

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NAROPIN 2 mg/ml, solution injectable/pour perfusion

NAROPIN 7,5 mg/ml, solution injectable

NAROPIN 10 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Naropin 2 mg/ml:

1 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à 2 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

1 ampoule de 10 ml ou de 20 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à respectivement 20 mg et 40 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

1 poche de 100 ml ou de 200 ml de solution pour perfusion contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à respectivement 200 mg et 400 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Naropin 7,5 mg/ml:

1 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à 7,5 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

1 ampoule de 10 ml ou de 20 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à respectivement 75 mg et 150 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Naropin 10 mg/ml:

1 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à 10 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

1 ampoule de 10 ml ou de 20 ml de solution injectable contient du chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté, correspondant à respectivement 100 mg et 200 mg de chlorhydrate de ropivacaïne.

Excipients à effet notoire:

2 mg/ml:

Chaque ampoule de 10 ml contient 1,48 mmol (33.87 mg) de sodium.

Chaque ampoule de 20 ml contient 2,96 mmol (67.74 mg) de sodium.

Chaque poche de 100 ml contient 14,8 mmol (338.7 mg) de sodium.

Chaque poche de 200 ml contient 29,6 mmol (677.4 mg) de sodium.

7,5 mg/ml:

Chaque ampoule de 10 ml contient 1,3 mmol (29,54 mg) de sodium.

Chaque ampoule de 20 ml contient 2,6 mmol (59,08 mg) de sodium.

10 mg/ml:

Chaque ampoule de 10 ml contient 1,2 mmol (27.96 mg) de sodium.

Chaque ampoule de 20 ml contient 2,4 mmol (55.92 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution pour perfusion.

Solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NAROPIN 7,5 mg/ml est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour l'anesthésie chirurgicale :

- bloc péridural pour chirurgie, y compris l'opération césarienne
- blocs nerveux majeurs
- blocs nerveux périphériques (field blocks)

NAROPIN 10 mg/ml est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour l'anesthésie chirurgicale :

- bloc péridural pour chirurgie.

NAROPIN 2 mg/ml est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë

Chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour :

- en perfusion péridurale continue ou en administration intermittente en bolus lors de douleurs post-opératoires ou lors du travail de l'accouchement
- blocs nerveux périphériques (field blocks)
- bloc nerveux périphérique continu en perfusion continue ou en injections intermittentes en bolus (p.ex. traitement des douleurs post-opératoires)

Chez les nourrissons à partir de 1 an et les enfants jusqu'à 12 ans inclus (péri- et post-opératoire):

- bloc nerveux périphérique continu et unique

Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants jusqu'à 12 ans inclus pour (péri- et post-opératoire) :

- bloc caudal péridural
- perfusion péridurale continue

4.2 Posologie et mode d'administration

NAROPIN ne peut être utilisé que par ou sous la surveillance de cliniciens ayant l'expérience de l'anesthésie régionale.

Posologie

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

Le tableau ci-après donne une directive concernant la posologie pour les blocs les plus couramment utilisés. La plus petite dose nécessaire pour produire un bloc effectif doit être utilisée.

La dose à administrer se décide en fonction de l'expérience du clinicien et de sa connaissance de l'état physique du patient.

Tableau 1 Adultes et adolescents de plus de 12 ans

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)	Dose (mg)	Délai d'apparition (min.)	Durée (h)
ANESTHESIE CHIRURGICALE					
Administration péridurale lombaire					
Chirurgie	7,5	15-25	113-188	10-20	3-5
	10,0	15-20	150-200	10-20	4-6
Césarienne	7,5	15-20	113-150 ¹⁾	10-20	3-5
Administration péridurale thoracique					
Installation d'un bloc pour douleur post-opératoire	7,5	5-15 (en fonction du niveau de l'injection)	38-113	10-20	Sans objet
Bloc nerveux majeur *					
Bloc du plexus brachial	7,5	30-40	225-300 ²⁾	10-25	6-10
Bloc nerveux périphérique (field block)					
(blocs nerveux mineurs et infiltrations)	7,5	1-30	7,5-225	1-15	2-6
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE					
Administration péridurale lombaire					
Bolus injections	2,0	10-20	20-40	10-15	0,5-1,5
intermittentes (top up) p. ex: travail de l'accouchement	2,0	10-15 (intervalle minimum 30min.)	20-30		
Perfusion continue: p.ex. travail de l'accouchement	2,0	6-10 ml/h	12-20 mg/h	Sans objet	Sans objet
douleurs post-opératoires	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	Sans objet	Sans objet
Administration péridurale thoracique					
Perfusion continue (douleurs post-opératoires)	2,0	6-14 ml/h	12-28 mg/h	Sans objet	Sans objet
Bloc nerveux périphérique (field block)					
(p.ex.: blocs nerveux mineurs et infiltrations)	2,0	1-100	2,0-200	1-5	2-6
Bloc nerveux périphérique (bloc fémoral et interscalène)	2,0	5-10 ml/h	10-20 mg/h	Sans objet	Sans objet
Perfusion continue ou en injections intermittentes (p.ex. douleurs post- opératoires)					

Les doses figurant dans le tableau sont celles qui sont considérées comme nécessaires pour obtenir un bloc réussi et doivent être considérées comme des directives pour l'utilisation chez les adultes. Il existe des variations individuelles dans le délai d'apparition et dans la durée de l'anesthésie. Les chiffres cités dans la colonne "Dose" reflètent les doses moyennes attendues. Consultez la littérature standard pour les problèmes relatifs aux techniques spécifiques de bloc et les besoins individuels des patients.

* En ce qui concerne le bloc nerveux majeur, une recommandation de dose ne peut être donnée que pour le bloc du plexus brachial. Pour obtenir d'autres blocs nerveux majeurs, des doses inférieures peuvent être nécessaires. Cependant, il n'existe actuellement aucune expérience de recommandation des posologies spécifiques pour d'autres blocs.

