

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

7,5 mg de chlorhydrate de bupivacaine / mL

Stérile Solution hyperbare

Anesthésique local pour utilisation rachidienne seulement

Formative Pharma Inc.
4145 North Service Road, Suite 200,
Burlington, Ontario, L7L 6A3

Date de préparation :
Le 27 mars 2023

Numéro de contrôle : 263877

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILÉE.....	25
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

0,75 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Moelle épinière	Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP Solution stérile Solution hyperbare à 0,75 %	Dextrose, hydroxyde de sodium et / ou acide chlorhydrique et eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes (> 18 ans) :

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est indiqué pour la production d'une analgésie ou d'une anesthésie locale ou régionale en vue des gestes suivants :

- blocs sous-arachnoïdiens (rachidiens)

On doit utiliser les techniques habituelles pour le bloc rachidien.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les personnes âgées doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique.

Enfants (< 2 ans) :

Jusqu'à ce qu'on ait acquis plus d'expérience avec les enfants de moins de 2 ans, l'administration de bupivacaine injectable n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à la bupivacaine, à d'autres anesthésiques locaux de type amide, ou à d'autres composants de la bupivacaine injectable;
- En présence de choc grave ou de bloc cardiaque, ainsi qu'en présence d'inflammation et / ou d'un foyer infectieux à proximité du point d'injection prévu.

Utilisation rachidienne

À l'exception de certaines maladies graves du système nerveux central ou de la colonne lombaire, la plupart des anesthésiologistes considèrent les états suivants comme n'étant que des contre-indications relatives à l'anesthésie rachidienne. La décision de pratiquer, ou non, une rachianesthésie chez un patient donné dépend du médecin, qui doit évaluer les risques et les avantages de cette dernière ainsi que sa capacité à réagir aux complications qui pourraient survenir.

1. Affection du système céphalo-rachidien, notamment méningite, blocage du liquide céphalo-rachidien, hémorragie crânienne ou rachidienne, augmentation de la pression intracrânienne, tumeurs et syphilis.
2. Choc. On doit traiter le choc avant l'administration de tout anesthésique. Cependant, dans les situations d'urgence, la rachianesthésie peut parfois être considérée comme la méthode de choix.
3. Anémie profonde, cachexie et mort imminente.
4. Septicémie avec hémocultures positives.
5. Hypertension artérielle. Le patient devrait bien tolérer la rachianesthésie si l'on veille à éviter une chute soudaine ou marquée de la tension artérielle.
6. Hypotension artérielle. L'administration de vasopresseurs appropriés et le recours à des méthodes permettant de contrôler la diffusion de l'anesthésique devraient éliminer l'objection principale à la rachianesthésie chez les sujets hypotendus.
7. Personnes très nerveuses et sensibles. L'administration d'une prémédication devrait permettre de surmonter cette difficulté.
8. Perforation d'un viscère, étranglement intestinal, péritonite aiguë. Certains chirurgiens considèrent la contraction de la musculature gastro-intestinale comme un inconvénient; d'autres, cependant, estiment que l'arrêt du péristaltisme qui y est associé représente un avantage. En présence d'une hémorragie gastro-intestinale, il faut faire preuve de prudence si l'on adopte la rachianesthésie; cette dernière peut même être contre-indiquée.
9. Décompensation cardiaque, épanchement pleural massif et augmentation de la tension

intra-abdominale (p. ex., grossesse à terme, ascite massive, grosse tumeur). La rachianesthésie haute doit être évitée chez les sujets qui présentent ces caractéristiques à moins d'avoir recours à une position autre que celle de Trendelenburg ou de pouvoir abaisser lentement la pression intra-abdominale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET AUTRES URGENCES AIGÜES QUI POURRAIENT RÉSULTER DU BLOC EFFECTUÉ. IL FAUT S'ASSURER D'AVOIR À SA DISPOSITION IMMÉDIATE UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION CARDIO-RESPIRATOIRE, DES MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION DONT DE L'OXYGÈNE, ET LE PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR TRAITER CES RÉACTIONS TOXIQUES ET TOUTE URGENCE CONNEXE (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). TOUT RETARD DANS LE TRAITEMENT APPROPRIÉ D'UNE MANIFESTATION TOXIQUE RELIÉE À LA DOSE, UNE VENTILATION INADÉQUATE, QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE, ET / OU UNE ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT SE SOLDER PAR L'ACIDOSE, L'ARRÊT CARDIAQUE ET POSSIBLEMENT, LA MORT.

