

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP

Chlorhydrate de bupivacaïne à 2.5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5mg/mL
(sous forme de chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté)

Solution stérile

Anesthésique local

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6
Canada

Date de préparation :
Le 08 septembre 2014

N° de contrôle de la présentation : 165243

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	36

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP

Anesthésique local

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Parentérale	Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP Solution stérile 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5 mg/mL chlorhydrate de bupivacaïne (sous forme de monohydraté)	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection. Les fioles multidose contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adulte (> 18 ans):

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP est indiqué pour la réalisation d'une anesthésie ou d'une analgésie, locale ou régionale, au cours des procédures suivantes:

- Procédures d'infiltration locale
- Blocs nerveux périphériques
- Bloc rétrobulbaire
- Bloc caudal, bloc péridural

On doit utiliser les techniques habituelles pour l'infiltration locale, le bloc des nerfs mineurs et majeurs, le bloc rétrobulbaire et le bloc péridural.

Personnes âgées (> 65 ans):

Les sujets âgés doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

Population pédiatrique (< 2 ans):

L'administration d'une injection de bupivacaïne, sous quelque forme que ce soit, n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de deux ans en l'absence actuelle de connaissances suffisantes dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à la bupivacaïne ou à tout autre anesthésique local de type amide ou aux autres constituants des formes injectables de bupivacaïne.
- Pour l'anesthésie locorégionale intraveineuse (Bloc de Bier) dans la mesure où les fuites involontaires de bupivacaïne sur le garrot peuvent provoquer des réactions toxiques. L'arrêt cardiaque et le décès sont survenus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Pour l'anesthésie par bloc paracervical en obstétrique. L'emploi de cette technique avec d'autres anesthésiques locaux a donné lieu à une bradycardie fœtale et au décès.
- En cas de choc sévère et de bloc cardiaque, et lorsqu'il y a une inflammation ou une sepsie à proximité du site proposé pour l'injection.
- Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP en fioles multidose sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux par l'ester [qui sont métabolisés en acide para-amino-benzoïque (PABA)], le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle (agents de conservation antimicrobiens) ou à leurs métabolites, PABA.

Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP en fioles multidose contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle (agent de conservation antimicrobien) et ne doivent pas être utilisées pour les anesthésies péridurales ou rachidiennes, ni pour toute voie d'administration qui pourrait introduire de la solution dans le liquide céphalorachidien. L'innocuité de ces agents n'a pas été établie en cas d'injection intrathécale, intentionnelle ou accidentelle. Ces solutions ne sont pas destinées à l'administration intraoculaire ou rétro-oculaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS AYANT UNE BONNE HABITUDE DU DIAGNOSTIC ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ LIÉE À LA DOSE, AINSI QU'AUX AUTRES URGENCES

MAJEURES POUVANT SURVENIR SECONDAIREMENT AU BLOC NERVEUX À EFFECTUER, ET SEULEMENT APRÈS S'ÊTRE ASSURÉ DE POUVOIR DISPOSER IMMÉDIATEMENT DU MATÉRIEL DE RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE, DE MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION D'URGENCE, Y COMPRIS D'OXYGÈNE ET DU PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR LA PRISE EN CHARGE APPROPRIÉE DES RÉACTIONS TOXIQUES ET DES URGENCES QUI LEUR SONT LIÉES (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE). UN RETARD DANS LA BONNE PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ DOSE-DÉPENDANTE, UNE VENTILATION INSUFFISANTE (QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE) ET/OU UNE ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT CONDUIRE AU DÉVELOPPEMENT D'UNE ACIDOSE, À UN ARRÊT CARDIAQUE ET, POTENTIELLEMENT, AU DÉCÈS.

ON DOIT INSÉRER UNE CANULE INTRAVEINEUSE AVANT DE PRATIQUER L'ANESTHÉSIE LOCALE POUR LES BLOCS DE NERFS, QUI POURRAIENT PROVOQUER UNE HYPOTENSION OU UNE BRADYCARDIE, OU EN CAS MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ SYSTÉMIQUE AIGUË DES SUITES D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE PAR INADVERTANCE.

LA DOSE D'ANESTHÉSIE LA PLUS BASSE POSSIBLE PROCURANT UNE ANESTHÉSIE EFFICACE OU UNE ANALGÉSIE DOIT ÊTRE UTILISÉE POUR ÉVITER DES TAUX PLASMATIQUES ÉLEVÉS ET DE GRAVES RÉACTIONS INDÉSIRABLES. LES INJECTIONS DOIVENT ÊTRE RÉALISÉES LENTEMENT OU PAR PALIERS EN ASPIRANT FRÉQUEMMENT AVANT ET AU COURS DE L'INJECTION POUR ÉVITER TOUTE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Signalements de chondrolyse irréversible avec la perfusion intra-articulaire d'anesthésiques locaux après une intervention chirurgicale : Les perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une intervention arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales ne constituent pas une indication approuvée, et on a fait état de rapports de pharmacovigilance de chondrolyse irréversible chez des patients ayant reçu de telles perfusions. La majorité des cas signalés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse gléno-huméral irréversible ont été documentés chez des patients pédiatriques et adultes après une perfusion intra-articulaire d'anesthésiques locaux, avec et sans épinéphrine, pour des périodes s'étalant sur 48 à 72 heures. Le délai précédant l'apparition de symptômes, tel que la douleur articulaire, la raideur, et la perte de mobilité peut varier, mais peut débuter dès le 2^e mois après l'intervention. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour traiter la chondrolyse irréversible; les patients qui ont présenté une chondrolyse irréversible ont dû recourir à d'autres procédures diagnostiques et thérapeutiques et certains d'entre eux ont dû subir une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP **ne doit pas être utilisé pour l'administration de perfusions intra-articulaires postopératoires** (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les précautions qui suivent s'appliquent à tous les anesthésiques locaux : Choisir des aiguilles de longueur et de chanfrein appropriés pour la technique employée. Injecter lentement avec de fréquentes aspirations et, si du sang est aspiré, relocaliser l'aiguille. Une injection intravasculaire par inadvertance peut causer de graves complications. L'absorption est plus rapide lorsque les injections sont pratiquées dans les tissus hautement vascularisés. En cas d'anesthésies caudales ou péridurales, on doit abandonner la méthode s'il y a introduction dans l'espace sous-arachnoïdien, confirmé par aspiration de liquide céphalorachidien. Toutefois, une aspiration négative ne peut être fiable à 100 %.

L'injection répétée de doses de bupivacaïne peut entraîner une augmentation significative de ses taux sanguins en raison d'une accumulation du médicament ou de ses métabolites, ou d'une lente dégradation métabolique. La tolérance de concentrations sanguines élevées varie en fonction de l'état physique du patient.

Le bloc des nerfs périphériques principaux peut nécessiter l'administration d'un volume important d'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, souvent à proximité de grands vaisseaux, avec un risque majoré d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide pouvant conduire à des concentrations plasmatiques élevées.

Les procédures d'anesthésie locale doivent être menées à distance suffisante d'une région inflammatoire. Les injections ne doivent pas être réalisées au travers d'un tissu enflammé ou en cas de sepsie dans ou à proximité du site d'injection.

Cardiovasculaire

La décision d'utiliser un anesthésique local contenant un vasoconstricteur chez un patient ayant une maladie vasculaire périphérique dépendra de l'appréciation par le médecin des bénéfices par rapport aux risques.

Des rapports ont fait état d'arrêt cardiaque ou de mort pendant l'utilisation de bupivacaïne en anesthésie péridurale ou en bloc des nerfs périphériques. Dans certains cas, la réanimation s'est avérée difficile ou impossible malgré une préparation et une prise en charge apparemment adéquates.

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été décrits en cas d'utilisation de la bupivacaïne dans des procédures d'anesthésie locale ayant pu aboutir à des concentrations systémiques élevées de la molécule.

L'anesthésie ou l'analgesie épidurale peut entraîner une hypotension et une bradycardia. On peut réduire ce risque en augmentant au préalable le volume circulatoire au moyen d'une solution cristalloïde ou colloïdale ou en injectant un vasopresseur, tel que l'éphédrine, à raison de 20-40 mg par voie intramusculaire. L'hypotension doit être traitée promptement, p. ex. par l'administration intraveineuse de 5-10 mg d'éphédrine, répétée au besoin. On doit donner aux enfants les doses d'éphédrine proportionnelles à leur âge et leur poids.

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant une bradycardie ou une altération des fonctions cardiovasculaires parce qu'ils pourraient avoir plus de difficultés à compenser les modifications fonctionnelles associées au ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire causée par les anesthésiques locaux de type amide.

Les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire complet ou partiel nécessitent une attention particulière dans la mesure où les anesthésiques locaux doivent déprimer la conduction myocardique. Pour réduire le risque de réactions indésirables potentiellement graves, il y a lieu d'essayer d'optimiser l'état du patient avant de procéder à des blocs nerveux importants. La posologie doit être adaptée en conséquence.

Les blocs des nerfs centraux pourraient provoquer une dépression cardiovasculaire, surtout en présence d'hypovolémie. On doit user de prudence lorsqu'on pratique une anesthésie péridurale chez des patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée.

Injection dans la région de la tête et du cou

De relativement petites doses d'anesthésiques locaux injectées dans la région de la tête et du cou, y compris pour des blocs rétrobulbaires et du ganglion cervico-thoracique, peuvent provoquer des réactions indésirables semblables à la toxicité systémique observée avec les injections intravasculaires accidentelles de plus grandes doses. Les procédures d'injection nécessitent une attention extrême.

