

MONOGRAPHIE

Marcaïne®
(chlorhydrate de bupivacaïne et épinéphrine pour injection USP)
Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 % et épinéphrine 1:200 000

Anesthésique local à usage dentaire

Commanditaire :
Septodont Inc
25 Wolseley Court
Cambridge, Ontario
N1R 6X3

Date de révision:
26 mars 2018

Fabricant :
Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.
25 Wolseley Court
Cambridge, Ontario
N1R 6X3

numéro de contrôle 213506

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PREMIÈRE PARTIE : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT..... | 3 |
| INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 8 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 10 |
| SURDOSAGE..... | 11 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 13 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 15 |
| INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE..... | 15 |
| PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 15 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 16 |
| DONNÉES PHARMACEUTIQUES..... | 16 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 18 |
| TOXICOLOGIE..... | 18 |
| RÉFÉRENCES..... | 20 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR..... | 21 |

Marcaïne®
(chlorhydrate de bupivacaïne et épinéphrine pour injection USP)
Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 % et épinéphrine 1:200 000

**PREMIÈRE PARTIE : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS
DE LA SANTÉ**

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation/Concentration | Tous les ingrédients non médicamenteux |
|------------------------------|--|--|
| Parentérale | Marcaïne® (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) Solution stérile 0,5 % avec épinéphrine 1:200 000 (sous forme de bitartrate) | Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, monothioglycérol, acide ascorbique, solution de lactate de sodium à 60 %, EDTA de calcium et de disodium, métabisulfite de sodium et eau ppi. |

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

Adulte (> 18 ans) :

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) 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.

Les procédures standard pour infiltration locale, blocs nerveux (majeurs ou mineurs) doivent être respectées.

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

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) 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).
- En cas de choc sévère et de bloc cardiaque, et lorsqu'il y a une inflammation ou un sepsis à proximité du site proposé pour l'injection.
- Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au métabisulfite de sodium (voir **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSITIQUES 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'À D'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.

LA DOSE D'ANESTHÉSISME 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.

Les précautions suivantes s'appliquent à tous les anesthésiques locaux : Choisir des aiguilles ayant la bonne longueur et le bon biseau pour la technique employée. Injecter lentement en aspirant souvent, et si du sang est aspiré, déplacer l'aiguille. Une injection intravasculaire accidentelle peut provoquer des complications graves. L'absorption est plus rapide quand les injections sont faites dans des tissus hautement vascularisés. Cependant, une aspiration négative n'est pas 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 solutions contenant de l'épinéphrine ne doivent pas être injectées dans des tissus vascularisés par des artères terminales, comme les doigts, les orteils, les oreilles, le nez et le pénis.

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 d'infection 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 arrêts cardiaques ou des décès ont été signalés au cours de l'utilisation de bupivacaïne pour un bloc nerveux périphérique. Dans certains cas, la réanimation a été difficile ou impossible en dépit d'une préparation et d'une prise en charge apparemment appropriée.

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.

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une hypertension sévère ou non traitée, une cardiopathie ischémique, une insuffisance vasculaire cérébrale, un bloc de branche, une maladie vasculaire périphérique et toute autre affection susceptible d'être aggravée par les effets de l'épinéphrine.

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.

Système endocrinien

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) doit être utilisé avec prudence chez les patients dont les antécédents médicaux et l'évaluation physique suggèrent l'existence d'une hyperthyroïdie mal contrôlée ou d'un diabète avancé.

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, dentaires ou 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**).

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.

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent du choix de la bonne dose, d'une technique correcte, de précautions appropriées et de la préparation pour répondre aux urgences éventuelles. Les procédures d'anesthésie régionale et locale ne doivent être effectuées que dans des locaux correctement équipés et disposant du personnel nécessaire.