L'INSERTION D'UNE CANULE INTRAVEINEUSE EST NÉCESSAIRE AVANT D'INJECTER L'ANESTHÉSIIQUE LOCAL POUR UN BLOC NERVEUX POUVANT ENTRAÎNER DE L'HYPOTENSION OU UNE BRADYCARDIE, OU LÀ OÙ IL PEUT Y AVOIR TOXICITÉ GÉNÉRALE AIGÜE À LA SUITE D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE ACCIDENTELLE.

ON DOIT UTILISER LA DOSE LA PLUS FAIBLE D'ANESTHÉSIIQUE LOCAL POUVANT PROCURER UNE ANESTHÉSIE OU UNE ANALGÉSIE EFFICACE AFIN D'ÉVITER DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ÉLEVÉES ET DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES. ON DOIT PROCÉDER LENTEMENT ET PAR PALIERS, AVEC ASPIRATIONS FRÉQUENTES AVANT ET PENDANT L'INJECTION, AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Troubles cardiovasculaires

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été rapportés lorsque la bupivacaïne a été utilisée pour des techniques d'anesthésie locale pouvant avoir donné lieu à de fortes concentrations de bupivacaïne dans la circulation générale.

Le bloc sous-arachnoïdien (rachidien) peut entraîner une hypotension et une bradycardie. 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 à 40 mg par voie intramusculaire. L'hypotension doit être traitée promptement, p. ex., par l'administration intraveineuse de 5 à 10 mg d'éphédrine, répétée au besoin. On doit donner aux enfants les doses d'éphédrine proportionnelles à leur âge et à leur poids.

Les anesthésiques locaux doivent aussi être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une dysfonction cardiovasculaire, car ces patients sont moins aptes à compenser les modifications fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire produite par les anesthésiques locaux de type amide.

Les patients présentant un bloc cardiaque partiel ou complet doivent faire l'objet d'une attention particulière étant donné que les anesthésiques locaux peuvent entraîner une dépression de la conduction myocardique. Pour réduire le risque d'effets indésirables potentiellement graves, il faut tenter d'optimiser l'état du patient avant de pratiquer un bloc majeur. La posologie doit être ajustée en conséquence.

On doit user de prudence lorsqu'on pratique un bloc sous-arachnoïdien (rachidien) chez des patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée.

Utilisation rachidienne

Lorsqu'on administre la solution hyperbare de bupivacaïne pour l'anesthésie rachidienne, on doit, en plus d'observer les précautions décrites ci-dessus, surveiller de près la tension artérielle du patient, car l'anesthésie rachidienne s'accompagne habituellement d'une chute de la tension artérielle découlant d'un blocage sympathique.

Troubles hépatiques

Les anesthésiques locaux de type amide, tels que la bupivacaïne, sont métabolisés dans le foie; ils doivent donc être utilisés avec prudence dans les cas de troubles hépatiques. Étant incapables de métaboliser les anesthésiques locaux normalement, les patients atteints d'une affection hépatique grave risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Considérations périopératoires

Il faut procéder à l'aspiration de sang ou de liquide céphalo-rachidien avant l'injection de tout anesthésique local, tant pour la dose initiale que pour les doses subséquentes, afin d'éviter une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. Une fuite de liquide céphalorachidien pendant l'exécution de l'anesthésie rachidienne indique la pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien. Il est essentiel de procéder à l'aspiration avant d'injecter la solution anesthésique, pour s'assurer

qu'on se trouve bien dans l'espace sous-arachnoïdien, afin d'éviter l'injection dans un vaisseau sanguin. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne.