Un état confusionnel, des convulsions, une dépression respiratoire et/ou un arrêt respiratoire, une excitation ou une dépression cardiovasculaire aboutissant à un arrêt cardiaque ont été décrits. Ces réactions peuvent être causées par l'injection intra-artérielle de l'anesthésique local avec reflux vers la circulation sanguine cérébrale. Elles peuvent aussi être dues à la ponction de la gaine dure-mérienne du nerf optique au cours d'un bloc rétrobulbaire avec diffusion de l'anesthésique local le long de l'espace sous-dural jusqu'au mésencéphale. Les patients recevant de tels blocs doivent rester en observation et sous surveillance continues de leurs fonctions cardiaques et respiratoires. Le matériel de réanimation et le personnel nécessaire pour le traitement de ces réactions indésirables doivent être immédiatement disponibles. Les recommandations posologiques ne doivent pas être dépassées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chirurgie ophtalmique

Il arrive, dans de très rares occasions, que les injections rétrobulbaires atteignent l'espace sous-arachnoïdien crânien, causant une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions, etc. Ces réactions, qui pourraient être attribuables à une injection intra-artérielle ou injection directement dans le système nerveux central via les gaines qui recouvrent les nerfs optiques, doivent être diagnostiquées et traitées sans tarder.

Les cliniciens qui pratiquent les blocs rétrobulbaires devrait être informés du fait que certains rapports ont fait état d'arrêt respiratoire à la suite d'une injection anesthésique. Avant de

pratiquer un bloc rétrobulbaire, comme avec toute anesthésie régionale, on doit s'assurer de la disponibilité des équipements, médicaments et personnel infirmier nécessaires pour prendre en charge tout arrêt ou dépression respiratoire, convulsion, et stimulation ou dépression cardiaque (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Injection dans la région de la tête et du cou**). Comme avec toute autre procédure d'anesthésie, les patients doivent être sous constante surveillance après un bloc ophtalmique afin de déceler tout signe de réaction indésirable, qui peut survenir même après avoir reçu des doses totales relativement faibles. Une concentration de 0,75 % de bupivacaïne est indiquée pour le bloc rétrobulbaire; cependant, cette concentration n'est indiquée pour aucun autre bloc des nerfs périphériques, y compris les nerfs du visage, ni est-elle indiquée pour les infiltrations locales, y compris la conjonctive.

Lorsqu'on utilise 7,5 mg/mL de bupivacaïne pour un bloc rétrobulbaire, une anesthésie complète de la cornée précède généralement l'installation d'une akinésie du muscle oculaire externe cliniquement acceptable. Par conséquent, la présence d'akinésie, plutôt que la seule anesthésie devrait déterminer si le patient est prêt pour l'intervention.

Le risque de dysfonction persistante du muscle oculaire est faible avec l'injection rétrobulbaire d'anesthésiques locaux. Parmi les principales causes, on compte les traumatismes et/ou les effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La gravité de telles réactions tissulaires est liée à l'ampleur du traumatisme, la concentration de l'anesthésique local et la durée de l'exposition du tissu à l'anesthésique local. Voilà pourquoi, à l'instar de tous les anesthésiques locaux, on doit utiliser la concentration efficace et la dose d'anesthésique les plus faibles. Les vasoconstricteurs et autres additifs peuvent aggraver les réactions des tissus et ne devraient être utilisées que lorsque indiqué.

Troubles hépatiques

Dans la mesure où les anesthésiques locaux de type amide, comme la bupivacaïne, sont métabolisés par le foie, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant une atteinte hépatique. En raison de leur incapacité à métaboliser normalement des anesthésiques locaux, les patients ayant une affection hépatique grave ont un risque plus élevé de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Considérations péri-opératoires

Il est essentiel de procéder à une aspiration pour recueillir sang et liquide céphalorachidien avant d'injecter tout anesthésique local, tant pour la dose originale que pour toute dose subséquente, afin d'éviter l'injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. Tout au long de l'anesthésie rachidienne, une circulation libre de liquide céphalorachidien est indicative d'une pénétration dans l'espace sous-arachnoïdienne. On doit procéder à l'aspiration avant d'injecter la solution anesthésique pour confirmer son introduction dans l'espace sous-arachnoïdienne et pour éviter l'injection intravasculaire. Par contre, une aspiration négative n'est pas garante d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne.

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent d'un dosage approprié, d'une technique correcte, de précautions adéquates et d'une préparation aux urgences. Les anesthésies locales ou régionales doivent toujours être pratiquées dans un environnement bien muni, tant en équipement qu'en personnel infirmier, pour affronter les situations d'urgence.

L'équipement et les médicaments de réanimation, y compris l'oxygène, devraient être disponibles pour utilisation immédiate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). Pendant un bloc régional des nerfs principaux, le patient doit être en condition optimale et recevoir des fluides intraveineux circulants par le biais d'une sonde à demeure pour assurer une voie intraveineuse fonctionnelle. Le clinicien responsable devrait avoir reçu une formation adéquate et appropriée quant à la procédure à pratiquer, devrait prendre les précautions nécessaires pour éviter l'injection intravasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), et devrait être familier avec le diagnostic et le traitement des effets secondaires, de la toxicité systémique et d'autres complications possibles (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**).

Une surveillance étroite et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (suffisance de la ventilation) et une évaluation de l'état de conscience du patient doit être effectuée après chaque injection anesthésique locale. On doit garder à l'esprit le fait que l'agitation, l'anxiété, un discours incohérent, une sensation de tête légère, un engourdissement ou un fourmillement dans la bouche et les lèvres, un goût métallique, un acouphène, des étourdissements, une vision brouillée, des tremblements, des fasciculations, une dépression ou une somnolence peuvent être des signes précurseurs d'une toxicité au niveau du système nerveux central.

Troubles rénaux

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez des patients en mauvais état général lié à une altération sévère de la fonction rénale, même si une anesthésie régionale est souvent indiquée chez ces patients.

Hypersensibilité

Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP en fioles multidose sont contre-indiquées chez les patients avec une hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux du type amide, à d'autres composants entrant dans la composition de la préparation, aux parabènes et leur métabolite, l'acide para-amino-benzoïque (PABA). L'emploi de préparations de bupivacaïne contenant des parabènes doit également être évité chez les patients qui sont allergiques aux anesthésiques locaux à base d'ester (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Les patients très fragiles ou présentant une maladie aiguë doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

Femmes enceintes : Une baisse de la survie dans les portées de jeunes rats et un effet embryocide chez les lapins ont été observés quand du chlorhydrate de bupivacaïne était administré à ces espèces à des doses comparables à, respectivement, 9 et 5 fois la dose quotidienne maximum recommandée chez l'homme (400 mg).

Il n'existe aucune étude adaptée et bien contrôlée chez des femmes enceintes sur les effets de la bupivacaïne sur le fœtus en développement.

La bupivacaïne ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice espéré justifie le risque potentiel pour le fœtus. Ceci n'exclut pas l'utilisation de la bupivacaïne lors de l'accouchement, soit pour l'anesthésie ou l'analgésie obstétrique.

Travail et accouchement : La concentration isotonique la plus élevée (7,5 mg/mL) n'est pas recommandée pour l'anesthésie en obstétrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ceci, par contre, n'exclut pas l'utilisation de l'injection isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne USP à 2,5 mg/mL ou 5 mg/mL pour l'anesthésie ou l'analgésie en obstétrique lors de l'accouchement.

La bupivacaïne est contre-indiquée pour l'anesthésie par bloc paracervical en obstétrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les anesthésiques locaux traversent rapidement le placenta et, lorsqu'ils sont utilisés pour l'anesthésie par bloc péridural, bloc causal ou blocage du nerf honteux, peuvent causer divers degrés de toxicité maternelle, fœtale et néonatale. L'incidence et le degré de toxicité dépendent de la procédure pratiquée, du type et de la quantité de médicament utilisé et de la technique d'administration du médicament. Des réactions indésirables au niveau de la parturiente, du fœtus et du nouveau-né impliquent des altérations du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

Des cas d'hypotension maternelle des suites d'une anesthésie régionale sont survenus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**). Les anesthésiques locaux produisent une vasodilatation en bloquant les nerfs sympathiques. Il est extrêmement important d'éviter la compression de la veine cave supérieure par l'utérus de la femme enceinte pendant l'administration du bloc régional aux parturientes. Élever les jambes de la patiente et la positionner sur son côté gauche aidera à prévenir les baisses de pression artérielle. Le rythme cardiaque fœtal devrait également être sous constante observation et la surveillance par un moniteur fœtal électronique est fortement conseillée.

L'anesthésie péridurale peut altérer les forces de la parturition par des changements au niveau de la contractilité utérine ou des efforts d'expulsion de la mère. Il a été signalé que l'anesthésie péridurale prolonge la deuxième phase du travail en éliminant le besoin de pousser de la parturiente ou en interférant avec la fonction motrice. Il a été démontré que l'emploi de chlorhydrate de bupivacaïne à 2,5 mg/mL cause moins d'interférence que la solution à 0,5 mg/mL. L'anesthésie obstétrique peut accroître le besoin de devoir recourir aux forceps.

L'ajout d'épinéphrine peut potentiellement réduire la circulation sanguine et la contractilité utérines, surtout après l'injection par inadvertance dans les vaisseaux sanguins maternels.

Allaitement : La bupivacaïne est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement faibles qu'il y a habituellement peu de risques d'affecter le nourrisson aux doses thérapeutiques.

Pédiatrie : L'administration d'une injection de bupivacaïne, sous quelque forme que ce soit, n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de deux ans en l'absence actuelle de connaissances suffisantes dans ce groupe d'âge.

Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données, les restrictions suivantes s'appliquent à l'emploi du chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP : (a) les solutions isotoniques de bupivacaïne ne sont pas recommandées pour l'emploi rachidien; (b) la solution isotonique de bupivacaïne à 7,5 mg/mL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 12 ans.

Personnes âgées : Les sujets âgés doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions au chlorhydrate de bupivacaïne sont caractéristiques de celles associées aux autres anesthésiques d'action locale de type amide.