Le matériel de réanimation et les médicaments de réanimation majeure, y compris l'oxygène, doivent être immédiatement disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). Au cours de blocs nerveux régionaux majeurs, les patients doivent avoir un état de santé optimal; de plus, une perfusion par cathéter à demeure doit être en place pour assurer une voie intraveineuse fonctionnelle. Le clinicien responsable doit avoir la formation adaptée et appropriée pour la procédure à réaliser. Il doit prendre les précautions nécessaires pour éviter une injection intravasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et doit avoir l'habitude du diagnostic et du traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**).

Une surveillance constante et soigneuse des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (caractère adéquat de la ventilation) et de l'état de conscience du patient doit être effectuée après chaque injection d'anesthésique local. Il faut garder à l'esprit qu'à ce moment-là, certains symptômes peuvent être des signes d'alerte d'une toxicité sur le système nerveux central, notamment : agitation, anxiété, incohérence du discours, sensation de tête vide, engourdissement et fourmillements dans la bouche et les lèvres, goût métallique, acouphènes, étourdissements, vision floue, tremblements, secousses musculaires, dépression ou somnolence.

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

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) contient du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut provoquer des réactions de type allergique, y compris des symptômes d'anaphylaxie, mettant la vie en danger et des épisodes asthmatiques moins graves chez certaines personnes à risque. La prévalence globale de la sensibilité au sulfite dans la population générale est inconnue, mais est probablement faible. L'allergie aux sulfites est rencontrée plus souvent chez les sujets asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

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.

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. On ignore si l'épinéphrine passe dans le lait maternel ou non, mais il est peu probable qu'elle ait un impact sur le nourrisson nourri au sein.

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.

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions à la 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 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.

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, étourdissements, 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. Les effets neurologiques peuvent être liés aux techniques d'anesthésie locale, avec ou sans la contribution du médicament.

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 ocytotique, 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.

Antidépresseurs tricycliques (triptyline, imipramine)

L'administration de solutions d'anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine à des patients recevant 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.

Neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones)

Les phénothiazines et les butyrophénones peuvent réduire ou inverser l'effet vasopresseur de l'épinéphrine, aboutissant à des réponses hypotensives et une tachycardie.

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.

Anesthésiques généraux - Produits inhalés (halothane, cyclopropane, trichloroéthylène, enflurane et apparentés)

Des arythmies cardiaques liées à la dose peuvent survenir si des préparations contenant de l'épinéphrine sont utilisées chez des patients pendant ou immédiatement après une anesthésie générale faisant appel à des produits inhalés comme l'halothane, le cyclopropane, le trichloroéthylène, l'enflurane et les molécules apparentées. Lors de la prise de décision d'utilisation de ces produits de façon concomitante chez des patients, l'action combinée des deux molécules sur le myocarde, la concentration et le volume de vasoconstricteur utilisé ainsi que le délai depuis l'injection (si applicable) doivent être pris en compte. 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.

Bêta-bloquants non sélectifs

Les bêta-bloquants non sélectifs comme le propranolol augmentent les effets vasopresseurs de l'épinéphrine, ce qui peut provoquer une hypertension sévère et une bradycardie.

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 avec tous les anesthésiques locaux, la posologie varie et est fonction de plusieurs facteurs : la zone à anesthésier, la vascularisation des tissus, le nombre de segments nerveux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relaxation musculaire requis, la tolérance individuelle, la technique d'anesthésie et l'état physique du patient. La posologie et la concentration les plus basses nécessaires pour l'obtention d'une anesthésie efficace doivent être utilisées.

Aux doses recommandées, la bupivacaïne provoque un blocage sensitif complet, mais l'action sur les fonctions motrices varie en fonction de la concentration.

- Une concentration de 0,50 % procure un bloc nerveux, mais la relaxation peut être insuffisante pour des interventions au cours desquelles une relaxation musculaire complète est essentielle.

Populations particulières

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez des patients en mauvais état général en raison de la rage ou d'autres facteurs compromettants tels qu'une maladie hépatique avancée ou un trouble rénal sévère bien que les anesthésies locorégionales soient souvent indiquées chez de tels patients.