- 1) Un dosage progressif doit être appliqué, la dose de départ est d'environ 100 mg environ (97,5 mg = 13 ml; 105 mg = 14 ml) à administrer en 3-5 min. 2 doses supplémentaires (50 mg en tout) peuvent être administrées si nécessaire.
- 2) Pour un bloc nerveux majeur la dose doit être ajustée en fonction du point d'administration et de l'état du patient. Un bloc interscalène et supraclaviculaire du plexus brachial peuvent s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des effets indésirables sévères et ce, quel que soit l'anesthésique local utilisé (voir rubrique 4.4).

En général, une anesthésie chirurgicale (par exemple administration péridurale) nécessite des doses et des concentrations plus élevées. NAROPIN 10 mg/ml est indiqué pour l'anesthésie péridurale lorsqu'un bloc moteur complet est indispensable pour l'intervention. Pour une analgésie (par exemple, administration péridurale pour le traitement d'une douleur aiguë), des doses et des concentrations plus faibles sont recommandées.

Mode d'administration

Afin d'éviter une injection intravasculaire, il est recommandé de pratiquer une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection. En cas d'injection de fortes doses, une dose test de 3-5 ml de lidocaïne avec adrénaline (épinéphrine) est recommandée. Une injection intravasculaire inattendue peut être reconnue par une augmentation temporaire du rythme cardiaque; et une injection intrathécale accidentelle par des signes de bloc spinal.

L'aspiration doit être effectuée avant et pendant l'administration de la dose principale qui devra être injectée lentement ou à doses incrémentielles, à une vitesse de 25-50 mg/min. sous surveillance étroite des fonctions vitales du patient et maintien du contact verbal. Si des symptômes d'intoxication surviennent, l'injection doit être arrêtée immédiatement.

Pour obtenir un bloc péridural chirurgical, des doses uniques allant jusqu'à 250 mg de ropivacaïne ont été utilisées et bien tolérées.

En cas de bloc du plexus brachial, une dose unique de 300 mg a été utilisée chez un nombre limité de patients et a été bien tolérée.

Quand on veut obtenir des blocs prolongés, soit par perfusion continue, soit par injections répétées en bolus, il faut tenir compte du risque d'atteindre des taux plasmatiques toxiques ou de provoquer une lésion locale du tissu nerveux. Des doses cumulatives allant jusqu'à 675 mg de ropivacaïne par 24h pour l'analgésie chirurgicale et post-opératoire ont été bien tolérées chez les adultes. Il en est de même pour des perfusions péridurales continues post-opératoires administrées à raison de 28 mg/h pendant 72h. Chez un nombre limité de patients, des doses supérieures allant jusqu'à 800 mg/jour ont été administrées avec des effets indésirables relativement faibles.

Dans le traitement des douleurs postopératoires, la technique suivante peut être recommandée : à moins qu'il n'ait été induit avant l'opération, un bloc péridural avec NAROPIN 7,5 mg/ml est induit à l'aide d'un cathéter péridural. L'analgésie sera maintenue avec une perfusion de NAROPIN 2 mg/ml. Des vitesses de perfusion de 6-14 ml (12-28 mg) par heure provoquent le plus souvent une analgésie adéquate avec seulement un bloc moteur léger et non progressif lorsque les douleurs post-opératoires sont modérées à sévères. Le bloc péridural dure 3 jours maximum. Il faudra cependant surveiller étroitement l'effet analgésique afin de pouvoir enlever le cathéter dès que le degré de la douleur le permet. Cette technique a permis de réduire sensiblement le recours aux opiacés.

Dans des études cliniques, une perfusion péridurale de NAROPIN 2 mg/ml seul ou mélangé à 1-4 microgrammes/ml de fentanyl a été administrée pour le traitement de la douleur post-opératoire pendant un maximum de 72 heures. La combinaison de NAROPIN et de fentanyl a amélioré le soulagement de la douleur mais a induit des effets indésirables de type opiacé. La combinaison de NAROPIN et de fentanyl n'a été étudiée que pour NAROPIN 2 mg/ml.

Lorsqu'on induit des blocs nerveux périphériques prolongés, soit par perfusion continue, soit par injections répétées, il faut tenir compte du risque d'atteindre des concentrations plasmatiques toxiques ou de provoquer une lésion nerveuse locale. Dans des études cliniques un bloc nerveux fémoral a été établi avec 300 mg de NAROPIN 7,5 mg/ml et un bloc interscalène avec 225 mg de NAROPIN 7,5 mg/ml respectivement, avant l'intervention chirurgicale. L'analgésie a été maintenue avec NAROPIN 2 mg/ml. Des vitesses de perfusion ou des injections intermittentes de 10-20 mg par heure pendant 48 heures ont induit une analgésie suffisante et ont été bien tolérées.

Pour les césariennes, des concentrations supérieures à 7,5 mg/ml de NAROPIN n'ont pas été documentées.

Population pédiatrique

Tableau 2 Bloc péri-dural: patients pédiatriques de 0 (nouveau-nés à terme) à 12 ans inclus

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE (péri- et post-opératoire)			
Bloc péri-dural caudal simple			
Blocs en dessous de T12, chez des enfants pesant jusqu'à 25 kg	2,0	1	2
Perfusion péri-durale continue			
Chez des enfants pesant jusqu'à 25 kg			
De 0 à 6 mois			
• Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
• Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,1 ml/kg/h	0,2 mg/kg/h
De 6 à 12 mois			
• Bolus ^a	2,0	0,5-1	1-2
• Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h
De 1 à 12 ans			
• Bolus ^b	2,0	1	2
• Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,2 ml/kg/h	0,4 mg/kg/h

La dose reprise au tableau doit être considérée comme une directive pour l'utilisation chez les enfants. Il existe des variations individuelles. Chez les enfants de poids élevé, il est souvent nécessaire de réduire progressivement la dose, en se basant sur le poids corporel idéal. Le volume des doses pour un bloc péri-dural caudal simple et le volume des doses pour un bolus péri-dural ne peuvent jamais dépasser 25 ml, quel que soit le patient. Consultez la littérature standard pour les problèmes relatifs aux techniques spécifiques du bloc et aux besoins individuels des patients.

^a Les doses à la limite inférieure de la fourchette posologique sont recommandées pour des blocs péri-duraux thoraciques tandis que les doses à la limite supérieures de la fourchette posologique sont recommandées pour des blocs péri-duraux lombaires ou caudaux.