Les réactions indésirables aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdose ou d'injection intravasculaire accidentelle. Les effets d'une surdose systémique and des injections intravasculaires accidentelles peuvent être graves, mais devraient être distinguées des effets physiologiques du bloc des nerfs comme tel (p. ex. une réduction de la tension artérielle et une bradycardie pendant l'anesthésie péridurale). Des lésions neurologiques, causées directement (p.ex. traumatisme à un nerf) ou indirectement (p.ex. abcès épidual) par la ponction de l'aiguille, est rare mais une conséquence bien reconnue de l'anesthésie régionale, et plus particulièrement de l'anesthésie péridurale.

Les effets indésirables aigus le plus souvent rencontrés qui exigent une prise en charge immédiate sont liés au système nerveux central (SNC) et à l'appareil cardiovasculaire. Ces réactions indésirables sont généralement liées à la dose et dues à des concentrations plasmatiques élevées qui peuvent être la conséquence d'un surdosage (voir **SURDOSAGE**), d'une absorption rapide à partir du site d'injection, d'une tolérance diminuée ou d'une injection intravasculaire accidentelle. Les facteurs influençant la liaison aux protéines plasmatiques (par exemple, les maladies qui perturbent la synthèse des protéines ou la compétition d'autres médicaments pour la liaison aux protéines) peuvent diminuer la tolérance individuelle.

En plus d'une toxicité systémique liée à la dose, l'injection sous-arachnoïdienne accidentelle d'un médicament pendant la pratique prévue d'un bloc caudal ou d'un bloc lombaire péridural ou de

blocages de nerfs à proximité de la colonne vertébrale (surtout dans la région de la tête et du cou) peut causer une sous-ventilation ou une apnée (« anesthésie rachidienne haute ou totale »). Il peut également survenir une hypotension en raison de la perte de tonus sympathique et de la paralysie respiratoire ou d'une hypoventilation due à la propagation vers la tête du niveau moteur de l'anesthésie. Ceci peut se solder par un deuxième arrêt cardiaque, si le patient ne reçoit pas de traitement.

Système nerveux central : Agitation, anxiété, étourdissements, acouphènes, vision floue ou tremblements peuvent survenir, et précéder éventuellement des convulsions. Toutefois, l'excitation peut être transitoire ou absente, une dépression constituant la première manifestation de la réaction indésirable. Elle peut être rapidement suivie par un état de somnolence qui va se confondre dans la perte de conscience avec arrêt respiratoire. Les autres effets sur le système nerveux central peuvent être : nausées, vomissements, frissons, paresthésies, engourdissement de la langue, hyperacousie, sensation ébrieuse, dysarthrie et constriction des pupilles.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent conduire à des concentrations plasmatiques élevées et à une dépression liée du myocarde, une diminution du débit cardiaque, un bloc de branche cardiaque, une hypotension, une bradycardie, une hypertension, une arythmie ventriculaire (incluant tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire) et un arrêt cardiaque. Les réactions dues à une absorption systémique peuvent être d'apparition lente ou rapide. Un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **SURDOSAGE**).

Allergiques : Les réactions de type allergique sont rares (< 0,1 %) et peuvent survenir à la suite d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels que : urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke (incluant l'œdème laryngé), tachycardie, étourdissements, nausées, vomissements, étourdissements, syncope, sueurs excessives, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Neurologiques: L'incidence des réactions neurologiques indésirables peut être rapportée à la dose totale d'anesthésique administrée, mais dépend aussi du médicament utilisé dans chaque cas, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. Un traumatisme des nerfs, une neuropathie, une rétention urinaire, une diplopie et une dysfonction médullaire (p.ex., syndrome de l'artère spinale antérieure, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval, dans de rares cas, parésie et paraplégie) ont été associés à l'anesthésie régionale. Les effets neurologiques pourraient être reliés aux techniques d'anesthésie locale, avec ou sans la contribution du médicament.

Anesthésie rachidienne haute ou totale : Dans la pratique d'un bloc caudal ou d'un bloc épidural lombaire, il peut arriver, à l'occasion, qu'il y ait pénétration accidentelle de l'espace sous-arachnoïdien par la sonde, résultant en anesthésie rachidienne haute ou totale. Les effets

indésirables qui s'ensuivront dépendront partiellement de la quantité de médicament administré sous la dure-mère.

Une perte importante des fonctions motrice and sensorielles, une perte de conscience et une dépression cardiovasculaire et respiratoire peuvent survenir. La dépression cardiovasculaire est causée par un blocage sympathique considérable qui peut donner suite à une profonde hypotension et bradycardie, voire un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est causée par le blocage de l'innervation des muscles respiratoires, dont le diaphragme.

De plus, une ou plusieurs des complications ou effets secondaires suivants peut être observé pendant ou après l'anesthésie rachidienne.

Méningite

Avec l'emploi d'une technique aseptique, la méningite septique devrait être pratiquement inexistante. Certains cas de méningite aseptique, avec fièvre, cou rigide et fluide céphalorachidien ont été signalés à l'emploi d'autres anesthésiques rachidiens. Dans de tels cas, l'évolution est généralement courte et bénigne, se soldant par une récupération complète.

Toutefois, dans quelques cas, une paralysie permanente (parfois avec une issue fatale) et des troubles sensoriels ont été observés. Ce type de méningite a également été observé dans de rares occasions à la suite d'une ponction lombaire diagnostique ordinaire.

Paralysies

Les paralysies sont rares et affectent soit les muscles extra-oculaires ou les jambes et les sphincters anal et vésical (syndrome de la queue de cheval). La paralysie des muscles extra-oculaires disparaît généralement spontanément vers la troisième ou la quatrième semaine.

Le syndrome de la queue de cheval et les complications liées aux vertèbres lombo-sacrées (généralement arachnoïdite et démyélinisation) peuvent évoluer en perte ou détérioration des fonctions motrice et sensorielles de la région de la selle (vessie, rectum) et d'une jambe ou des deux. Ces complications sont survenues après l'utilisation de la plupart, sinon tous, les anesthésiques rachidiens. La perte ou la détérioration de la fonction motrice peut être permanente ou une récupération partielle peut lentement survenir. Diverses explications pour de telles complications ont été avancées, comme l'hypersensibilité ou l'intolérance aux agents anesthésiques avec, pour résultat, un effet myélotolytique ou neurotoxique; le regroupement de concentrations relativement fortes de solution anesthésique autour de la région de la selle et la colonne vertébrale avant la diffusion; et l'injection accidentelle d'antiseptiques ou de détergents irritants (comme quand les seringues et aiguilles ne sont pas complètement nettoyées ou lorsque l'entreposage d'ampoules compte une ampoule craquée). Or, la plupart des anesthésiologistes préfèrent passer les ampoules à l'autoclave avant de les ouvrir afin de détruire toutes les bactéries à l'extérieur de l'ampoule.

Mal de tête

Cet effet peut être en grande partie évité en utilisant une aiguille de petit calibre pour prévenir la fuite de liquide céphalorachidien et en plaçant le patient en position couchée après l'intervention et en assurant une hydratation adéquate.

Nausée et vomissements

Ces effets peuvent être fonction d'une chute de la tension artérielle, d'une manipulation intra-abdominale excessive ou d'une médication préopératoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** concernant les solutions contenant un vasoconstricteur.

La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les personnes connues pour présenter des allergies ou une hypersensibilité à des médicaments.

Anesthésiques locaux

Il n'est pas recommandé de mélanger, d'utiliser préalablement ou en même temps un autre anesthésique local avec la bupivacaïne, car les données sont insuffisantes concernant les interactions et l'innocuité de tels mélanges. La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez des patients recevant d'autres anesthésiques locaux de type amide, comme la lidocaïne, la ropivacaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne, car leurs effets toxiques sont cumulatifs.

Médicaments antiarythmiques

La bupivacaïne doit également être utilisée avec prudence avec les molécules de structure apparentée comme les antiarythmiques tels que : procaïnamide, disopyramide, tocaïnide, mexiletine et flecaïnide.

Antiarythmiques de classe III

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses entre la bupivacaïne et les antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone) n'a été réalisée, mais la prudence est conseillée. Les patients traités par des antiarythmiques de classe III doivent être étroitement surveillés avec un contrôle ECG dans la mesure où les effets cardiaques peuvent être cumulatifs.

Médicaments contenant de l'ergotamine

La bupivacaïne avec épinéphrine ou d'autres vasopresseurs ou vasoconstricteurs ne doivent pas être utilisés en même temps que des médicaments de type ocytocique, car une hypertension sévère persistante peut survenir et des accidents cérébrovasculaires et cardiaques sont possibles.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

L'administration de solutions d'anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine à des patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques peut provoquer une hypertension sévère et prolongée. D'une façon générale, l'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée. Dans les cas où un traitement concomitant est nécessaire, une prudence extrême et une étroite surveillance des patients est essentielle.

Sédatifs

Si des sédatifs sont utilisés pour diminuer l'appréhension du patient, ils doivent être utilisés à doses réduites dans la mesure où les anesthésiques locaux sont, comme les sédatifs, des déprimeurs du système nerveux central et leurs effets peuvent être cumulatifs en cas d'association.

L'utilisation de chloroprocaine ou d'autres anesthésiques locaux avant une anesthésie générale peut perturber l'utilisation ultérieure de bupivacaïne. Pour cette raison et parce que l'innocuité d'une utilisation intercurrente avec la bupivacaïne ou d'autres anesthésiques locaux n'a pas été testée, une telle utilisation n'est pas recommandée.

Antagonistes des récepteurs H₂

Il a été démontré que les antagonistes des récepteurs H₂ (cimétidine et ranitidine) réduisent la clairance de la bupivacaïne (la ranitidine la réduit moins que la cimétidine). Leur administration concomitante peut augmenter la probabilité de toxicité de la bupivacaïne. L'administration d'antihistaminiques de type 2 (H₂) avant une anesthésie péridurale n'est pas conseillée en raison des niveaux toxiques de l'anesthésique local qui peut en résulter.

Interactions du médicament avec les aliments

Les interactions de la bupivacaïne avec les aliments n'ont pas été déterminées.