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

Dose recommandée et adaptation de la posologie

La durée de l'anesthésie par la bupivacaïne est telle que, pour la majorité des procédures, une dose unique suffit. La limite maximum de dose doit être individualisée dans chaque cas après l'évaluation de la taille du patient et de son état physique, ainsi que de la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un site d'injection donné. À ce jour, une dose unique de bupivacaïne, jusqu'à 225 mg avec épinéphrine 1:200 000 et 175 mg sans épinéphrine, est utilisée dans la grande majorité des cas; il est possible d'individualiser la dose pour chaque cas avec un peu plus ou un peu moins de médicament. Les doses maximales de bupivacaïne à utiliser sont envisagées pour un homme jeune en bonne santé de 70 kilos; il n'est toutefois pas recommandé de dépasser cette dose chez des personnes pesant davantage.

À l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de preuves cliniques avec des administrations multiples ou des techniques d'administration intermittente pour permettre des recommandations précises si de telles procédures sont utilisées. Cependant, une expérience clinique limitée dans ce domaine indique que la bupivacaïne peut être répétée au bout de 3 à 6 heures. Des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 400 mg ont été utilisées. La durée de l'action anesthésique peut être prolongée en ajoutant un agent vasoconstricteur comme l'épinéphrine.

Lors de l'utilisation de blocs prolongés, il faut envisager le risque d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire une lésion nerveuse locale. La limite de posologie maximale doit être déterminée en évaluant la taille et l'état physique du patient, et en prenant en compte la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un site d'injection spécifique. L'expérience accumulée à ce jour indique qu'une dose de 400 mg administrés en 24 heures est bien tolérée chez des adultes moyens. Cette dose par 24 heures ne doit pas être dépassée tant que des connaissances supplémentaires n'auront pas été collectées.

Pour éviter une injection intravasculaire, il y a lieu d'aspirer à la seringue avant et régulièrement pendant l'administration de la dose principale qui doit être injectée lentement ou par paliers, à une vitesse de 25 à 50 mg/min, tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Une injection intravasculaire accidentelle peut être identifiée devant une accélération transitoire du rythme cardiaque; une injection intrathécale accidentelle sera identifiée par des signes de bloc médullaire. L'injection doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue de symptômes de toxicité.

Enfants

Dans l'attente de connaissances suffisantes, l'utilisation de la bupivacaïne n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de deux ans.

Tableau 1 - Recommandations posologiques chez les enfants (âgés de plus de deux ans) pour la bupivacaïne avec épinéphrine

| Type de bloc | Conc. (%) | Chaque dose | |
|---------------------|-----------|-------------|-----------|
| | | mL/kg | mg/kg |
| Infiltration locale | 0.5 | Jusqu'à 0,4 | Jusqu'à 2 |

Remarque : La bupivacaïne avec épinéphrine peut être utilisée pour une anesthésie ou une analgésie en complément d'une anesthésie générale légère.

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 cardio-vasculaire (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 péribuccales, un engourdissement de la langue, des étourdissements, 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 guérison est due à la redistribution, au métabolisme subséquent ainsi qu'à l'excrétion de l'anesthésique local. La récupération peut être rapide, sauf si de grandes quantités de médicament ont été administrées.

La toxicité sur l'appareil cardiovasculaire peut être observée dans des cas graves, et elle est habituellement précédée par les signes de toxicité sur le système nerveux central.

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.

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 (IV) 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 bupivacaine, 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 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 prendre en charge un surdosage présumé de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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.

La bupivacaïne 0,5 % a une longue durée d'action : jusqu'à 12 heures après le bloc du nerf périphérique. L'installation du bloc est plus lente qu'avec la lidocaïne, en particulier lors de l'anesthésie de gros nerfs.

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.

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.

Après injection de bupivacaïne pour un bloc nerveux périphérique chez l'homme, les taux maximums de bupivacaïne dans le sang sont atteints en 30 à 45 minutes, puis décroissent de façon graduelle jusqu'à des concentrations non significatives au cours des 3 à 6 heures suivantes.