^b Recommandé pour des blocs péri-duraux lombaires. Il est conseillé de diminuer la dose du bolus pour une analgésie péri-durale thoracique.

L'utilisation de ropivacaïne 7,5 et 10 mg/ml peut être associée à des événements toxiques au niveau systémique et central chez les enfants. Des dosages plus faibles (2 mg/ml et 5 mg/ml) sont plus appropriés pour l'administration dans cette population.

L'utilisation de la ropivacaïne chez le prématuré n'a pas été documentée.

Tableau 3 Blocs nerveux périphériques : nourrissons et enfants âgés de 1 à 12 ans

	Concentration (mg/ml)	Volume (ml/kg)	Dose (mg/kg)
TRAITEMENT DE LA DOULEUR AIGUE (péri- et post-opératoire)			
Injectons uniques pour bloc nerveux périphérique			
par ex. bloc nerveux ilio-inguinal, bloc plexus brachial, compartiment du bloc fascia iliaca	2,0	0,5-0,75	1,0-1,5
blocs multiples	2,0	0,5-1,5	1,0-3,0
Perfusion continue pour bloc nerveux périphérique chez les enfants de 1 à 12 ans			
Perfusion jusqu'à 72 heures	2,0	0,1-0,3 ml/kg/h	0,2-0,6 mg/kg/h

Les doses reprises dans le tableau doivent être considérées comme une directive pour l'utilisation chez les enfants. Des variations individuelles sont possibles. Chez les enfants de poids élevé, il est souvent nécessaire de réduire progressivement la dose, en se basant sur le poids corporel idéal. Consultez la littérature standard pour tout problème relatif aux techniques spécifiques du bloc et aux besoins individuels des patients.

Des injections uniques pour bloc nerveux périphérique (par ex. bloc nerveux ilio-inguinal, bloc plexus brachial, compartiment du bloc fascia iliaca) ne doivent pas excéder 2,5-3,0 mg/kg.

Les doses pour un bloc périphérique chez les nourrissons et les enfants fournissent une orientation pour l'utilisation chez les enfants sans maladie grave. Des doses plus conservatrices et une surveillance étroite sont recommandées pour les enfants atteints de maladies graves.

Mode d'administration

Afin d'éviter une injection intravasculaire, il est recommandé de pratiquer une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection. Les fonctions vitales du patient doivent être suivies de près pendant l'injection. Si des symptômes de toxicité surviennent, l'injection doit être arrêtée immédiatement.

Une seule injection péridurale caudale de 2 mg/ml de ropivacaïne assure une analgésie postopératoire adéquate en dessous de T12 chez la plupart des patients lorsqu'on utilise une dose de 2 mg/kg dans un volume de 1 ml/kg. Le volume de l'injection péridurale caudale doit être adapté pour obtenir une distribution différente du bloc sensoriel, comme le recommande la littérature standard.

Chez les enfants de plus de 4 ans, on a étudié des doses de 3 mg/kg pour une concentration de 3 mg/ml de ropivacaïne. Cette concentration est cependant associée à une fréquence plus élevée de bloc moteur.

Il est recommandé de fractionner la dose calculée d'anesthésique local, quelle que soit la voie d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la ropivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux de type amide.

Les contre-indications générales relatives à l'anesthésie péridurale, quel que soit l'anesthésique local utilisé, doivent être prises en compte.

Anesthésie régionale intraveineuse.

Anesthésie paracervicale en obstétrique.

Hypovolémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une anesthésie régionale doit toujours se réaliser dans un milieu suffisamment équipé avec du personnel compétent. Le matériel et les médicaments nécessaires pour une surveillance et une réanimation en urgence doivent être immédiatement disponibles.

Les patients qui subissent un bloc majeur doivent être en condition optimale et ont une ligne I.V. insérée avant que la procédure du bloc ne débute.

Le clinicien responsable devra prendre les mesures nécessaires pour éviter une injection intravasculaire (voir rubrique 4.2), et devra être suffisamment expérimenté et connaîtra le diagnostic et le traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et d'autres complications (voir rubriques 4.8 et 4.9) telles qu'une injection subarachnoïdienne accidentelle susceptible de produire un bloc spinal important avec apnée et hypotension. Des convulsions apparaissent le plus souvent après un bloc du plexus brachial et un bloc péri-dural. Elles résultent probablement d'une injection intravasculaire accidentelle ou d'une absorption rapide à partir du site d'injection.

La prudence est requise pour éviter des injections dans les zones enflammées.

Cardiovasculaire

Une anesthésie péri-durale ou intrathécale peut induire une hypotension et une bradycardie. L'hypotension doit être traitée rapidement avec un vasopresseur par voie intraveineuse et une correction adéquate de la volémie.

Les patients traités par des médicaments anti-arythmiques de classe III (par exemple l'amiodarone) doivent être étroitement surveillés et un monitoring ECG devra être envisagé car les effets cardiaques peuvent s'additionner.

De rares cas d'arrêt cardiaque ont été rapportés au cours de l'utilisation de NAROPIN en anesthésie péri-durale ou pour un bloc nerveux périphérique, surtout après injection intravasculaire accidentelle involontaire à des patients âgés ou à des patients souffrant d'une maladie cardiaque concomitante. Dans certains cas, la réanimation fut difficile. En cas d'arrêt cardiaque, des tentatives répétées de réanimation peuvent s'avérer nécessaires pour augmenter les chances d'évolution favorable.

Bloc au niveau de la tête et du cou

Certaines procédures d'anesthésie locale telles que des injections au niveau de la tête et du cou peuvent s'accompagner d'une plus grande fréquence d'effets indésirables sévères et cela, quel que soit l'anesthésique local employé.

Blocs nerveux périphériques majeurs

Des blocs nerveux périphériques majeurs peuvent impliquer l'administration d'un grand volume d'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, souvent proches des grands vaisseaux sanguins où le risque d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide est accru, ce qui peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées.

Hypersensibilité

Il faut tenir compte du risque d'hypersensibilité croisée avec d'autres anesthésiques locaux de type amide.