Interactions du médicament avec les produits à base d'herbes médicinales

Les interactions de la bupivacaïne avec les produits de phytothérapie n'ont pas été déterminées.

Interactions du médicament avec les tests de laboratoire

Les interactions de la bupivacaïne avec les tests de laboratoire n'ont pas été déterminées.

Interactions du médicament avec le mode de vie

Les interactions de la bupivacaïne avec le mode de vie n'ont pas été déterminées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales concernant l'administration

Généralités

Comme pour tous les anesthésiques locaux, la posologie de bupivacaïne varie et dépend de la région à anesthésier, la vascularité des tissus, le nombre de segments neuronaux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relaxation musculaire désirés, la tolérance individuelle, la technique d'anesthésie utilisée et l'état physique du patient. On doit administrer la posologie et la concentration les plus faibles capables d'offrir une anesthésie efficace. L'injection rapide d'un grand volume de solution anesthésique locale doit être évitée et on doit, dans la mesure du possible, plutôt utiliser des doses fractionnelles. En général, le bloc complet de toutes les fibres nerveuses des plus gros nerfs exige les concentrations plus élevées du médicament. Dans les nerfs plus petits, ou lorsque le bloc requis est moins intense (p.ex., pour soulager les douleurs de l'accouchement), les concentrations les plus faibles sont indiquées. Le volume de médicament utilisé aura une incidence sur l'étendue de l'anesthésie.

Aux doses recommandées, la bupivacaïne produit un blocage sensoriel complet, mais l'effet sur la fonction motrice diffère parmi les trois concentrations.

- La solution à 2,5 mg/mL, lorsque utilisée pour un bloc caudal, un bloc péridural ou un blocage de nerfs périphériques, produit un blocage incomplet de la fonction motrice. Doit être utilisée pour les interventions où la relaxation musculaire n'est pas importante, ou lorsqu'un autre moyen offrant une relaxation musculaire est administré en concomitance. Le délai d'action peut être plus lent qu'avec les solutions à 5 mg/mL ou 7,5 mg/mL.
- La solution à 5 mg/mL offre un blocage de la fonction motrice lors des blocs caudal ou péridural ou d'un blocage de nerfs, mais la relaxation musculaire peut s'avérer inadéquate pour les interventions chirurgicales où la relaxation musculaire complète est essentielle.
- La solution à 7,5 mg/mL produit un blocage complet de la fonction motrice. Cette concentration est recommandée uniquement pour le bloc péridural (dose unique) lors de chirurgies abdominales exigeant une relaxation musculaire complète sans l'aide d'autres médicaments, et pour l'anesthésie rétrobulbaire. Elle n'est pas recommandée pour le bloc péridural en obstétrique.

On a fait état de rapports de pharmacovigilance de chondrolyse irréversible chez des patients ayant reçu des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une intervention arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP n'est pas approuvé pour cette indication (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Populations particulières

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état général est affaibli en raison du vieillissement ou d'autres facteurs compromettants, comme l'hépatopathie ou une grave insuffisance rénale, quoique l'anesthésie régionale est souvent indiquée chez ces patients.

Les patients âgés et affaiblis et les patients très malades devraient recevoir des doses réduites proportionnellement à leur âge et leur condition physique.

Posologie recommandée et ajustement de la dose

La durée de l'anesthésie avec la bupivacaïne est telle que, pour la plupart des procédures, une seule dose est suffisante. La posologie maximale doit être individualisée dans chaque cas après évaluation de la taille et de l'état physique du patient, ainsi que la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un point d'injection particulier. Le plus gros de l'expérience à ce jour concerne les doses uniques de bupivacaïne de jusqu'à 175 mg sans épinéphrine; on peut utiliser plus ou moins de médicament selon chaque cas individuel. Les posologies maximales de bupivacaïne s'appliquent à un jeune homme en santé de 70 kilogrammes. Il n'est toutefois pas recommandé de dépasser cette dose chez les personnes plus lourdes.

Présentement, il existe suffisamment de preuves cliniques avec les techniques à doses multiples ou aux doses intermittentes pour permettre des recommandations précises pour la pratique de telles procédures. Par contre, l'expérience clinique limitée dans ce contexte d'utilisation indique que la bupivacaïne peut être répétée en 3 à 6 heures; les doses quotidiennes totales ont atteint 400 mg. La durée de l'effet anesthésiant peut être prolongée par l'ajout d'un vasoconstricteur, p.ex., l'épinéphrine.

La concentration à 7,5 mg/mL de la solution isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP n'est pas recommandée pour l'anesthésie ou l'analgésie en obstétrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les concentrations à 5 mg/mL et à 2,5 mg/mL de la solution isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP sont recommandées pour l'anesthésie et l'analgésie obstétriques lors de l'accouchement.

Lorsque des blocs prolongés sont utilisés, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire une lésion neurale locale doivent être considérés. La posologie maximale doit être individualisée dans chaque cas après évaluation de la taille et de l'état physique du patient, ainsi que de la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un point d'injection particulier. L'expérience à ce jour indique que 400 mg administrés sur 24 heures est bien toléré chez l'adulte moyen. Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données, on ne doit pas dépasser cette dose en 24 heures.

Afin d'éviter l'injection intravasculaire, on doit répéter l'aspiration avant et pendant l'administration de la dose principale, qui pourrait être perfusée lentement ou en doses

incrémentales à un débit de 15-50 mg/min., tout en observant les signes vitaux du patient et en maintenant un contact verbal. Une injection intravasculaire par inadvertance peut être reconnue par une augmentation temporaire du rythme cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de bloc rachidien. Si des symptômes toxiques surviennent, on doit immédiatement mettre fin à la perfusion.

Adultes :

Le tableau suivant est présenté en tant que guide pour l'emploi de la bupivacaïne chez les adultes. Les doses présentées se sont généralement avérées satisfaisantes pour le patient moyen. Il peut être nécessaire de réduire la dose selon l'âge et l'état physique du patient. L'expérience du clinicien et sa connaissance de l'état du patient sont importants pour le calcul de la dose requise.

Tableau 1 Recommandations posologiques pour les adultes.

TYPE DE BLOC	CONC. (mg/mL)	CHAQUE DOSE ^a mL	mg	DÉLAI D'ACTION (min.)	DURÉE (h) Sans épinéphrine	INDICATION
Infiltration locale	2,5	Jusqu'à 60 ^b	Jusqu'à 150 ^b	1-3	3-4	Interventions chirurgicales et analgésie postopératoire.
	5	Jusqu'à 30 ^b	Jusqu'à 150 ^b	1-3	4-8	
Épidural lombaire	2,5	6-15	15-37,5	2-5	1-2	Soulagement de la douleur associée au travail, à l'accouchement et à la douleur postopératoire. Interventions chirurgicales, y compris les césariennes.
	5	15-30	75-150	15-30	2-3	
Thoracique	2,5	5-15	12,5-37,5 25-50	10-15	1,5-2	Interventions chirurgicales.
	5	5-10		10-15	2-3	
Épidural caudal	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2	Soulagement de la douleur et emploi diagnostique. Interventions chirurgicales et analgésie postopératoire.
	5	20-30	100-150	15-30	2-3	
Intercostal (par nerf)	5	2-3	10-15	3-5	4-8	Soulagement de la douleur en lien avec une chirurgie, la douleur postopératoire et les traumatismes.
Bloc du plexus brachial	5	30	150	15-30	4-8	Interventions chirurgicales.
Sciatique	5	10-20	50-100	15-30	4-8	Interventions chirurgicales.
Digital	2,5	1-5	2,5-12,5	2-5	3-4	Interventions chirurgicales.
Nerfs périphériques	2,5	Jusqu'à 40 ^b	up to 100 ^b	10-20	3-5	Thérapeutique (soulagement de la douleur). Interventions chirurgicales.
	5	up to 30 ^b	up to 150 ^b	5-10	4-8	
Bloc sympathique ^d du ganglion stellaire	2,5	5-15	12,5- 37,5	10-20	3-6	Conditions ischémiques ou sympathiques ou douleurs soutenues, p.ex., conditions de

TYPE DE BLOC	CONC. (mg/mL)	CHAQUE DOSE ^a mL	mg	DÉLAI D'ACTION (min.)	DURÉE (h) Sans épinéphrine	INDICATION
Bloc paravertébral lombaire	2,5	10-20	25-50	10-20	3-6	douleur viscérale, comme la pancréatite ou le cancer ou la douleur liée au zona.
Bloc plexus cœliaque	2,5	20-40	50-100	10-20	3-6	

- a Pour blocs périduraux (épidural); la dose inclut le dose test « À l'Étude ».
- b On a fait état de rapports de pharmacovigilance de chondrolyse irréversible chez des patients ayant reçu des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une intervention arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP n'est pas approuvé pour cette indication (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Généralités)
- c Sans épinéphrine.
- d Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Enfants :

Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données, la bupivacaïne n'est pas recommandée pour les enfants de moins de deux (2) ans. Les restrictions suivantes s'appliquent à l'emploi du chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP pour les enfants de plus de 2 ans : (a) les solutions isotoniques de bupivacaïne ne sont pas recommandées pour l'utilisation rachidienne; (b) la solution à 7,5 mg/mL n'est pas recommandée chez les jeunes patients de moins de 12 ans.