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent de l'administration d'une dose appropriée, de la précision de la technique, de précautions adéquates et de la promptitude à réagir lors de situations d'urgence. Les anesthésies régionales ou locales doivent toujours être pratiquées en présence du personnel et de l'équipement adéquats.

Il faut s'assurer d'avoir à sa disposition immédiate un équipement de réanimation et des médicaments de réanimation, dont de l'oxygène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). Pour un bloc régional majeur, il importe que le patient soit dans un état optimal et reçoive des solutions i.v. à l'aide d'un cathéter à demeure, afin qu'une voie intraveineuse reste disponible tout au long de l'intervention. Le clinicien responsable doit avoir reçu la formation adéquate et appropriée relativement à la technique à exécuter et doit prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une injection intravasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), avoir l'expérience requise dans le diagnostic et le traitement des effets indésirables, des manifestations de toxicité générale et des autres complications (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**).

Après chaque injection d'anesthésique local, il faut surveiller de façon attentive et constante les signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (ventilation adéquate) et l'état de conscience du patient. Dans ces cas, on ne doit pas oublier que l'agitation, l'anxiété, un discours incohérent, la sensation de tête légère, l'engourdissement et le picotement de la bouche et des lèvres, un goût métallique, l'acouphène, les étourdissements, la vision trouble, les tremblements, les soubresauts musculaires, la dépression ou la somnolence peuvent être des signes précoces d'alerte de réactions toxiques au niveau du système nerveux central.

Troubles rénaux

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état général est médiocre en raison d'un dysfonctionnement rénal grave bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

Populations particulières

On recommande d'administrer des doses réduites aux sujets affaiblis ou gravement malades, selon leur âge et leur état physique.

Femmes enceintes : On a observé une diminution de la survie des petits chez les rats et un effet embryocide chez les lapins lorsqu'on a administré du chlorhydrate de bupivacaïne à ces espèces

à des doses, respectivement, neuf et cinq fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (400 mg).

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes sur l'effet de la bupivacaïne sur le développement du fœtus.

Durant la grossesse, on ne devrait employer la bupivacaïne que si les avantages possibles dépassent clairement les risques encourus par le fœtus. On ne doit pas exclure l'utilisation de bupivacaïne au terme de la grossesse, pour l'anesthésie ou l'analgésie obstétricale.

Travail et accouchement : La solution hyperbare à 0,75 % de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP ne devrait être utilisé pendant le travail et l'accouchement que si les avantages possibles emportent sur le risque potentiel auquel s'exposent la mère et le fœtus.

On a rapporté des cas d'hypotension maternelle à la suite d'une anesthésie régionale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles cardiovasculaires). Les anesthésiques locaux entraînent la vasodilatation en bloquant les nerfs sympathiques. Au cours de l'administration d'un bloc régional aux parturientes, il est extrêmement important d'éviter la compression aorto-cave exercée par l'utérus gravide. On peut aider à prévenir les chutes de tension artérielle en relevant les jambes de la patiente et en la faisant allonger sur le côté gauche. La fréquence cardiaque fœtale doit aussi être surveillée constamment et pour ce faire, il est grandement recommandé d'utiliser un moniteur électronique.

L'anesthésie péridurale peut altérer l'efficacité 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. L'anesthésie obstétricale peut accroître le besoin d'utilisation de forceps.

Femmes qui allaitent : La bupivacaïne est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement petites qu'il n'y a généralement aucun risque pour le nourrisson, aux doses thérapeutiques.

Enfants : Jusqu'à ce que l'on ait acquis plus d'expérience chez les enfants de moins de deux ans, l'administration de préparations de bupivacaïne injectable n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Jusqu'à ce que l'on ait acquis plus d'expérience, l'emploi de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP (solution hyperbare de chlorhydrate de bupivacaïne à 0,75 % dans du dextrose) n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Les personnes âgées doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du chlorhydrate de bupivacaïne s'apparentent aux effets associés à d'autres anesthésiques locaux de type amide.