Hypovolémie

Les patients présentant une hypovolémie (quelle qu'en soit la cause) peuvent développer une hypotension soudaine et sévère pendant une anesthésie péri-durale, indépendamment du type d'anesthésique local utilisé.

Patients qui sont dans un état clinique défavorable

Les patients qui sont dans un état clinique défavorable (patients âgés, facteurs de complication tels que blocage complet ou partiel de la conduction cardiaque, maladie hépatique avancée, dysfonctionnement rénal sévère) requièrent des soins spéciaux bien qu'une anesthésie régionale soit souvent indiquée chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale

Etant donné que la ropivacaïne est métabolisée au niveau du foie, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Il sera parfois nécessaire de réduire la répétition des doses en raison du retard dans l'élimination. Il n'y a normalement pas de raison d'ajuster les doses chez des patients atteints d'insuffisance rénale, recevant une seule dose ou traités pendant une courte période. Une acidose et une diminution du taux de protéines plasmatiques, que l'on observe fréquemment en cas d'insuffisance rénale chronique, peuvent augmenter le risque de toxicité systémique.

Porphyrisme aiguë

NAROPIN, solution injectable et pour perfusion peut éventuellement provoquer des crises de porphyrie et ne sera prescrit à des patients atteints de porphyrie aiguë que si aucune autre option plus sûre n'est disponible. Des mesures de précautions appropriées doivent être prises chez les patients vulnérables conformément aux manuels standards et/ou en consultation avec des experts de cette maladie.

Chondrolyse

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez des 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 n'est pas une indication approuvée pour NAROPIN. La perfusion intra-articulaire continue avec NAROPIN doit être évitée, étant donné que l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies.

Excipients dont l'effet /l'activité est connu

NAROPIN 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion

Ce médicament contient 33,87 mg de sodium par ampoule de solution de 10 ml, ce qui équivaut à 1,69% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 67,74 mg de sodium par ampoule de solution de 20 ml, ce qui équivaut à 3,39% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 338,7 mg de sodium par poche de solution de 100 ml, ce qui équivaut à 16,93% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 677,40 mg de sodium par poche de solution de 200 ml, ce qui équivaut à 33,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. La dose quotidienne maximale de ce médicament est équivalente à 66,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS.

NAROPIN 2 mg/ml solution pour perfusion est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. Ceci est à prendre en compte en particulier chez les patients suivant un régime à faible teneur en sel.

NAROPIN 7,5 mg/ml solution injectable

Ce médicament contient 29,54 mg de sodium par ampoule de solution de 10 ml, ce qui équivaut à 1,48% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 59,08 mg de sodium par ampoule de solution de 20 ml, ce qui équivaut à 2,95% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

NAROPIN 10 mg/ml solution injectable

Ce médicament contient 27,96 mg de sodium par ampoule de solution de 10 ml, ce qui équivaut à 1,40% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 55,92 mg de sodium par ampoule de solution de 20 ml, ce qui équivaut à 2,80% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Administration prolongée

Il faut éviter une administration prolongée de ropivacaïne chez des patients qui prennent simultanément des inhibiteurs puissants de la CYP1A2 (tels que la fluvoxamine et l'énoxacine) (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Vu l'immaturité des voies métaboliques, les nouveau-nés peuvent requérir une attention particulière. Les variations plus importantes des taux plasmatiques de ropivacaïne observées lors des études cliniques chez le nouveau-né indiqueraient une augmentation du risque de toxicité systémique dans cette tranche d'âge, surtout au cours d'une perfusion péridurale continue. Les doses recommandées chez le nouveau-né s'appuient sur des données cliniques limitées. En cas d'administration de ropivacaïne dans cette tranche d'âge, un suivi régulier de la toxicité systémique (par exemple: signes de toxicité au niveau du SNC, ECG, SpO₂) et de la neurotoxicité locale (par exemple: prolongation de la récupération) est nécessaire. Ce suivi doit être maintenu après l'arrêt de la perfusion en raison de la lenteur de l'élimination chez le nouveau-né.

- La sécurité d'emploi et l'efficacité de la ropivacaïne 7,5 mg/ml et 10 mg/ml chez les enfants jusqu'à 12 ans inclus n'ont pas été établies.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité de la ropivacaïne 2 mg/ml pour les blocs nerveux périphériques (field blocks) chez les enfants jusqu'à 12 ans inclus n'ont pas été établies.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité de la ropivacaïne 2 mg/ml pour les blocs nerveux périphériques n'ont pas été établies chez les nourrissons en-dessous de 1 an.

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

NAROPIN sera utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux de type amide, p. ex. certains anti-arythmiques tels que la lidocaïne et la mexilétine, étant donné que les effets toxiques systémiques peuvent s'additionner. L'usage simultané de NAROPIN et d'anesthésiques généraux ou d'opiacés peut potentialiser les effets (indésirables) des uns et des autres. Aucune étude d'interaction spécifique entre la ropivacaïne et les médicaments anti-arythmiques de classe III (p.ex. l'amiodarone) n'a été effectuée ; la prudence est toutefois recommandée (voir aussi rubrique 4.4).

Le cytochrome P450 (CYP) 1A2 joue un rôle dans la formation du 3-hydroxy ropivacaïne, métabolite majeur. *In vivo*, la clairance plasmatique de la ropivacaïne diminue jusqu'à 77 % au cours d'une co-administration de fluvoxamine, un inhibiteur sélectif et puissant du système CYP 1A2. Par conséquent, des inhibiteurs puissants du CYP 1A2 tels que la fluvoxamine et l'énoxacine administrés conjointement pendant l'administration prolongée de NAROPIN peuvent créer une interaction avec NAROPIN. L'administration prolongée de ropivacaïne doit être évitée chez les patients traités de manière concomitante par des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (voir aussi la rubrique 4.4).

In vivo, la clairance plasmatique de la ropivacaïne est réduite de 15% en cas de co-administration de kétoconazole, un inhibiteur sélectif et puissant du CYP 3A4. Cependant, l'inhibition de cette isoenzyme est probablement peu significative au point de vue clinique.