Pour l'administration par bolus ou par injections intermittentes, sauf sur indication contraire (voir le tableau 2), une dose de jusqu'à 2 mg/kg de bupivacaïne est recommandée. La dose administrée dépendra de l'âge et du poids corporel du patient, du site de chirurgie, et de l'état général du patient. Pour les concentrations et posologies recommandées, consultez le tableau suivant :

Tableau 2 Recommandations posologiques chez les enfants (de plus de 2 ans) pour la bupivacaïne sans épinéphrine - solution isotonique

Type of bloc	Conc. (mg/mL)	chaque dose	
		mL/kg	mg/kg
Infiltration local	2,5	Jusqu'à 0,8	Jusqu'à 2
	5	Jusqu'à 0,4	Jusqu'à 2
-Caudal, péridural ^b			
-Lombosacré	2,5	0,5	1,25 ^d
-Thoraco-lombaire	2,5	0,6- 1,0	1,5- 2,5 ^d
Péridural lombaire	2,5	0,5-1,0	1,25- 2,5
	5	0,3-0,5	1,5-2,5
Dorsal (pénien)	2,5 ^a	0,1-0,2	0,25-0,5
	5 ^a	0,1-0,2	0,5-1,0

REMARQUE : L'emploi de bupivacaïne sans épinéphrine pour l'anesthésie et/ou l'analgésie peut d'ajouter à l'anesthésie générale légère

^a Sans épinéphrine

^b Considérer tant l'âge que le poids pour le calcul des posologies

^c Délai d'action : 20-30 minutes; Durée : 2-6 heures

Emploi en anesthésie péridurale

Lorsqu'une dose d'épidural doit être injectée, une dose d'essai d'un anesthésique local est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On doit maintenir un contact verbal et surveiller, à répétition, le rythme cardiaque et la tension artérielle pendant cinq minutes après la dose d'essai. En l'absence de signes d'injection sous-arachnoïdes ou intravasculaire, la dose principale peut être administrée.

Pendant l'administration de l'épidural, la bupivacaïne devrait être administrée lentement en doses incrémentales de 3 à 5 mL, avec suffisamment de temps entre les doses pour détecter toute manifestation toxique d'injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle.

Les solutions en fioles multidose contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle (agent de conservation antimicrobien) et ne doivent pas être utilisées car leur innocuité n'a pas été établie pour cette indication (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

SURDOSAGE

Une toxicité systémique aiguë liée aux anesthésiques locaux est généralement due à des concentrations plasmatiques élevées observées au cours de l'utilisation thérapeutique des anesthésiques locaux ou d'une injection accidentelle intravasculaire ou sous-arachnoïdienne, ou d'une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones vascularisées, ou d'un surdosage, et

se traduit essentiellement par des signes du système nerveux central et du système cardiovasculaire (Voir **réactions indésirables** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les réactions du système nerveux central sont semblables pour tous les anesthésiques locaux de type amide, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois sur le plan quantitatif et sur le plan qualitatif.

Symptômes

L'injection intravasculaire accidentelle d'un anesthésique local peut provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (dans un délai de quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison d'une augmentation plus lente de la concentration sanguine de l'anesthésique local.

La toxicité sur le système nerveux central est une réponse graduelle avec des signes et symptômes de sévérité croissante. Les premiers symptômes à apparaître sont habituellement des paresthésies péri-buccales, un engourdissement de la langue, des sensations ébrieuses, une hyperacousie, des acouphènes et des troubles de la vision. Une dysarthrie, des secousses musculaires ou des tremblements sont plus graves et précèdent la survenue de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec un comportement névrotique. Une perte de connaissance et une crise de grand mal peuvent suivre, pouvant durer de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement après les convulsions à cause d'une augmentation de l'activité musculaire, et aussi à cause d'une perturbation de la respiration normale et la perte de perméabilité des voies respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie augmentent et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La récupération a lieu en raison de la redistribution, de la biotransformation subséquente et de l'excrétion de l'anesthésique local. La récupération peut être rapide à moins que de grandes quantités de médicaments ait été administrées.

De graves cas de toxicité du *système cardiovasculaire* peuvent se manifester; ils sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous puissants sédatifs ou recevant une anesthésie générale, les symptômes prodromiques du SNC pourraient être absents. Une hypotension, une bradycardia, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent survenir en raison de fortes concentrations systémiques d'anesthésiques locaux, mais dans de rares cas, des arrêts cardiaques se sont produits sans qu'il n'y ait d'effets prodromiques du SNC.

Les réactions toxiques cardiovasculaires sont habituellement liées à une action dépressive sur le système de conduction cardiaque et le myocarde, conduisant à une baisse du débit cardiaque, une hypotension, un bloc de branche cardiaque, une bradycardie et parfois une arythmie ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) et un arrêt cardiaque.

Chez les enfants, les signes précoces de toxicité d'anesthésique local peuvent être difficiles à détecter dans les cas où le bloc est pratiqué pendant l'anesthésie générale.

Traitement

Le premier élément à prendre en compte est la prévention, réalisée au mieux grâce à une surveillance constante et attentive des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque injection de l'anesthésique. Au premier signe de changement, il faut administrer de l'oxygène. Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'injection de l'anesthésique local doit être immédiatement arrêtée.

LA PREMIÈRE ÉTAPE DE LA PRISE EN CHARGE DE RÉACTIONS TOXIQUES SYSTÉMIQUES, COMME DE L'HYPOVENTILATION OU D'UNE APNÉE, EST D'ASSURER IMMÉDIATEMENT (PUIS DE MAINTENIR) LA LIBERTÉ DES VOIES AÉRIENNES DU PATIENT, D'UTILISER UNE VENTILATION ASSISTÉE OU CONTRÔLÉE AVEC DE L'OXYGÈNE PUR, ET ENFIN D'UTILISER UN SYSTÈME D'ADMINISTRATION PERMETTANT IMMÉDIATEMENT DE MAINTENIR UNE PRESSION POSITIVE DANS LES VOIES AÉRIENNES AU MASQUE OU PAR INTUBATION ENDOTRACHÉALE. Cela peut prévenir la survenue de convulsions s'il n'y en a pas déjà eu.

Le traitement de soutien du système cardiovasculaire comporte des liquides administrés par voie intraveineuse et, s'il y a lieu, des agents vasopresseurs (comme l'épinéphrine qui augmente la contractilité myocardique).

Utiliser, si nécessaire, des médicaments pour contrôler les convulsions. L'injection d'un relaxant musculaire par bolus intraveineux (par exemple, succinylcholine 1 mg/kg de poids corporel) paralysera le patient sans déprimer le système nerveux central ou l'appareil cardiovasculaire et facilitera l'intubation endotrachéale, la ventilation contrôlée, garantissant une oxygénation optimale. Un anticonvulsivant doit être administré par voie intraveineuse si les convulsions ne cessent pas spontanément après 15 à 20 secondes. Une dose de diazépam en bolus intraveineux (0,1 mg/kg) ou de thiopental (1-3 mg/kg) permettra la ventilation et bloquera la stimulation du système nerveux central; cependant, ces médicaments dépriment également le SNC ainsi que les fonctions respiratoires et cardiaques, aggravant une possible dépression déjà présente, ce qui peut se traduire par la survenue d'une apnée. Le thiopental contrôlera rapidement les convulsions; l'action du diazépam sera plus lente. Des convulsions prolongées peuvent menacer la ventilation et l'oxygénation du patient. L'administration intraveineuse de barbituriques, d'anticonvulsivants ou de relaxants musculaires ne doit être pratiquée que par des personnes ayant l'habitude de les utiliser. Pour plus d'information sur les techniques et procédures spécifiques, se reporter aux ouvrages de référence.

Des données cliniques récentes collectées chez des patients présentant des convulsions induites par un anesthésique local ont démontré la progression rapide en une minute de l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose avec la bupivacaïne, après l'apparition des convulsions. Ces

observations suggèrent que la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone sont très augmentées au cours des convulsions induites par un anesthésique local et elles mettent en lumière l'importance d'une ventilation immédiate et efficace avec de l'oxygène, ce qui peut éviter un arrêt cardiaque.

Si une dépression cardiovasculaire est évidente (hypotension, bradycardie), 5 à 10 mg IV d'épinéphrine doivent être administrés et éventuellement répétés, si nécessaire, après 2 à 3 minutes. Les enfants doivent recevoir de l'éphédrine en tenant compte de leur âge et de leur poids.

Une réanimation cardiopulmonaire doit être immédiatement instituée en cas de survenue d'un arrêt circulatoire. Une oxygénation et ventilation optimales continues ainsi qu'un soutien circulatoire et le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale, car l'hypoxie et l'acidose augmenteront la toxicité systémique des anesthésiques locaux. De l'épinéphrine (0,1 à 0,2 mg en injection intraveineuse ou intracardiaque) doit être administrée dès que possible et répétée si nécessaire. Le succès de la réanimation peut nécessiter des efforts prolongés.

La position en décubitus dorsal est dangereuse chez les femmes enceintes à terme en raison de la compression de l'aorte et de la veine cave par l'utérus gravide. En conséquence, au cours du traitement d'une toxicité systémique, d'une hypotension maternelle ou d'une bradycardie fœtale à la suite d'un bloc régional, la parturiente doit être maintenue en décubitus latéral gauche si possible, ou il faut tenter de déplacer l'utérus manuellement pour libérer les grands vaisseaux. La réanimation des patientes obstétricales peut prendre davantage de temps que la réanimation des femmes qui ne sont pas enceintes; la compression cardiaque à thorax fermé risque d'être inefficace. L'accouchement rapide du fœtus peut améliorer la réponse aux efforts de réanimation.

En cas de survenue d'un arrêt cardiaque, un bon résultat peut nécessiter des efforts de réanimation prolongée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La bupivacaïne était un anesthésique local de type amide à durée d'action prolongée ayant à la fois des effets anesthésiques et analgésiques. À forte dose, elle produit une anesthésie chirurgicale tandis qu'à des doses plus faibles, elle produit un bloc sensitif (analgésie) avec un blocage moins prononcé sur la motricité.

Mode d'action

La bupivacaïne stabilise la membrane neuronale et évite à la fois la création et la conduction des influx nerveux, exerçant ainsi une action anesthésique locale. Comme d'autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne entraîne un blocage réversible de la propagation des influx le long des fibres nerveuses en empêchant la pénétration des ions sodium à travers la membrane cellulaire

des fibres nerveuses. Le canal sodium de la membrane cellulaire du nerf est considéré comme étant le récepteur des molécules d'anesthésiques locaux.