Les effets indésirables des anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage ou d'injection intravasculaire accidentelle. Les effets d'un surdosage général et d'injections intravasculaires accidentelles peuvent être sérieux, mais doivent être distingués des effets physiologiques du bloc nerveux même (p. ex., baisse de la tension artérielle et bradycardie pendant une anesthésie péridurale). Les lésions neurologiques résultant directement (p. ex., lésion au nerf) ou indirectement (p. ex., abcès épidural) de l'introduction de l'aiguille, sont une complication rare, mais reconnue, de l'anesthésie régionale, en particulier de l'anesthésie par voie péridurale.

Les événements indésirables aigus exigeant une prise en charge immédiate le plus souvent observés sont liés au système nerveux central et à l'appareil cardiovasculaire. Ces événements indésirables sont en général proportionnels à la dose et dus à des concentrations plasmatiques élevées pouvant résulter d'un surdosage (voir **SURDOSAGE**), d'une absorption rapide à partir du point d'injection, d'une diminution de la tolérance ou d'une injection intravasculaire accidentelle. La tolérance individuelle peut diminuer par suite de facteurs influant sur la liaison aux protéines plasmatiques, p. ex., des maladies qui modifient la synthèse protéique ou d'autres médicaments qui entrent en concurrence pour la liaison aux protéines.

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 »). De plus, il pourrait se produire une hypotension résultant de la perte du tonus sympathique et une paralysie respiratoire ou une hypoventilation secondaire à la progression de l'anesthésie motrice en direction céphalique. Si ces réactions ne sont pas traitées, elles peuvent entraîner un arrêt cardiaque.

Système nerveux central : Ces manifestations peuvent survenir sous forme d'agitation, d'anxiété, d'étourdissements, d'acouphène, de vision trouble ou de tremblements, pouvant même aller jusqu'à des convulsions. Cependant, les manifestations excitatives peuvent être passagères, voire inexistantes, et la dépression sera le premier signe d'une réaction indésirable. Cela peut être rapidement suivi d'une sensation de somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire. D'autres effets centraux tels nausées, vomissements, frissons, paresthésie, engourdissement de la langue, hyperacousie, sensation de tête légère, dysarthrie et constriction

des pupilles peuvent survenir.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent entraîner des concentrations plasmatiques élevées, de même qu'une dépression du myocarde, un affaiblissement du débit cardiaque, un bloc cardiaque, de l'hypotension, une bradycardie, de l'hypertension, des arythmies ventriculaires, y compris la tachycardie et la fibrillation ventriculaires, et l'arrêt cardiaque. Les réactions causées par l'absorption générale peuvent se manifester lentement ou rapidement. Un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles cardiovasculaires et **SURDOSAGE**).

Réactions allergiques : Les réactions de type allergique sont rares (< 0,1 %) et peuvent résulter d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels qu'urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke (y compris œdème laryngé), tachycardie, étournements, nausées, vomissements, étourdissements, syncope, sudation excessive, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Réactions neurologiques : La fréquence des réactions neurologiques indésirables peut être associée à la dose totale de l'anesthésique local administrée, mais elle dépend aussi du médicament utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. On a associé les lésions nerveuses, la neuropathie, la rétention urinaire, la diplopie, et un dysfonctionnement de la moelle épinière (p. ex., syndrome des artères spinales antérieures, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval et dans de rares cas, la parésie et la paraplégie) à l'anesthésie régionale. Les effets neurologiques peuvent être dus à la technique d'administration, l'anesthésique local pouvant ou non être en cause.

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 une anesthésie rachidienne haute ou totale. Les effets indésirables qui s'ensuivront dépendront partiellement de la quantité de médicament administrée sous la dure-mère.

Une perte significative des fonctions motrices et sensorielles, une perte de conscience ainsi qu'une dépression cardiovasculaire et respiratoire peuvent survenir. La dépression cardiovasculaire est causée par un blocage sympathique considérable qui peut se solder par une profonde hypotension et de la bradycardie, voire par un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est causée par le blocage de l'innervation des muscles respiratoires, dont le diaphragme.