In vitro, la ropivacaïne est un inhibiteur compétitif du CYP 2D6 mais elle ne semble pas inhiber cette isoenzyme aux concentrations plasmatiques cliniquement atteintes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de la ropivacaïne pendant la grossesse humaine, sauf en ce qui concerne l'administration péridurale pour une indication en obstétrique. Cependant, la ropivacaïne traverse le placenta (voir rubrique 5.2). Elle peut diminuer la fréquence cardiaque du fœtus et provoquer une bradycardie fœtale. Une surveillance attentive de la fréquence cardiaque fœtale est donc recommandée. Les études expérimentales sur les animaux n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect, relatif à la grossesse, au développement embryonnaire/fœtal, à l'accouchement ou au développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

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

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

Il n'y a pas de données disponibles. Selon la dose administrée, les anesthésiques locaux peuvent légèrement influencer la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité manifeste au niveau du système nerveux central. Ils peuvent temporairement diminuer la locomotion et l'état de veille.

4.8 Effets indésirables

En général

Les effets indésirables de NAROPIN sont comparables à ceux des autres anesthésiques locaux de type amide à longue durée d'action. Les effets indésirables doivent être distingués des effets physiologiques induits par le bloc nerveux proprement dit, p. ex. diminution de la pression sanguine et bradycardie lors d'un bloc spinal/péridural.

Tableau 4 Tableau des effets indésirables

Les fréquences utilisées dans le tableau de la rubrique 4.8 sont: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (réactions anaphylactiques, choc anaphylactique, œdème angioneurotique et urticaire)
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésie, sensation vertigineuse, céphalées
	Peu fréquent	Symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (convulsions, convulsions grand mal, attaques, tête légère, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, acouphènes, troubles de la vision, dysarthrie, contractions musculaires, tremor)*, hypoesthésie
	Fréquence indéterminée	Dyskinésie, syndrome de Horner
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie, tachycardie
	Rare	Arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension ^a
	Fréquent	Hypertension

	Peu fréquent	Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements ^b
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Elevation de la température, frissons
	Peu fréquent	Hypothermie

^a Une hypotension est moins fréquente chez les enfants (> 1/100).

^b Des vomissements sont plus fréquents chez les enfants (> 1/10).

*Ces symptômes surviennent surtout suite à une injection intravasculaire accidentelle, à un surdosage ou à une absorption rapide, voir rubrique 4.9.

Effets indésirables en rapport avec la classe pharmacothérapeutique

Complications neurologiques

Une neuropathie et un dysfonctionnement de la moelle épinière (p. ex. : syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, "equina cauda"), qui peuvent entraîner dans de rares cas des séquelles irréversibles, ont été associés avec une anesthésie régionale, indépendamment de l'anesthésique local utilisé.

Suite à l'administration périurale, la diffusion crânienne de l'anesthésique local peut parfois provoquer la survenue d'un syndrome de Horner, en particulier chez les femmes enceintes. Ce syndrome se caractérise par un myosis, un ptosis et une anhidrose et il disparaît spontanément à l'arrêt du traitement.

Bloc spinal total

Un bloc spinal total peut survenir après administration accidentelle d'une dose périurale par voie intrathécale.

Toxicité systémique aiguë

Les réactions toxiques systémiques impliquent principalement le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire. Des réactions de ce type sont provoquées par les concentrations sanguines élevées en un anesthésique local; celles-ci peuvent être le résultat d'une injection intravasculaire (accidentelle), d'un surdosage ou d'une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones fortement vascularisées (voir aussi rubrique 4.4). Les réactions au niveau du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiovasculaires dépendent davantage, tant quantitativement que qualitativement, du médicament.

Toxicité du système nerveux central

La toxicité au niveau du système nerveux central constitue une réponse par paliers, caractérisée par des symptômes et des signes de sévérité croissante. D'abord des troubles de la vue ou de l'ouïe, un engourdissement périurcal, des vertiges, des étourdissements, une sensation de picotements et une paresthésie sont observés. De la dysarthrie, de la rigidité musculaire et de la crispation musculaire sont plus sévères et peuvent précéder l'apparition de convulsions généralisées. Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Une perte de conscience et des convulsions de grand mal peuvent suivre et durer de quelques secondes à quelques minutes. De l'hypoxie et de

l'hypercapnie peuvent apparaître rapidement pendant les convulsions en raison d'une activité musculaire accrue accompagnée d'interférence avec la respiration.

Dans les cas sévères, même de l'apnée peut apparaître. L'acidose respiratoire et métabolique augmente et accroît les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La guérison est consécutive de la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central, son métabolisme et son excrétion ultérieurs. La guérison peut être rapide à moins que de grosses quantités du médicament n'aient été injectées.

Toxicité du système cardiovasculaire

La toxicité cardiovasculaire est l'indice d'une situation plus grave. L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent survenir comme résultat de fortes concentrations systémiques en anesthésiques locaux.

Chez des volontaires, la perfusion intraveineuse de ropivacaïne a fait apparaître des signes de dépression de la conductivité et de la contractibilité.

Des signes de toxicité au niveau du système nerveux central précèdent généralement les effets cardiovasculaires toxiques à moins que le patient ne reçoive une anesthésie générale ou n'ait été soumis à une lourde sédation par des médicaments tels que les benzodiazépines ou barbituriques.

Chez les enfants, les signes précoces de la toxicité d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils peuvent ne pas être capables de s'exprimer verbalement. Voir aussi rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes, hormis pour l'hypotension qui survient moins souvent chez les enfants (<1 sur 10) et les vomissements qui surviennent plus souvent chez les enfants (> 1 sur 10).

Chez les enfants, les signes précoces de la toxicité d'un anesthésique local peuvent être difficiles à détecter car ils peuvent ne pas être capables de les exprimer verbalement (voir aussi rubrique 4.4).

Traitement de la toxicité systémique aiguë

Voir rubrique 4.9.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Des injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (en quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, le pic de concentration plasmatique ne peut être atteint avant 1 à 2 h en fonction du site d'injection : les signes de toxicité peuvent alors être retardés (voir rubrique 4.8).