Apparition et durée de l'action

L'effet est d'installation rapide et l'anesthésie dure longtemps. La durée d'action d'un anesthésique local dépend d'un certain nombre de facteurs tels que le site d'injection, la voie d'administration, la concentration et le volume (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La persistance d'une période d'analgésie après le retour des sensations a été également constatée; le besoin d'antalgiques puissants au cours de cette période est réduit. La présence d'épinéphrine peut prolonger la durée d'action pour des infiltrations et des blocs nerveux périphériques; son effet est moins marqué sur les blocs périduraux.

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL possède une longue durée d'action de 2-5 heures après une injection péridurale unique et jusqu'à 12 heures après un bloc des nerfs périphériques. Le délai d'action de blocage est plus lent qu'avec la lidocaïne, surtout lorsqu'on anesthésie de gros nerfs. Lorsqu'employé en faibles concentrations, soit 2,5 mg/mL, l'effet sur les fibres nerveuses motrices est moindre et la durée d'action est plus courte.

Hémodynamique

La bupivacaïne, comme les autres anesthésiques locaux, peut également avoir une action sur d'autres membranes excitables (par exemple dans le cerveau et le myocarde). Si de trop grandes quantités de médicament atteignent rapidement la circulation générale, des signes et symptômes de toxicité apparaîtront, provenant principalement du système nerveux central et de l'appareil cardiovasculaire.

La toxicité sur le système nerveux central (voir **SURDOSAGE**) précède habituellement les effets sur l'appareil cardiovasculaire dans la mesure où cette toxicité sur le SNC apparaît pour des concentrations plasmatiques plus faibles. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur incluent une conduction ralentie, un inotropisme négatif et, finalement, un arrêt cardiaque.

Des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardia) peuvent survenir après l'administration d'un épidural; ceux-ci dépendent de l'étendue du bloc sympathique concomitant.

Pharmacocinétique

Absorption: La concentration plasmatique des anesthésiques locaux dépend d'un certain nombre de facteurs : doses, voie d'administration, état hémodynamique/circulatoire du patient et vascularisation du site d'injection. L'adjonction d'épinéphrine avec la bupivacaïne peut abaisser la concentration plasmatique maximum, mais le délai d'atteinte de la concentration plasmatique

maximum est habituellement peu modifié. L'effet varie en fonction du type de bloc, de la dose et de la concentration.

À la suite d'une injection de chlorhydrate de bupivacaïne pour un bloc caudal, un bloc péridural (épidural), ou un blocage des nerfs périphériques chez l'homme, les concentrations maximales de chlorhydrate de bupivacaïne dans le sang sont atteintes en 30 à 45 minutes, suivi d'un déclin graduel à des taux insignifiants pendant les prochaines trois à six heures. Les blocs intercostaux donnent les plus fortes concentrations plasmatiques (concentrations plasmatiques maximales de l'ordre de 1-4 mg/L après une dose de 400 mg dose), tandis que les injections abdominales sous-cutanées donnent les concentrations plasmatiques les plus faibles. Les blocs périduraux et les blocs de plexus majeurs sont intermédiaires. L'anesthésie péridurale et l'anesthésie générale par bloc de plexus sont intermédiaires. Chez les enfants, on observe une absorption rapide et de fortes concentrations plasmatiques (de l'ordre de 1-1,5 mg/L après une dose de 3 mg/kg) avec le bloc caudal.

La bupivacaïne démontre une absorption biphasique complète à partir de l'espace péridurale avec des demi-vies plasmatiques de l'ordre de sept minutes après l'administration initiale, qui s'allongent sur six heures au fil du temps. L'absorption lente limite la vitesse d'élimination de la bupivacaïne, ce qui explique pourquoi la demi-vie d'élimination apparente après l'administration de l'épidural est plus longue qu'après l'administration intraveineuse.

Distribution: Les anesthésiques locaux sont liés à des degrés variables aux protéines plasmatiques. Les molécules hautement lipophiles, comme la bupivacaïne, ont un taux de liaison aux protéines beaucoup plus élevé que les molécules hydrophiles. Chez l'adulte normal, environ 95 % de la bupivacaïne sont liés aux protéines. Habituellement, le pourcentage de liaison du médicament aux protéines plasmatiques est d'autant plus élevé que sa concentration plasmatique est basse. Si les concentrations de protéines plasmatiques sont diminuées, la proportion de molécules libres disponibles pour exercer une action sera plus importante. La bupivacaïne est principalement liée à la glycoprotéine acide alpha-1.

La bupivacaïne traverse facilement le placenta et l'équilibre de concentrations de la fraction non liée est rapidement atteint. La vitesse et l'importance de la diffusion sont régies par (1) le taux de liaison aux protéines plasmatiques, (2) le pourcentage de formes ioniques et (3) le degré de liposolubilité. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez le fœtus est inférieur à celui de la mère, ce qui aboutit à des concentrations plasmatiques totales plus basses chez le fœtus que chez la mère. Cependant, la concentration des formes libres est identique chez la mère et chez le fœtus.

Le ratio fœto-maternel des anesthésiques locaux semble être inversement proportionnel au degré de liaison ou protéine plasmatique, car seule la forme libre, non liée de la molécule peut traverser le placenta. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP ayant une forte capacité de liaison aux protéines (95 %) a un ratio fœto-maternel bas (0,2 à 0,4).

La clairance plasmatique totale de la bupivacaïne est de 0,58 L/min; son volume de distribution en phase de plateau est de 73 L.

Une augmentation de la concentration plasmatique totale a été observée pendant la perfusion péridurale continue en cas d'analgésie postopératoire. Ceci est en lien avec une augmentation postopératoire en alpha-1-glycoprotéine acide. La concentration libre, c'est-à-dire, active sur le plan pharmacologique, est semblable avant et après la chirurgie.

Métabolisme : En raison de sa structure amide, la bupivacaïne est essentiellement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et N-déalkylation en 2,6- pipécoloxylidine (PPX), toutes deux médiées par le cytochrome P450 3A4. Le principal métabolite de la bupivacaïne est la pipécoloxylidine, un dérivé déalkylé. Les patients présentant une insuffisance hépatique sont davantage exposés au risque de toxicité des anesthésiques locaux de type amide.

Excrétion : La demi-vie d'élimination plasmatique du chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP chez l'adulte est de 2,7 heures (intervalle de 1,2 à 4,6 heures). Chez le nourrisson, la demi-vie est comprise entre 6 et 22 heures, ce qui est significativement plus long que chez l'adulte. La demi-vie est également prolongée chez les patients âgés. Le ratio d'extraction hépatique de la bupivacaïne est intermédiaire (0,38) après administration par voie intraveineuse. La pharmacocinétique est semblable à celle des adultes chez des enfants âgés de 1 à 7 ans.

Le rein est le principal organe excréteur de la majorité des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. L'excrétion urinaire peut être modifiée par la perfusion rénale et les facteurs modifiant le pH urinaire.

La clairance de la bupivacaïne est presque entièrement due au métabolisme hépatique et davantage sensible aux modifications intrinsèques de la fonction enzymatique du foie qu'à sa perfusion.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP entre 20°C et 25°C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée ou si elle contient un précipité. Ne pas utiliser le produit si la solution présente un aspect brouillé, des particules, une décoloration ou une fuite.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions isotoniques

Ces solutions ne sont pas destinées à l'anesthésie rachidienne.

Les solutions de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP peuvent être passées à l'autoclave à une pression de 15 livres, à 121°C (250°F) pendant 15 minutes. Ne pas utiliser si la solution est décolorée ou si elle contient un précipité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

La solubilité de la bupivacaïne est limitée à un pH > 6,5. Cela doit être pris en compte lorsque des solutions alcalines (des bicarbonates) sont ajoutées, car une précipitation pourrait alors avoir lieu.

Composition et Conditionnement

Composition

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 2,5 mg/mL – sans agent de conservation

Chaque mL contient : 2,5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne USP. Ingrédients non médicinaux : 8,6 mg de chlorure de sodium, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide hydrochlorique ajoutée pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 2,5 mg/mL - avec agent de conservation

Chaque mL contient : 2,5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne USP. Ingrédients non médicinaux : 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (en tant qu'agent de conservation), 8.6 mg de chlorure de sodium, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide hydrochlorique ajoutée pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL - sans agent de conservation

Chaque mL contient : 5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne USP. Ingrédients non médicinaux : 8,1 mg de chlorure de sodium, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide hydrochlorique ajoutée pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL - avec agent de conservation

Chaque mL contient : 5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne USP. Ingrédients non médicinaux : 1 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (en tant qu'agent de conservation), 8,1 mg de chlorure de sodium, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide hydrochlorique ajoutée pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 7,5 mg/mL - sans agent de conservation

Chaque mL contient : 7,5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne USP. Ingrédients non médicinaux : 7,6 mg de chlorure de sodium, une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide hydrochlorique ajoutée pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Conditionnement

- **Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 2,5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles multi-dose de 50 mL (parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation) boîte de 1
- **Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles multi-dose de 50 mL (parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation) boîte de 1
- **Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 7,5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5

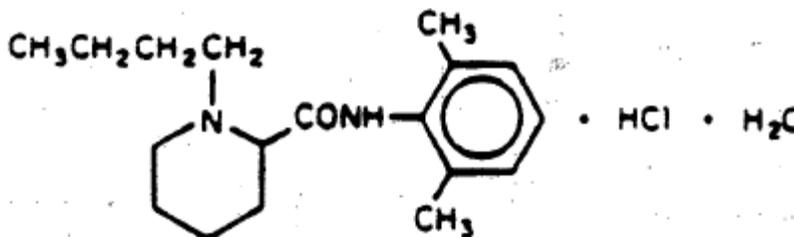
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Chlorhydrate de bupivacaïne

Nom propre :	Chlorhydrate de bupivacaïne monohydraté
Nom chimique :	(2RS)-1-Butyl- N-(2, 6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide chlorhydrate monohydrate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{29}ClN_2O \cdot H_2O$ 342,90

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Il s'agit d'une poudre cristalline blanche facilement soluble dans 95 % d'éthanol, soluble dans l'eau est légèrement soluble dans le chloroforme ou l'acétone.
--------------------------------------	--

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les anesthésiques locaux bloquent la création et la conduction des influx nerveux, vraisemblablement en augmentant le seuil d'excitation électrique du nerf, en ralentissant la propagation de l'influx nerveux et en réduisant le taux de montée du potentiel d'action. D'une manière générale, la progression de l'anesthésie est liée au diamètre, à la myélinisation et à la vitesse de conduction des fibres nerveuses concernées. L'ordre dans lequel se produit la perte des fonctions nerveuses est le suivant : (1) douleur, (2) température, (3) toucher, (4) proprioception, et (5) tonus des muscles squelettiques.