Utilisation rachidienne : LES EFFETS SECONDAIRES QUI SONT LE PLUS FRÉQUEMMENT OBSERVÉS ET QUI EXIGENT LE RECOURS À DES MESURES CORRECTRICES IMMÉDIATES SONT L'HYPOTENSION, PROVOQUÉE PAR LA PERTE

DU TONUS SYMPATHIQUE, ET LA PARALYSIE RESPIRATOIRE OU L'HYPOVENTILATION, SECONDAIRES À LA PROGRESSION DE L'ANESTHÉSIE MOTRICE EN DIRECTION CÉPHALIQUE. CES EFFETS PEUVENT ENTRAÎNER UN ARRÊT CARDIAQUE S'ILS NE SONT PAS TRAITÉS.

En outre, une ou plusieurs des complications ou effets secondaires suivants peuvent être observés durant ou après l'anesthésie rachidienne.

Méningite

Le recours à une technique respectant l'asepsie devrait empêcher presque complètement la survenue de méningite microbienne. On a observé quelques cas de méningite amicrobienne, se manifestant par de la fièvre, une raideur de la nuque et une turbidité du liquide céphalo-rachidien (LCR), à la suite de l'administration d'autres anesthésiques rachidiens. Dans ces cas, l'évolution est habituellement courte et sans complication, suivie d'un rétablissement complet.

Néanmoins, on a signalé quelques cas de paralysie permanente (se soldant parfois par le décès) et de troubles sensoriels. Ce type de méningite est également apparu dans de rares cas à la suite d'une ponction lombaire ordinaire à des fins diagnostiques.

Paralysies

Elles sont rares et touchent soit les muscles extra-oculaires ou les jambes ainsi que les sphincters de l'anus et de la vessie (syndrome de la queue de cheval). La paralysie des muscles extra-oculaires disparaît ordinairement de façon spontanée vers la 3^e ou la 4^e semaine.

Les complications de la queue de cheval et de la moelle lombo-sacrée (qui consistent ordinairement en arachnoïdite et démyélinisation) entraînent la perte ou l'altération de la fonction motrice et sensorielle de la région sellière (vessie, rectum) et d'une ou des deux jambes. Ces complications sont survenues après l'usage de la plupart, sinon de tous les anesthésiques rachidiens. La perte ou l'altération de la fonction motrice peut être permanente ou suivie d'une récupération lente et partielle. Diverses explications de telles complications ont été avancées, comme l'hypersensibilité ou l'intolérance à l'anesthésique entraînant un effet myélolytique ou neurotoxique, l'accumulation de concentrations relativement élevées de solution anesthésique autour de la queue de cheval et de la moelle épinière avant sa diffusion, et l'injection accidentelle d'antiseptiques ou de détersifs irritants (notamment quand les seringues et les aiguilles ont été mal nettoyées ou quand la solution d'entreposage des ampoules pénètre dans une ampoule fissurée). Ainsi, la plupart des anesthésiologistes préfèrent passer les ampoules à l'autoclave en vue de détruire la flore bactérienne extérieure avant de les ouvrir.

Maux de tête

On peut, dans une large mesure, éviter ceux-ci en utilisant une aiguille de petit calibre pour empêcher la fuite de liquide rachidien, en plaçant le patient en décubitus dorsal après l'opération et en lui assurant une hydratation suffisante.

Nausées et vomissements

Ils peuvent être dus à une chute de la tension artérielle, à une manipulation intra-abdominale excessive ou à la médication préopératoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients dont les allergies ou la sensibilité aux médicaments sont connues.

Anesthésiques locaux

Il est déconseillé de mélanger la bupivacaïne à tout autre anesthésique local ou d'employer ce dernier avant ou en même temps que la bupivacaïne, car les données concernant l'innocuité de tels mélanges et les interactions pouvant en résulter sont insuffisantes. La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent d'autres anesthésiques locaux de type amide, comme la lidocaïne, la ropivacaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne puisque les effets toxiques de ces médicaments sont additifs.

Antiarythmiques

La bupivacaïne doit être également utilisée avec prudence à l'administration concomitante d'autres agents ayant une structure moléculaire semblable comme les antiarythmiques procaïnamide, disopyramide, tocaïnide, mexilétine et flécaïnide.