Traitement

Dès l'apparition de signes de toxicité systémique aiguë, l'injection de l'anesthésique local doit être arrêtée immédiatement et les symptômes de toxicité au niveau du SNC (convulsions, dépression du SNC) doivent être immédiatement traités par des mesures de soutien appropriées des voies respiratoires et aériennes par l'administration de médicaments d'anticonvulsivants.

En cas d'arrêt circulatoire, une réanimation cardio-pulmonaire immédiate doit être mise en place. Une oxygénation et une ventilation optimales, une circulation assistée et un traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

Si une dépression cardiovasculaire apparaît (hypotension, bradycardie), un traitement approprié par des liquides intraveineux, des vasopresseurs et/ou des agents inotropes doit être envisagé. Chez les enfants, il faut administrer une dose qui correspond à l'âge et au poids.

En cas d'arrêt cardiaque, des efforts répétés de réanimation peuvent être nécessaires pour une évolution favorable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : anesthésique local de type amide, Code ATC : N01B B09

La ropivacaïne est un anesthésique local de type amide à longue durée d'action. La ropivacaïne possède à la fois des propriétés anesthésiques et analgésiques. De fortes doses produisent une anesthésie de type chirurgical tandis que de faibles doses génèrent un bloc sensitif accompagné d'un bloc moteur restreint et non progressif.

Le mécanisme d'action consiste en une réduction réversible de la perméabilité membranaire de la fibre nerveuse vis-à-vis des ions sodium. Cela entraîne une diminution de la vitesse de dépolarisation et une augmentation du seuil d'excitabilité, ce qui se traduit par un blocage local des influx nerveux.

La ropivacaïne se distingue surtout par sa longue durée d'action. L'apparition et la durée d'une anesthésie locale efficace dépendent du site d'administration et de la dose, mais ne sont pas influencées par la présence d'un vasoconstricteur (p. ex : l'adrénaline (épinéphrine)). Pour plus de détails concernant la période de latence et la durée d'action de NAROPIN, consultez le tableau 1 de la rubrique Posologie et mode d'administration.

Des volontaires sains exposés à des perfusions intraveineuses ont bien supporté la ropivacaïne à faibles doses et ont présenté les symptômes attendus au niveau du système nerveux central avec la dose maximale tolérée. L'expérience clinique dont on dispose pour ce médicament indique une bonne marge de sécurité lors d'utilisation adéquate aux doses recommandées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La ropivacaïne possède un centre chiral et est disponible sous forme de S-(-)-énantiomère pur. Elle est très liposoluble. Tous les métabolites ont un effet anesthésique local, mais il est nettement moins puissant et d'une durée nettement plus courte que celui de la ropivacaïne.

In vivo, aucune évidence de racémisation de la ropivacaïne n'a été relevée.

Les concentrations plasmatiques de ropivacaïne dépendent de la dose, de la voie d'administration et du niveau de vascularisation au point d'injection. La ropivacaïne jouit d'une pharmacocinétique linéaire avec un $C_{\max}$ proportionnel à la dose.

La ropivacaïne subit une absorption complète et biphasique à partir de l'espace périuridural avec des taux de demi-vie chez l'adulte de l'ordre de 14 minutes et de 4 h pour les 2 phases. La résorption lente est le facteur limitant de la vitesse d'élimination. C'est la raison pour laquelle la demi-vie d'élimination apparente est plus longue après injection périuridurale qu'après administration intraveineuse. Chez les enfants également, la ropivacaïne présente une absorption biphasique à partir de l'espace périuridural caudal.

La ropivacaïne a une clairance totale plasmatique moyenne de l'ordre de 440 ml/min., une clairance rénale de 1 ml/min., un volume de distribution à l'équilibre de 47 litres, et une demi-vie terminale de 1,8 heure après administration intraveineuse. La ropivacaïne présente un rapport d'extraction hépatique intermédiaire d'environ 0,4. Elle est principalement liée dans le plasma à l'alpha1-glycoprotéine acide, avec une fraction libre de 6%.

Pendant une perfusion périuridurale continue et une perfusion interscalène, une augmentation de la concentration plasmatique totale a été observée due à une augmentation post-opératoire des taux d'alpha1-glycoprotéine acide. Ces fluctuations des taux de ropivacaïne non liée, c'est-à-dire pharmacologiquement active, sont moins importantes que pour la concentration plasmatique totale.

Etant donné que la ropivacaïne présente un coefficient d'extraction hépatique modéré à faible, sa vitesse d'élimination devrait dépendre de la concentration plasmatique non liée. Une augmentation en postopératoire de l'alpha1-glycoprotéine acide fera diminuer la fraction non liée par une augmentation de la fixation aux protéines. Il en résultera une diminution de la clairance totale et une augmentation de la concentration plasmatique totale, comme l'ont montré les études chez l'enfant et chez l'adulte. La clairance de la ropivacaïne non liée reste inchangée, comme le démontrent les concentrations stables de la fraction non liée au cours d'une perfusion postopératoire. Ce sont les taux plasmatiques non liés qui sont responsables des effets pharmacodynamiques systémiques et de la toxicité systémique.

La ropivacaïne traverse facilement le placenta et l'état d'équilibre est rapidement atteint en ce qui concerne le taux de ropivacaïne non liée. Chez le fœtus, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est moindre que chez la mère, il en résulte des taux plasmatiques totaux plus faibles chez le fœtus que chez la mère.

La ropivacaïne est largement métabolisée, principalement par hydroxylation aromatique. Après administration intraveineuse, 86% de la dose sont excrétés dans l'urine, dont seulement environ 1% sous forme non métabolisée. La 3-hydroxy-ropivacaïne, métabolite majeur, est excrétée pour environ 37%, principalement sous une forme conjuguée, dans l'urine. L'élimination urinaire de la 4-hydroxy-ropivacaïne, du métabolite N-déalkylé (PPX) et du dérivé 4-hydroxy-déalkylé représente 1-3%. Dans le plasma, le composé 3-hydroxy-ropivacaïne conjugué et non-conjugué ne présente que des concentrations à peine détectables.

Un profil de métabolites similaire a été observé chez des enfants de plus d'un an.