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 lié 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. La bupivacaïne 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.

Métabolisme : En raison de sa structure amine, la bupivacaïne est essentiellement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et N-déalkylation en 2,6-pipécologylidine (PPX), toutes deux médiées par le cytochrome P450 3A4. Le principal métabolite de la bupivacaïne est la pipécologylidine, 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 de la bupivacaïne 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 Marcaïne (Chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 79 °F). Ne pas congeler. Tenir Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est colorée ou si elle contient un précipité.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE

Compte tenu de la sensibilité de l'épinéphrine, les solutions de Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec bitartrate d'épinéphrine 1:200 000 pour injection USP) ne doivent pas être passées à l'autoclave et doivent être protégées de la lumière. Ne pas utiliser si la solution a une coloration rosée ou semble plus foncée qu'un jaune pâle, ou si elle contient un précipité.

Des précautions appropriées doivent être prises pour éviter un contact prolongé entre les solutions d'anesthésique local contenant de l'épinéphrine (pH faible) et des surfaces métalliques (aiguilles et éléments métalliques des seringues, par exemple) car les ions métalliques dissous, notamment les ions de cuivre, peuvent provoquer une irritation locale sévère (enflure, œdème) au niveau du site de l'injection et accélérer la dégradation de l'épinéphrine.

PRÉSENTATIONS, 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. Dans le cas de solutions contenant de l'épinéphrine, un mélange avec des solutions alcalines peut provoquer une dégradation rapide de l'épinéphrine.

Composition et conditionnement

0,5 % avec épinéphrine 1:200 000 : Contient 5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne par millilitre. Flacons unitaires de 1,8 mL; boîtes de 50.

Ces solutions sont rendues isotonique avec du NaCl et le pH est ajusté avec de la soude ou de l'acide chlorhydrique. La plage de pH pour les solutions contenant de l'épinéphrine est de 3,8 à 4,2. Chaque millilitre de solution contient 0,0091 mg de bitartrate d'épinéphrine ainsi que des ingrédients non médicamenteux : métabisulfite de sodium, monothioglycérol et acide ascorbique comme antioxydant, lactate de sodium comme tampon, EDTA de calcium et de disodium comme stabilisateur, et de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

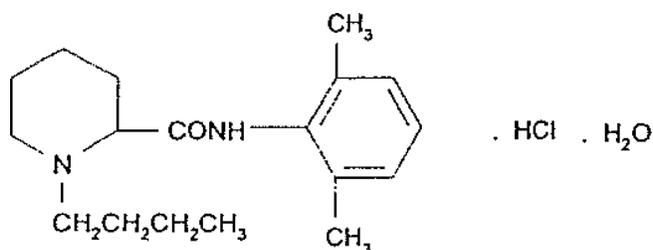
DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Chlorhydrate de bupivacaïne

Dénomination commune : Chlorhydrate de bupivacaïne

Nom chimique : 1-Butyl-N-(2, 6-diméthylphényl)-2-pipéridinecarboxamide
1-Butyl-2', 6'-pipécoloxylidide
1-n-Butyl-2', 6'-diméthyl-2-pipéridinecarboxynilide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₂₈N₂O.HCl.H₂O

Masse moléculaire : 342.90

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.

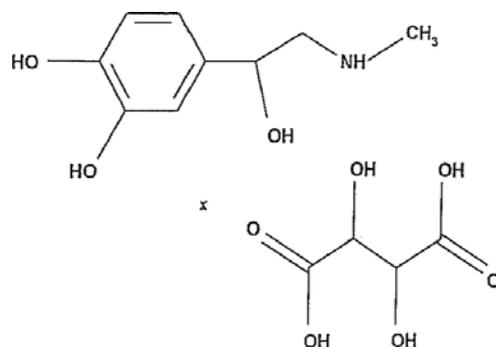
Épinéphrine

Dénomination commune : Bitartrate d'épinéphrine

Nom chimique :