Antiarythmiques de classe III

Des études d'interaction spécifiques portant sur la bupivacaïne et les antiarythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) n'ont pas été effectuées, mais on recommande la prudence. Les patients traités par des antiarythmiques de classe III devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique étant donné que les effets cardiaques sont additifs.

La bupivacaïne avec de l'épinéphrine ou d'autres vasopresseurs ou vasoconstricteurs ne doivent pas être utilisés en même temps que des médicaments ocytociques de type ergot de seigle, 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. En général, l'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée. Dans les cas où un traitement concomitant est nécessaire, il faut faire preuve d'une extrême prudence et exercer une surveillance étroite du patient.

Antidépresseurs tricycliques (triptyline, imipramine)

L'administration de solutions d'anesthésiques locaux renfermant de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine à des patients recevant des antidépresseurs tricycliques peut causer une hypertension grave et prolongée. En général, on doit éviter l'utilisation concomitante de ces agents. Si le traitement concomitant est nécessaire, il faut faire preuve d'une extrême prudence et exercer une surveillance étroite du patient.

Neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones)

Les neuroleptiques tels que les phénothiazines et les butyrophénones peuvent s'opposer aux effets vasoconstricteurs de l'épinéphrine et, par conséquent, entraîner des réactions hypotensives et de la tachycardie.

Sédatifs

Si l'on utilise des sédatifs pour diminuer la crainte du patient, on doit les administrer à doses réduites car les anesthésiques locaux, comme les sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central et leur association peut avoir un effet additif.

Anesthésiques généraux – Anesthésiques par inhalation (halothane, cyclopropane, trichloréthylène, enflurane et agents apparentés)

Des arythmies cardiaques associées à la dose peuvent survenir chez des patients qui reçoivent des solutions contenant de l'épinéphrine pendant ou immédiatement après l'administration d'anesthésiques généraux par inhalation, comme l'halothane, le cyclopropane, le trichloréthylène, l'enflurane ou autres agents apparentés. Au moment de décider si l'on utilisera ces produits en concomitance chez le même patient, il faudra prendre en considération l'action combinée des deux agents sur le myocarde, la concentration et le volume du vasoconstricteur utilisé et, s'il y a lieu, le temps écoulé depuis l'injection.

L'usage antérieur de la chloroprocaine, ou de tout autre anesthésique local, peut interférer avec l'utilisation subséquente de la bupivacaïne. Pour cette raison, et parce que l'innocuité de l'utilisation concomitante d'autres anesthésiques locaux avec la bupivacaïne n'a pas été établie,

l'utilisation de la bupivacaïne n'est pas recommandée dans ces circonstances.

Anti-H₂

Il a été démontré que les anti-H₂ cimétidine et ranitidine réduisent la clairance de la bupivacaïne, mais la ranitidine à un degré moindre que la cimétidine. Une administration concomitante pourrait accroître le risque de toxicité de la bupivacaïne. L'administration d'anti-H₂ avant une anesthésie péridurale est déconseillée, car elle pourrait entraîner des concentrations toxiques de l'anesthésique local.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-tests de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

On n'a pas établi d'interactions entre la bupivacaïne et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

À l'instar de tous les anesthésiques locaux, la posologie de la bupivacaïne varie selon la région à anesthésier, la vascularité des tissus, le nombre de segments neuronaux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relâchement musculaire requis, la tolérance individuelle, la technique anesthésique et l'état physique du patient. On doit administrer la plus faible concentration et la plus faible dose d'anesthésique permettant de produire une anesthésie efficace. Il faut éviter l'injection rapide d'un grand volume d'anesthésique local; dans la mesure du possible, utiliser des doses fractionnées. En général, on doit utiliser des concentrations plus élevées de médicament pour effectuer le bloc complet de toutes les fibres nerveuses dans de gros nerfs, et des concentrations moins élevées dans des nerfs plus petits ou lorsqu'un bloc moins intense est nécessaire (p. ex., dans le soulagement des douleurs de l'accouchement et du travail. Le volume de médicament utilisé aura une incidence sur l'étendue de l'anesthésie.