Une altération de la fonction rénale a peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la ropivacaïne. La clairance rénale du PPX est corrélée de façon significative à la clairance de la créatinine. Une absence de corrélation entre l'exposition totale, exprimée en ASC, et la clairance de la créatinine indique que la clairance totale du PPX comprend une élimination non rénale, en plus de l'excrétion rénale. Certains patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une exposition accrue au PPX résultant d'une faible clairance non rénale. En raison de la 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. Les patients présentant une maladie rénale en stade terminal, sous dialyse, n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la ropivacaïne a été documentée par une analyse pharmacocinétique poolée d'une population pédiatrique comprenant des données de 192 enfants âgés de 0 à 12 ans. La clairance de la ropivacaïne et du PPX non liés et le volume de distribution de la ropivacaïne non liée dépendent à la fois du poids corporel et de l'âge jusqu'à la maturité de la fonction hépatique; ensuite, elles dépendent essentiellement du poids corporel. La clairance de la ropivacaïne non liée semble être complète dès l'âge de 3 ans, celle du PPX dès l'âge de 1 an et le volume de distribution de la ropivacaïne non liée dès l'âge de 2 ans. Le volume de distribution du PPX non lié dépend uniquement du poids corporel. Etant donné que le PPX a une demi-vie plus longue et une clairance moindre, il peut s'accumuler au cours d'une perfusion péridurale.

La clairance de la ropivacaïne non liée (Cl_u) pour des tranches d'âge supérieures à 6 mois atteignait des valeurs comprises dans la fourchette des valeurs des adultes. Les valeurs de clairance totale de la ropivacaïne (CL) figurant dans le tableau 5 sont les valeurs qui ne sont pas influencées par l'augmentation postopératoire de l'AAG.

Tableau 5 Estimations des paramètres pharmacocinétiques à partir d'une analyse pharmacocinétique poolée d'une population pédiatrique

Groupe d'âge	BW^a kg	Cl_u^b (l/h/kg)	V_u^c (l/kg)	CL^d (l/h/kg)	$t_{1/2}$^e (h)	$t_{1/2PPX}$^f (h)
Nouveau-né	3,27	2,40	21,86	0,096	6,3	43,3
1 mois	4,29	3,60	25,94	0,143	5,0	25,7
6 mois	7,85	8,03	41,71	0,320	3,6	14,5
1 an	10,15	11,32	52,60	0,451	3,2	13,6
4 ans	16,69	15,91	65,24	0,633	2,8	15,1
10 ans	32,19	13,94	65,57	0,555	3,3	17,8
a	Poids corporel moyen pour les âges respectifs à partir de la base de données de l'OMS					
b	Clairance de la ropivacaïne non liée					
c	Volume de distribution de la ropivacaïne non liée					
d	Clairance totale de la ropivacaïne					
e	Demi-vie terminale de la ropivacaïne					
f	Demi-vie terminale du PPX					

La concentration plasmatique maximale moyenne non liée (Cu_{max}) simulée après un bloc caudal simple avait tendance à être plus élevée chez le nouveau-né et le temps nécessaire pour atteindre la Cu_{max} (t_{max}) diminuait avec l'âge (tableau 6). Les concentrations plasmatiques moyennes non liées simulées à la fin d'une perfusion péridurale continue d'une durée de 72 heures à la vitesse d'administration recommandée étaient également plus élevées chez le nouveau-né que chez le nourrisson et l'enfant. Voir également la rubrique 4.4.

Tableau 6 Intervalle moyen simulé et observé pour atteindre la Cu_{max} non liée après un bloc caudal simple

Groupe d'âge	Dose (mg/kg)	Cu_{max}^a (mg/l)	t_{max}^b (h)	Cu_{max}^c (mg/l)
0-1 mois	2,00	0,0582	2,00	0,05 – 0,08 (n=5)
1-6 mois	2,00	0,0375	1,50	0,02 – 0,09 (n=18)
6-12 mois	2,00	0,0283	1,00	0,01 – 0,05 (n=9)
1-10 ans	2,00	0,0221	0,50	0,01 – 0,05 (n=60)

a Concentration plasmatique maximale non liée
 b Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale non liée
 c Concentration plasmatique maximale non liée observée et normalisée en fonction de la dose

A 6 mois, point de rupture pour la modification de la vitesse d'administration recommandée en perfusion péridurale continue, la clairance de la ropivacaïne non liée atteignait 34% des valeurs matures et celle du PPX non lié 71% des valeurs matures. L'exposition systémique est plus élevée chez le nouveau-né et légèrement plus élevée chez le nourrisson âgé de 1 à 6 mois, par rapport aux enfants plus âgés ; ceci correspond à l'immaturité de la fonction hépatique. Mais cette augmentation de l'exposition systémique est partiellement compensée par une diminution de 50% de la vitesse d'administration recommandée en perfusion continue chez le nourrisson en dessous de 6 mois.

Des simulations de la somme des taux plasmatiques non liés de ropivacaïne et de PPX, sur base des paramètres pharmacocinétiques et de leur variance dans l'analyse de la population montrent que pour un bloc caudal simple, il faut multiplier la dose recommandée par un facteur 2,7 dans le groupe pédiatrique le plus jeune et par un facteur 7,4 dans le groupe âgé de 1 à 10 ans pour que la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% prédit atteigne la valeur limite de toxicité systémique. Les facteurs correspondants pour une perfusion péridurale continue sont respectivement de 1,8 et 3,8.