- 1) Sel de (-)-3,4-Dihydroxy- α -[méthylamino)méthyl] benzylalcohol (+)tartrate (1:1)
- 2) Sel de 1,2-benzènediol, 4-[1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]-(R)-[R-(R*, R*)]-2,3-dihydroxybutane dionate (1/1)
- 3) (-)-1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)-éthanol hydrogène tartrate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_{13}NO_3 \times C_4H_6O_6$

Masse moléculaire : 333.30

Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche ou blanc grisâtre ou gris légèrement brunâtre, inodore, qui fonce lentement en cas d'exposition à la lumière. Librement soluble dans de l'eau. Légèrement soluble dans l'alcool. Pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther. Les solutions sont acides, avec un pH proche de 3,5.

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 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-pipécoloxyldine (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 0,5 % avec épinéphrine 1:200 000 | I.V. | Souris | 6.5 ± 0.4 |
| | I.V. | Rat | 5.4 ± 0.4 |
| | S.C. | Souris | 66 ± 8 |
| | S.C. | Rat | 51 ± 8 |

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. Hannington-Kiff J.G. « Treatment of intractable pain by bupivacaine nerve block », *The Lancet*, 1971, 25 déc., vol. 2, n° 7739, 1392-4.
2. Libelius R., B. Sonesson, B.A. Stamenovic et S. Thesleff. « Denervation-like changes in skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic », *Marcaïne J Anat*, 1970, mars, vol. 106, partie 2, 297-309.
3. Mather L.E., G.J. Long et J. Thomas. « Binding of bupivacaine to maternal and fetal plasma proteins », *J Pharm Pharmacol*, 1971, mai, vol. 23, n° 5, p. 359-365.
4. Mather L.E., G.J. Long et J. Thomas. « I.V. toxicity and clearance of bupivacaine in Man », *Clin Pharmacol Therap*, 1971, nov.-déc., vol. 12, n° 6, 935-43
5. McMorland G.H, D.R. Biehl et R.J. Palahniuk. *Report of Canadian anaesthetists' society adhoc committee on cardiotoxicity of bupivacaine*, mai 1984.
6. Moore D.C., L.D. Bridenbaugh, P.O. Bridenbaugh et G.E. Thompson. « Bupivacaine HCl: A summary of investigational use in 3274 cases », *Anesth Analg*, 1971, sept.-oct., vol. 50, n° 5, p. 856-872.
7. Moore D.C., L.D. Bridenbaugh, G.E. Thompson, R.I. Balfour et W.G. Horton. « Bupivacaine: A review of 11,080 cases. *Anesth Analg*, 1978, janv.-févr., vol. 57, n° 1, p. 42-53.
8. Moore D.C., L.E. Mather, L.D. Bridenbaugh, R.I. Balfour, D.F. Lysons et W.G. Horton. « Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following peripheral nerve blocks », *Anesth Analg*, 1976, nov.-déc., vol. 55, n° 6, p. 763-768.
9. Moore D.C., L.E. Mather, L.D. Bridenbaugh, G.E. Thompson, R.I. Balfour, D.F. Lysons et autres. « Bupivacaine (Marcaïne): An evaluation of its tissue and systemic toxicity in humans », *Acta Anesth Scan*, 1977, vol. 21, n° 2, p. 109-121.
10. Moore D.C., L.D. Bridenbaugh, G.E. Thompson, R.I. Balfour et W.G. Horton. « Factors determining dosages of amide-type local anaesthetic drugs », *Anesth*, 1977, sept., vol 47, n° 3, p. 263-268
11. Shandling B., et D.J. Steward. « Regional analgesia for postoperative pain in pediatric outpatient surgery », *J Pediatr Surg*, 1980, août, vol. 15, n° 4, 477-80.
12. Thomas J., G. Long, G. Moore et D. Morgan. « Plasma protein binding and placental transfer of bupivacaine », *Clin Pharmacol Ther*, 1976, avril, vol. 19, n° 4, 426-34.
13. Widman B. « Plasma concentration of local anaesthetic agents in regards to absorption, distribution and elimination, with special reference to bupivacaine », *Br J Anaesth*, 1975, févr., vol. 47, suppl., p. 231-236.
14. Hospira Healthcare Corporation
Monographie du produit - Marcaïne, Marcaïne médullaire, Marcaïne E, 6 avril 2011.
15. Septodont Inc
Monographie du produit- Vivacaïne™ , 8 février 2011