Après l'injection de bupivacaïne pour un bloc caudal, un bloc péridural ou un bloc nerveux périphérique chez l'homme, les concentrations sanguines maximales ont été atteintes en 30 à 45

minutes, suivies par une baisse jusqu'à des concentrations non significatives dans les 3 à 6 heures suivantes.

Au cours des études sur le métabolisme chez le rat, des doses sous-cutanées de bupivacaïne marquée au C¹⁴ ont été rapidement absorbées. Des concentrations relativement élevées ont été retrouvées dans le tube digestif, le foie, la rate et les reins. La radioactivité a été élevée dans le tissu adipeux, immédiatement après l'administration du médicament, mais elle a rapidement diminué et était indétectable au bout de 24 heures.

Chez le rat, la voie principale de biotransformation est la glycoconjugaion par l'acide glycuronique. En raison de sa structure amide, la bupivacaïne n'est pas détoxifiée par les estérases plasmatiques.

Comme les autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne est métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et N-déalkylation en 2,6-pipécoloxylidine (PPX), toutes deux médiées par le cytochrome P450 3A4. Les métabolites ont une activité pharmacologique inférieure à celle de la bupivacaïne. La bupivacaïne et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins.

TOXICOLOGIE

Les déterminations de la DL₅₀ aiguë chez la souris et le rat ont été les suivantes :

	Voie d'administration	Espèce	DL ₅₀ aiguë ± écart-type mg/kg à 24 heures
Chlorhydrate de bupivacaïne à 5 mg/mL	I.V.	Souris	7,1 ± 0,6
	I.V.	Rat	6,2 ± 0,5
	S.C.	Souris	63 ± 7
	S.C.	Rat	63 ± 9

À des doses intraveineuses élevées chez les souris et les rats, les symptômes de toxicité ont inclus une stimulation du SNC suivie de convulsions. La stimulation centrale est suivie d'une dépression et du décès provoqué, habituellement, par la dépression respiratoire. Des chiens ont toléré des doses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg par voie intramusculaire, avec et sans épinéphrine.

La bupivacaïne a provoqué des crises convulsives chez les singes Rhésus lorsque les concentrations sériques ont atteint une plage de 4,5 à 5,5 µg/mL.

Il n'y a pas eu de modifications pathologiques significatives après l'administration de doses infralétales de bupivacaïne à des rats, lapins, chiens et singes à l'exception de réactions inflammatoires liées à la dose dans le tissu musculaire des sites d'injection. Au cours d'études

d'irritation sur les lapins, la guérison des lésions intramusculaires avait bien progressé ou était terminée dans les sept jours suivants l'injection.

Libelius et d'autres ont décrit des modifications de type dénervation dans les muscles squelettiques de rats après injection intramusculaire répétée dans le même site. Toutefois, d'après ces auteurs, il est peu probable que les conditions dans lesquelles ces modifications sont survenues soient remplies lors de l'utilisation clinique du médicament.

Aucune réponse allergique immédiate ou retardée n'a été observée chez des cobayes après un test de dépistage d'une allergie. Aucune preuve d'effets tératogènes induits par le médicament n'a été observée sur des rats et des lapins ayant reçu des injections sous-cutanées de bupivacaïne.

Une baisse de la survie dans les portées de jeunes rats et un effet embryocide chez les lapins ont été observés quand du chlorhydrate de bupivacaïne a été administré à ces espèces à des doses comparables à, respectivement, neuf et cinq fois la dose quotidienne maximum recommandée chez l'homme (400 mg).

RÉFÉRENCES

1. Beazley JM, Taylor G, Reynolds, F. Placental transfer of bupivacaine after paracervical block. *Obstet Gynecol* 1972 Jan; 39(1):2-6.
2. Bailie D, Ellenbecker T. Severe chondrolysis after shoulder arthroscopy: A case series. *J Shoulder Elbow Surg* 2009; 18(5):742-747.
3. Blaise GA, Roy WL. Spinal anesthesia for minor paediatric surgery. *Can Anaesth Soc J* 1986 Mar; 33(2):227-30.
4. Broadman LM, Hanallah RS, Norden JM. "Kiddie Caudals": Experience with 1154 consecutive cases without complications. *Anesth Analg* 1987; 66:848-54.
5. Bromage PR. An evaluation of bupivacaine in epidural analgesia for obstetrics. *Can Anaesth Soc J*. 1969 Jan; 16(1):46-56
6. Bromage PR. A comparison of bupivacaine and tetracaine in epidural analgesia for surgery. *Can Anaesth Soc J*. 1969 Jan; 16(1):37-45.
7. Brown RA and Catton DV. Use of bupivacaine in labour. *Can Anaesth Soc J* 1971 Jan; 18(1): 23-32.
8. Carolan JA, Cerasoli JR, Houle TV. Bupivacaine in retrobulbar anesthesia. *Ann Ophthalmol*. 1974 Aug; 6(8):843
9. Cartwright PD, McCarroll SM, Antzaka C. Maternal heart rate changes with a plain epidural test dose. *Anesthesiology* 1986 Aug; 65(2):226.
10. Dain SL, Rolbin SH, Hew EM. The epidural test dose in obstetrics: Is it necessary? *Can J Anaesth* 1987 Nov; 34(6):601-5.
11. Dalens B, Tanguy A, Haberer JP. Lumbar epidural anesthesia for operative and postoperative pain relief in infants and young children. *Anaesth Analg* 1986 Oct; 65(10):1069-73.
12. Desparmet J, Meistelman C, Barre J, Saint-Maurice C. Continuous epidural infusion of bupivacaine for postoperative pain relief in children. *Anesthesiology* 1987 Jul; 67(1):108-10.
13. Downing JW. Bupivacaine - A clinical assessment in lumbar extradural block. *Brit J Anaesth* 1969 May; 41(5):427-32.
14. Duthie AM, Wyman JB, Lewis GA. Bupivacaine in labour. *Anaesthesia* 1968 March;

23(1):20-26.

15. Forgas-Babjak A, McChesney J, Morison DH. The efficacy of bupivacaine 0.75 per cent as an epidural test dose. *Can Anaesth Soc J* 1980 Sept; 27(5):500-501.

16. Gills JP, Rudisill JE. Bupivacaine in cataract surgery. *Ophthalmic Surgery*. 1974 Winter; 5(4):67-70.

17. Hannington-Kiff JG. Treatment of intractable pain by bupivacaine nerve block. *Lancet* 1971 Dec 25; 2(7739):1392-4.

18. Hyman MD, Shnider SM. Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine associated with obstetrical conduction anaesthesia. *Anesthesiology* 1971 Jan; 34(1):81-6.

19. Kennerdell JS, Rydze D, Robertson M. Comparison of retrobulbar marcaine and combined marcaine-carbocaine in ophthalmic surgery. *Ann Ophthalmol* 1976 Oct; 8(10):1236-40.

20. Libelius R, Sonesson B, Stamenović BA, Thesleff S. Denervation-like changes in skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic. *Marcaine J Anat* 1970 Mar; 106(Pt 2):297-309.

21. Lund, PC, Cwik JC, Gannon RT. Extradural anesthesia: choice of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975 Feb; 47 suppl: 313-21.

22. Mather LE, Long GJ, Thomas J. Binding of bupivacaine to maternal and foetal plasma proteins. *J Pharm Pharmacol* 1971 May; 23(5):359-65.

23. Mather LE, Long GJ, Thomas J. I.V. toxicity and clearance of bupivacaine in Man *Clin Pharmacol Therap* 1971 Nov-Dec; 12(6):935-43.

24. McMorland GH, Biehl DR, Palahniuk RJ. Report of Canadian anaesthetists' society ad hoc committee on cardiotoxicity of bupivacaine. May 1984.

25. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Thompson GE. Bupivacaine HCl: A summary of investigational use in 3274 cases. *Anesth Analg* 1971 Sep-Oct; 50(5):856-72.

26. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Caudal and epidural blocks with bupivacaine for childbirth. Report of 657 parturients. *Obstet Gynec* 1971 May; 37(5):667-76.

27. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Bupivacaine for peripheral nerve block. A comparison with mepivacaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesthesiology* 1970 May; 32(5):460-3.