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. Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose

Injection USP n'est pas approuvée 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 de santé général est médiocre en raison de l'âge ou d'autres facteurs de risque tels qu'une hépatopathie avancée ou un dysfonctionnement rénal grave, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

On recommande d'administrer des doses réduites aux sujets affaiblis, âgés ou gravement malades, selon leur âge et leur état physique.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La durée de l'anesthésie provoquée par la bupivacaïne est telle, pour la plupart des interventions, qu'une seule dose est nécessaire. La limite maximale de la dose doit être calculée de façon individuelle en tenant compte de la taille et de l'état physique du patient ainsi que de la vitesse d'absorption générale habituelle à partir d'un point d'injection donné. Les doses maximales de bupivacaïne sont calculées pour un homme de 70 kg, jeune et en bonne santé. Il est cependant recommandé de ne pas dépasser ces doses chez les personnes plus lourdes.

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données cliniques suffisantes sur l'administration de doses multiples ou intermittentes pour permettre de faire des recommandations précises.

La solution hyperbare à 0,75 % de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est recommandée lors d'une grossesse à terme pour l'anesthésie et l'analgésie obstétricale.

Pour éviter une injection intravasculaire, il faut répéter l'aspiration avant et pendant l'administration de la dose principale, que l'on doit injecter lentement, tout en observant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal.

Adultes :

La posologie et l'administration de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP sont gérées conformément à l'état médical du patient et à la norme de soins anesthésiques. Voir **Utilisation rachidienne**.

Enfants :

Jusqu'à ce que l'on ait acquis plus d'expérience chez les enfants de moins de 2 ans, l'administration de bupivacaïne n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge. La restriction

suivante concerne l'utilisation de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP chez les enfants de plus de 2 ans : Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP n'est pas recommandé pour l'utilisation rachidienne chez les patients de moins de 18 ans.

Utilisation rachidienne

Pour l'anesthésie rachidienne, la bupivacaine est offerte en solution hyperbare à 0,75 %.

On doit administrer la dose la plus faible permettant de produire l'effet désiré et la posologie doit être réduite pour les personnes âgées, les patients affaiblis et les patients atteints d'une maladie cardiaque et ou hépatique. L'utilisation de la solution hyperbare devrait permettre de mieux contrôler l'étendue de l'anesthésie, car la solution aura un poids spécifique plus élevé que celui du liquide rachidien.

Il n'est pas conseillé d'utiliser Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP (solution hyperbare à 0,75 %) chez des patients âgés de moins de 18 ans.

LIMITES POSOLOGIQUES RECOMMANDÉES CHEZ LES ADULTES EN ANESTHÉSIE RACHIDIENNE			
Étendue de l'anesthésie	Doses de solution hyperbare de bupivacaine à 0,75 %		Point d'injection (espacement lombaire)
	mL	mg	
Bloc rachidien bas et en selle pour chirurgies périnéales	0,8 à 1,06	6 à 8	4 ^e
Bloc rachidien médian pour les chirurgies abdominales basses	1,06 à 1,6	8 à 12	3 ^e ou 4 ^e
Bloc rachidien haut pour les chirurgies abdominales hautes	1,6 à 2,0	12 à 15	2 ^e , 3 ^e ou 4 ^e

L'étendue et le degré de l'anesthésie rachidienne dépendent de la dose d'anesthésique (voir le tableau ci-dessus), du poids spécifique de la solution anesthésique, du volume de solution administré, de la force d'administration de l'injection, du niveau de la ponction et de la position du patient durant et immédiatement après l'injection.

La position latérale couchée est habituellement adoptée pour l'injection. Cependant, quand l'anesthésie périnéale et abdominale est requise, la position assise peut être préférée. Après la

préparation antiseptique préliminaire du dos, marquer l'espace interépineux où l'injection doit être effectuée, puis administrer de 1 à 2 mL d'une solution de chlorhydrate de bupivacaïne à 0,25 % pour l'anesthésier.