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Marcaïne®

(chlorhydrate de bupivacaïne et
épinéphrine pour injection USP)

**Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 %
et épinéphrine 1:200 000**

Cette notice est la troisième partie d'une « Monographie du produit » publiée lorsque la mise en marché de Marcaïne® a été approuvée au Canada et elle est conçue spécifiquement pour les consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur Marcaïne®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les cas dans lesquels ce médicament est utilisé :

Marcaïne® est utilisé pour anesthésier la bouche afin de permettre des interventions chirurgicales et pour le soulagement de la douleur; il peut être utilisé :

- Pour anesthésier la région de la bouche quand une chirurgie doit être effectuée.

Effets de ce médicament :

Marcaïne® 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 de la bouche 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 :

Marcaïne® 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);
- au métabisulfite de sodium.

Quels sont les ingrédients médicamenteux :

Chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux :

Marcaïne® contient : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, monothioglycérol, acide ascorbique, solution de lactate de sodium à 60 %, EDTA de calcium et de disodium, métabisulfite de sodium et eau pour injection.

Formes posologiques :

Marcaïne® est disponible en cartouches de verre contenant une dose unique à 0,5 % (5 mg/mL) avec épinéphrine (sous forme de bitartrate) (1:200 000).

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 Marcaïne®. 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 Marcaïne® peut interférer avec vos réactions et votre coordination musculaire.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

De nombreux médicaments interagissent avec Marcaïne®. Informez votre médecin sur 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 Marcaïne® peut augmenter le risque d'effets indésirables graves.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Marcaïne® 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 Marcaïne® 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 Marcaïne® est arrêtée dès que les premiers signes d'un surdosage apparaissent, le risque d'effets indésirables graves diminue rapidement.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, Marcaïne® peut entraîner des effets indésirables chez certaines personnes.

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES 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 Marcaïne® déclenche chez vous une réaction allergique, prévenez immédiatement votre médecin.**

D'autres effets indésirables ont été signalés avec Marcaïne®. Avertissez votre médecin ou l'anesthésiste si vous éprouvez l'un des effets indésirables 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 |
| | Lombalgies |
| Peu fréquents | 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 Marcaïne®. (voir également la section SURDOSAGE ci-dessus). Cela inclut des convulsions (crises convulsives), une sensation d'étourdissement ou de tête vide, un engourdissement des lèvres et 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 indésirables possibles avec d'autres anesthésiques locaux pouvant être également provoqués par Marcaïne® incluent :

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu alors que vous recevez Marcaïne®, contactez votre médecin ou pharmacien.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable suspectée associée à l'utilisation de produits de santé au programme de pharmacovigilance Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

Signalement en ligne à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Remplissez un formulaire de déclaration
Canada Vigilance et :

- envoyez-le en télécopie au numéro sans frais 1 866 678-6789, ou
- postez-le à l'adresse :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes de port payé, le formulaire de déclaration à Canada Vigilance et les recommandations pour la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Dans le cas où vous auriez besoin d'information concernant la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : Cette notice de RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR vous fournit l'information la plus actuelle au moment de l'impression.

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, est disponible en communiquant avec le fabricant, Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc. au 1 800 647-0643.

Cette notice a été préparée par
Novocol Pharmaceutical of Canada
25 Wolseley Court
Cambridge ON NIR 6X3

Dernière révision: 26 mars 2018