cl <sub>u</sub> <sup>b</sup> (L/h/kg)	Vu <sup>c</sup> (L/kg)	CL <sup>d</sup> (L/h/kg)	t <sub>1/2</sub> <sup>e</sup> (h)	T <sub>1/2ppx</sub> <sup>f</sup> (h)
Nouveau-né	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mois	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mois	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ans	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ans	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8

<sup>a</sup>Poids médian en fonction de l'âge selon les données OMS

<sup>b</sup>Clairance de la ropivacaïne non liée

<sup>c</sup>Volume de distribution de la ropivacaïne non liée

<sup>d</sup>Clairance de la ropivacaïne totale

<sup>e</sup>Demi-vie terminale de la ropivacaïne

<sup>f</sup>Demi-vie terminale de PPX

La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (C<sub>u,max</sub>) non liée après un bloc caudal unique a tendance à être plus élevée chez les nouveau-nés et le temps pour atteindre la C<sub>u,max</sub> (t<sub>max</sub>) diminue avec l'âge (voir tableau 5). La moyenne simulée de la concentration plasmatique maximale (C<sub>u,max</sub>) non liée à la fin des 72 heures de la perfusion périurale continue aux doses recommandées montre aussi des taux plus élevés chez les nouveau-nés en comparaison aux nourrissons et aux enfants ([voir rubrique 4.4](#)).

**Tableau 5 Moyenne simulée et limites observées de la concentration plasmatique maximale (Cu<sub>max</sub>) non liée**

Age	Dose (mg/kg)	Cu <sub>max</sub> <sup>a</sup> (mg/L)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	Cu <sub>max</sub> <sup>c</sup> (mg/L)
0-1 mois	2,00	0,0582	2,00	0,05 - 0,08 (n=5)
1-6 mois	2,00	0,0375	1,50	0,02 - 0,09 (n=18)
6-12 mois	2,00	0,0283	1,00	0,01 - 0,05 (n=9)
1-10 ans	2,00	0,0221	0,50	0,01 - 0,05 (n=60)

<sup>a</sup>Concentration plasmatique maximale non liée

<sup>b</sup>Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale non liée

<sup>c</sup>Concentration plasmatique maximale non liée observée et « dose-normalisée »

A 6 mois, valeur-seuil pour l'adaptation de la dose recommandée lors de la perfusion péridurale continue, la clairance de ropivacaïne non liée atteint 34 %, et celle du PPX non lié 71 % de leurs valeurs à maturité. L'exposition systémique est plus élevée chez le nouveau-né, et est aussi un peu plus élevée chez le nourrisson entre 1 et 6 mois, par comparaison à l'enfant plus âgé, ce qui est dû à l'immaturité de la fonction hépatique. Cependant, ceci est partiellement compensé par une dose recommandée 50 % plus faible pour la perfusion continue chez l'enfant de moins de 6 mois.

Des simulations de la somme des concentrations plasmatiques des fractions non liées de ropivacaïne et PPX, basées sur les paramètres cinétiques et leur variance obtenus dans l'analyse de population, montrent que pour un bloc caudal unique, la dose recommandée doit être multipliée par un facteur 2,7 dans le groupe le plus jeune, et un facteur 7,4 dans le groupe d'âge entre 1 et 10 ans pour que la limite supérieure prédite de l'intervalle de confiance à 90 % atteigne le seuil de toxicité. Les facteurs de multiplication correspondants pour la perfusion péridurale sont respectivement 1,8 et 3,8.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

D'après des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, d'études de toxicité à dose unique et doses répétées, de toxicité de reproduction, de potentiel mutagénique et de tolérance et de toxicité locale, aucun risque pour l'espèce humaine n'a été identifié autre que ceux attendus sur la base des données pharmacologiques de l'utilisation de doses élevées de ropivacaïne (par exemple troubles du système nerveux incluant convulsions et cardiotoxicité).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

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

### 6.2. Incompatibilités

Une précipitation peut survenir dans les solutions alcalines en raison de la faible solubilité de la ropivacaïne à pH > 6,0.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture: d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps de stockage et les conditions avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, entre 2 et 8°C.

Pour les mélanges, [voir rubrique 6.6.](#)

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas congeler.

Pour la conservation après ouverture, [voir rubrique 6.3.](#)

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 5.  
10 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 5.  
10 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 10.  
10 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 10.  
20 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 5.  
20 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 5.  
20 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 10.  
20 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 10.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les solutions ne contiennent pas de conservateurs et sont destinées à l'usage unique.  
Les ampoules (Polypropylène) sont conçues pour s'adapter à la fois sur des seringues Luer Lock ou Luer Fit.  
Tout produit non utilisé doit être jeté.  
Les ampoules (Polypropylène) ne doivent pas être re-stérilisées à l'autoclave.  
Le conditionnement sous barquette stérile doit être utilisé quand la stérilité extérieure de l'ampoule est nécessaire.  
Le médicament devra être inspecté visuellement avant utilisation. La solution ne devra être utilisée que si elle est limpide et pratiquement exempte de particules visibles et si son conditionnement est intact.

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

**ASPEN PHARMA TRADING LIMITED**  
3016 LAKE DRIVE  
CITYWEST BUSINESS CAMPUS  
DUBLIN 24  
IRLANDE

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

- 559 916-0 ou 34009 559 916 0 1: 10 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 5.
- 559 917-7 ou 34009 559 917 7 9: 10 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 5.
- 559 918-3 ou 34009 559 918 3 0: 10 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 10.
- 559 920-8 ou 34009 559 920 8 0: 10 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 10.
- 559 921-4 ou 34009 559 921 4 1: 20 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 5.
- 559 922-0 ou 34009 559 922 0 2: 20 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 5.
- 559 923-7 ou 34009 559 923 7 0: 20 ml en ampoule (Polypropylène). Boîte de 10.
- 559 924-3 ou 34009 559 924 3 1: 20 ml en ampoule (Polypropylène) sous barquette stérile. Boîte de 10.

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

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

Réservé à l'usage hospitalier.