Les simulations sur la somme des concentrations plasmatiques non liées de ropivacaïne et de PPX, selon les paramètres PK et leur variance dans l'analyse de la population, indiquent que pour les nourrissons et enfants âgés de 1 à 12 ans recevant un bloc nerveux périphérique (ilioinguinal) unique de 3 mg/kg, le pic de concentration non liée moyen atteint après 0,8 h est de 0,0347 mg/l, soit un dixième du seuil de toxicité (0,34 mg/l). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour la concentration plasmatique non liée maximale est de 0,074 mg/l, soit un cinquième du seuil de toxicité. Similairement, pour un bloc périphérique continu (0,6 mg de ropivacaïne/kg pendant 72 h), précédé par un bloc nerveux périphérique unique de 3 mg/kg, le pic de concentration non liée moyen est de 0,053 mg/l. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% pour la concentration plasmatique maximale non liée est de 0,088 mg/l, un quart du seuil de toxicité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur base d'études conventionnelles relatives à la pharmacologie de la sécurité d'emploi, à la toxicité lors d'administration unique ou d'administrations répétées, à la toxicité sur la fonction reproductrice, à la mutagénicité potentielle et à la toxicité locale, aucun risque pour l'être humain n'a été identifié différents de ceux que l'on peut attendre sur base de l'activité pharmacodynamique de la ropivacaïne à doses élevées (p. ex. symptômes neurologiques, notamment convulsions et cardiotoxicité).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique
Hydroxyde de sodium
Eau pour injectables

6.2 Incompatibilités

La compatibilité avec d'autres solutions que celles mentionnées à la rubrique 6.6 n'a pas été étudiée. En solution alcaline, il peut se produire une précipitation parce que la ropivacaïne est peu soluble à pH > 6,0.

6.3 Durée de conservation

Ampoules (Polyamp): 3 ans.

Poche pour perfusion (Polybag): 3 ans.

Conservation après première ouverture:

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Lorsqu'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation pendant l'utilisation et les circonstances d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur. La solution ne peut normalement pas être conservée plus de 24 heures à plus de 2-8°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

NAROPIN 2 mg/ml:

- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules.
- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.
- Poche polypropylène de 100 ml (Polybag) en emballages de 5 poches sous plaquette thermoformée stérile.
- Poche polypropylène de 200 ml (Polybag) en emballages de 5 poches sous plaquette thermoformée stérile.

NAROPIN 7,5 mg/ml:

- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules.
- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp) en plaquette thermoformée stérile de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.

NAROPIN 10 mg/ml:

- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules.

- Ampoule polypropylène de 10 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp). en emballages de 5 ou 10 ampoules.
- Ampoule polypropylène de 20 ml (Polyamp) en emballages de 5 ou 10 ampoules sous plaquette thermoformée stérile.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les ampoules en polypropylène (Polyamp) ont été spécialement conçues pour s'adapter à des seringues "Luer lock" et "Luer fit".

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

NAROPIN ne contient pas de conservateur et est destiné à un usage unique. Toutes les solutions non utilisées doivent être jetées.

Le récipient intact ne doit pas être re-autoclavé. Les ampoules sous plaquette thermoformée doivent être choisies lorsqu'un environnement stérile est requis.

NAROPIN, solution pour perfusion en poches pour perfusion en plastique (Polybag), 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 microgrammes/ml
Citrate de sufentanil	0,4–4,0 microgrammes/ml
Sulfate de morphine	20,0–100,0 microgrammes/ml
Chlorhydrate de clonidine	5,0–50,0 microgrammes/ml

* Les plages de concentration mentionnées au tableau sont plus larges que celles qui sont utilisées en pratique clinique. Des perfusions péridurales de NAROPIN/citrate de sufentanil, de NAROPIN/sulfate de morphine et de NAROPIN/chlorhydrate de clonidine n'ont pas été évaluées dans des études cliniques.

Le médicament doit être inspecté visuellement avant usage. La solution peut être utilisée uniquement si elle est limpide, sans particules et si le contenant n'est pas endommagé.

Les mélanges sont chimiquement et physiquement stables pendant 30 jours à 20-30°C. Du point de vue microbiologique, les mélanges doivent être utilisés immédiatement. S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, les délais de conservation pendant l'utilisation et les conditions d'emploi sont de la responsabilité de l'utilisateur. Normalement, la solution ne peut être conservée plus de 24 heures à 2-8°C.

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

Sandoz nv/sa,
Hermeslaan 1H,
1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

	Belgique	Luxembourg
--	-----------------	-------------------

NAROPIN 2 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 20 ml:	BE177231	2007059281 - 10 x 20 ml : 0220844 - 5 x 20 ml : 0230001
NAROPIN 2 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 10 ml:	BE177213	2007059281 - 10 x 10 ml : 0229996 - 5 x 10 ml : 0220831
NAROPIN 2 mg/ml, ampoules de 20 ml:	BE177222	2007059281 - 10 x 20 ml : 0220844 - 5 x 20 ml : 0230001
NAROPIN 2 mg/ml, ampoules de 10 ml:	BE177204	2007059281 - 10 x 10 ml : 0229996 - 5 x 10 ml : 0220831
NAROPIN 2 mg/ml, poche pour perfusion de 100 ml:	BE177247	2007059281 - 5 x 100 ml : 0220858
NAROPIN 2 mg/ml, poche pour perfusion de 200 ml:	BE177256	2007059281 - 5 x 200 ml : 0220861
NAROPIN 7,5 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 10 ml:	BE177274	2007059282 - 5 x 10 ml : 0220875 - 10 x 10 ml : 0220892
NAROPIN 7,5 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 20 ml:	BE177344	2007059282 - 5 x 20 ml : 022889 - 10 x 20 ml : 0220908
NAROPIN 7,5 mg/ml, ampoules de 10 ml:	BE177265	2007059282 - 5 x 10 ml : 0220875 - 10 x 10 ml : 0220892
NAROPIN 7,5 mg/ml, ampoules de 20 ml:	BE177335	2007059282 - 5 x 20 ml : 022889 - 10 x 20 ml : 0220908
NAROPIN 10 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 10 ml:	BE177362	2007059283 - 5 x 10 ml : 0220911 - 10 x 10 ml : 0220925
NAROPIN 10 mg/ml (plaquette thermoformée), ampoules de 20 ml:	BE177387	2007059283 - 5 x 20 ml : 0229982 - 10 x 20 ml : 0220939
NAROPIN 10 mg/ml, ampoules de 10 ml:	BE177353	2007059283 - 5 x 10 ml : 0220911 - 10 x 10 ml : 0220925
NAROPIN 10 mg/ml, ampoules de 20 ml:	BE177371	2007059283 - 5 x 20 ml : 0229982 - 10 x 20 ml : 0220939

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 06/08/1996.

Date du dernier renouvellement:11/2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2025.

Date d'approbation du texte : 09/2025.