- 29.** Moore DC, Mather LE, Bridenbaugh LD, Balfour RI, Lysons DF, Horton WG. Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 1976 Nov-Dec; 55(6):763-8.
- 30.** Moore DC, Mather LE, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI, Lysons DF, *et al.* Bupivacaine (Marcaine*): An evaluation of its tissue and systemic toxicity in humans. *Acta Anesth Scand* 1977; 21(2):109-21.
- 31.** Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI, Horton WG. Factors determining dosages of amide-type local anesthetic drugs. *Anesth* 1977 Sep; 47(3):263-8.
- 32.** Noble AD, Craft IL, Bootes JA, Edwards PA, Thomas DJ, Mills KL. Continuous epidural analgesia using bupivacaine, A study of the foetus and newborn child. *J Obstet Gyn Br CommonW* 1971 Jun; 78(6):559-63.
- 33.** Reynolds F. Metabolism and excretion of bupivacaine in man: A comparison with mepivacaine. *Br J Anaesth* 1971 Jan; 43(1):33-7.
- 34.** Solomon D, Navaie M, Stedje-Larsen E, Smith J, Provencher M. Glenohumeral Chondrolysis After Arthroscopy: A Systematic Review of Potential Contributors and Causal Pathways. *J Arthr Rel Surg* 2009; 25(11):1329-1342.
- 35.** Shandling B, Steward DJ. Regional analgesia for postoperative pain in pediatric outpatient surgery. *J Pediatr Surg.* 1980 Aug; 15(4):477-80.
- 36.** Simcock MJ. Bupivacaine for regional analgesia in labour. *Med J Aust* 1971; 1:889-891.
- 37.** Steel GC, Dawkins CJM. Extradural lumbar block with bupivacaine (Marcaine). *Anaesthesia* 1968; 23:14-19.
- 38.** Thomas J, Long G, Moore G, Morgan D. Plasma protein binding and placental transfer of bupivacaine. *Clin Pharmacol Ther* 1976 Apr; 19(4):426-34.
- 39.** Veering B, Burm AG, van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: Effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987 Jul; 66(7):589-93.
- 40.** Watt MJ, Ross DM, Atkinson RS. A double blind trial of bupivacaine and lignocaine, latency and duration in extradural blockade. *Anaesthesia* 1968 Jul; 23(3):331-7; 23:331.

- 41.** Widman B. Plasma concentration of local anaesthetic agents in regard to absorption, distribution and elimination, with special reference to bupivacaine. Br J Anaesth 1975 Feb; 47 suppl: 231-6.
- 42.** McNickle A, L'Heureux D, Provencher M, Romeo A, Cole B. Postsurgical Glenohumeral Arthritis in Young Adults. Am J Sports Med 2009; 37(9):1784-1791.
- 43.** Monographie de produit Marcaine™, Hospira Healthcare Corporation, Date de révision : Le 6 avril 2011.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les cas dans lesquels ce médicament est utilisé:

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP est utilisé pour anesthésier une partie du corps en cas d'intervention chirurgicale et aussi pour soulager la douleur. Il peut être utilisé :

- Pour anesthésier la région du corps où il y aura intervention chirurgicale;
- Pour offrir un soulagement de la douleur lors du travail et de l'accouchement et après une chirurgie ou une blessure grave.

Effets de ce médicament :

Le chlorhydrate de bupivacaïne USP agit en empêchant les nerfs dans la zone injectée de transmettre des sensations de douleur, de chaleur ou de froid. Vous pourrez, cependant, toujours éprouver certaines sensations comme la pression ou le toucher. De cette façon, le nerf ou les nerfs sont anesthésiés/engourdis dans la partie du corps qui fera l'objet de la chirurgie. Dans de nombreux cas, cela signifie aussi que les nerfs des muscles de la région seront aussi bloqués, entraînant une faiblesse ou une paralysie temporaires.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont allergiques :

- au chlorhydrate de bupivacaïne
- à tout autre anesthésique de type « -caïne »
- à n'importe lequel des ingrédients non médicamenteux contenus dans le produit (voir QUELS SONT LES INGRÉDIENTS NON MÉDICAMENTEUX, ci-dessous)

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP (en fioles multi-dose) ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont allergiques au parahydroxybenzoate de méthyle, aux autres parabènes ou au PABA.

En raison de la possibilité de lésions irréversibles des articulations, la douleur consécutive à une chirurgie articulaire ne doit pas être prise en charge par perfusion de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP dans l'articulation (c'est-à-dire par l'emploi d'une « pompe antidouleur » postopératoire).

Quel est l'ingrédient médicamenteux:

Chlorhydrate de bupivacaïne

Quels sont les ingrédients non médicamenteux:

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP contient : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique ajouté pour ajuster le pH et eau pour injection. Les fioles multi-dose contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation.

Formes posologiques:

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP est disponible comme suit :

- **Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 2,5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles multi-dose de 50 mL (parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation) boîte de 1
- **Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles multi-dose de 50 mL (parahydroxybenzoate de méthyle en tant qu'agent de conservation) boîte de 1
- **Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 7,5 mg/mL**
 - Fioles unidose de 10 mL (sans agent de conservation) boîte de 5
 - Fioles unidose de 30 mL (sans agent de conservation) boîte de 5

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vous devez parler avec votre médecin, avant la chirurgie:

- des problèmes de santé que vous avez maintenant ou avez eus dans le passé
- de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance
- si vous prenez d'autres médicaments comme ceux qui sont utilisés pour traiter l'activité irrégulière du cœur (antiarythmiques);
- si vous avez eu une réaction allergique mauvaise ou inhabituelle à la bupivacaïne ou à d'autres médicaments dont le nom se termine par « -caïne »;
- si vous êtes allergiques au méthylparaben, à d'autres parabens ou PABA;
- si vous pensez être allergique ou avoir une hypersensibilité à l'un des ingrédients de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP. Le métabisulfite de sodium peut causer des réactions allergiques (démangeaisons, urticaire, enflure du visage et difficultés respiratoires) chez des personnes susceptibles, en particulier chez celles qui ont des antécédents d'asthme ou d'allergie;
- si vous avez une maladie affectant votre cœur, votre foie ou vos reins;
- si vous êtes enceinte, envisagez d'être enceinte ou allaitez votre enfant;
- si vous prévoyez de conduire ou d'utiliser des outils ou de la machinerie le jour de l'opération parce que chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP peut interférer avec vos réactions et votre coordination musculaire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

De nombreux médicaments interagissent avec le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP. Informez votre médecin au sujet de tous les

médicaments que vous prenez, sur ordonnance ou en vente libre, ainsi que sur tous les produits de santé naturelle que vous utilisez (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ci-dessus).

L'utilisation de tels médicaments en même temps que le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP peut augmenter le risque d'effets indésirables graves.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP doit être administré par un médecin. La dose administrée est décidée par le médecin en fonction des besoins cliniques et de votre état de santé physique.

Surdosage:

Les effets indésirables graves résultant d'un surdosage sont extrêmement rares et nécessitent un traitement spécialisé. Le médecin est formé et équipé pour faire face à de telles situations.

Les premiers signes indiquant que l'administration de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP a été trop importante prennent habituellement la forme suivante : étourdissements, engourdissement des lèvres et du pourtour de la bouche, engourdissement de la langue, troubles de l'audition, fourmillements des oreilles et troubles de la vision. Avertissez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un de ces symptômes. Les symptômes affectant la parole, des secousses musculaires ou des tremblements sont plus graves.

En cas de surdosage important ou d'une injection mal placée, des tremblements, des crises convulsives ou une perte de conscience peuvent survenir.

Si l'administration de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP est arrêtée dès que les premiers signes d'un surdosage apparaissent, le risque d'effets secondaires graves diminue rapidement.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes.

Les médicaments affectent différentes personnes de diverses façons. Cela ne signifie pas que, parce que des effets secondaires sont survenus chez certains patients, vous éprouverez les mêmes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Les réactions allergiques mettant la vie en danger (comme l'anaphylaxie) sont rares, touchant moins de 1 personne sur 1 000. Les symptômes possibles incluent l'apparition soudaine d'une éruption cutanée, des démangeaisons ou une éruption avec des boutons (urticaire), une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou du mal à respirer. **Si vous pensez que le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP déclenche chez vous une réaction allergique, prévenez immédiatement votre médecin.**

D'autres effets secondaires ont été signalés avec le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP. Avertissez votre médecin ou l'anesthésiste si vous éprouvez l'un des effets secondaires suivants:

Fréquence	Symptômes/effet	
Très fréquents	Pression artérielle basse (hypotension). Cela pourrait vous donner une sensation d'étourdissement ou de tête vide.	
	État nauséeux	
Fréquents	Picotements	
	Sensation d'étourdissement	
	Céphalées	
	Battements cardiaques lents ou rapides (bradycardie, tachycardie)	
	Pression artérielle élevée (hypertension)	
	Vomissements	
	Difficulté à uriner	
	Température corporelle élevée (fièvre) ou raideurs musculaires	
Peu fréquents	Lombalgies	
	Anxiété	
	Sensibilité diminuée ou sensations variées dans la peau	
	Évanouissement	
	Difficulté à respirer	
	Température corporelle basse (hypothermie)	
	Certains symptômes peuvent survenir si l'injection a été administrée par erreur dans un vaisseau sanguin ou si vous avez reçu trop de Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP (voir également la section SURDOSAGE ci-dessus). Cela inclut des convulsions (crises convulsives), une sensation d'étourdissements ou de tête vide, un engourdissement des lèvres ou du pourtour de la bouche, un engourdissement de la langue, des problèmes d'audition, des problèmes de vision, des difficultés de parole, des muscles raides et un tremblement.	
	Rares	Crise cardiaque (arrêt cardiaque)
		Battements cardiaques irréguliers (arythmies)

Les autres effets indésirables possibles incluent:

Engourdissement, à cause d'une irritation du nerf provoqué par l'aiguille ou l'injection. Cela ne dure habituellement pas longtemps.

Les effets secondaires possibles avec d'autres anesthésiques locaux pouvant être également provoqués par le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP:

Nerfs endommagés. Rarement (touchant moins de 1 personne sur 1 000); cela peut provoquer des problèmes permanents.

Si on administre trop de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP dans le liquide céphalorachidien, tout le corps peut devenir engourdi (anesthésié).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver le chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 20-25°C. Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser si la solution est colorée ou si elle contient un précipité.
- Ne pas utiliser le produit si la solution présente un aspect brouillé, des particules, une décoloration ou une fuite.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
 Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
 En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste à :
 Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice postal 0701C
 Ottawa ON K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au: 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par;
 Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.
 1-800-575-1379
www.mylan.ca

Date de révision : Le 08 septembre 2014