De l'éphédrine (25 mg) peut être administrée, au besoin, pour maintenir la tension artérielle.

Quand l'anesthésique rachidien a été administré, le poids spécifique de la solution injectée détermine dans quelle position le patient doit être placé, au moins pour les 15 à 20 premières minutes. On doit vérifier de façon continue la fonction sensorielle en touchant la peau par petits coups légers à l'aide de l'extrémité d'un instrument pointu ou en pinçant la peau, et en comparant la sensibilité avec celle de l'avant-bras.

Comme l'hypoalgésie précède toujours l'anesthésie, il est nécessaire de déterminer la ligne de démarcation entre l'hypoalgésie et la sensation normale pour éviter que l'anesthésie s'étende au-delà du segment désiré.

Après l'injection d'une solution hyperbare à 0,75 % pour l'anesthésie rachidienne, le patient est immédiatement placé sur le dos et la table est inclinée en position de Trendelenburg à 10 à 20 degrés pour permettre à la solution de se diriger en direction céphalique.

On ne devra, en aucun cas, laisser le patient la tête vers le bas (position déclive) plus longtemps qu'une minute à compter du début de l'injection, sans vérifier la hauteur de l'anesthésie. Le cou est fortement fléchi en supportant la tête à l'aide de deux oreillers. Quand l'hypoalgésie atteint la hauteur désirée, la table doit être promptement ramenée en position horizontale et on doit accorder assez de temps (10 à 20 minutes) pour que l'agent anesthésique se fixe.

SURDOSAGE

La toxicité générale aiguë causée par les anesthésiques locaux est généralement reliée aux concentrations plasmatiques élevées se produisant au cours de l'administration thérapeutique ou à une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne accidentelle, à une absorption exceptionnellement rapide à partir de régions hautement vascularisées ou à un surdosage, et touche principalement les systèmes nerveux central et cardiovasculaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les réactions touchant le système nerveux central sont semblables pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, tant sur le plan quantitatif que qualitatif.

Symptômes

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent causer des réactions

toxiques générales immédiates (dans les secondes ou les minutes qui suivent). En cas de surdosage, la toxicité générale apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison de la hausse plus lente de la concentration sanguine de l'anesthésique local.

Les réactions toxiques touchant le système nerveux central se manifestent progressivement par des symptômes et des signes de gravité croissante. Les premiers symptômes sont habituellement la paresthésie péri-buccale, l'engourdissement de la langue, la sensation de tête légère, l'hyperacousie, l'acouphène et des troubles de la vision. La dysarthrie, les tremblements ou les soubresauts musculaires sont des réactions plus graves et précèdent le début des convulsions généralisées. Il ne faut pas confondre ces signes avec un comportement névrotique. Une perte de conscience et des convulsions de type grand mal peuvent s'ensuivre et durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypoxie et l'hypercapnie surviennent rapidement à la suite des convulsions, en raison d'une activité musculaire accrue combinée à l'interférence avec la respiration normale et à une perte de la perméabilité des voies respiratoires. L'apnée peut se produire dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie intensifient et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement est dû à la redistribution ainsi qu'au métabolisme subséquent et à l'élimination de l'anesthésique local. Il peut être rapide à moins qu'on ait administré de grandes quantités de médicament.

Des *effets toxiques cardiovasculaires* peuvent être observés dans les cas graves et sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous sédation profonde ou ayant reçu un anesthésique général, les symptômes prodromiques touchant le SNC peuvent être absents. Une hypotension, une bradycardie, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent se produire en raison de concentrations générales élevées de l'anesthésique local, mais dans de rares cas, un arrêt cardiaque est survenu sans être précédé d'effets prodromiques sur le SNC.

Les réactions toxiques cardiovasculaires sont généralement liées à une dépression du système de conduction du cœur et du myocarde, menant à une diminution du débit cardiaque, à l'hypotension, au bloc cardiaque, à la bradycardie et parfois à des arythmies ventriculaires, y compris à la tachycardie ventriculaire, à la fibrillation ventriculaire et à l'arrêt cardiaque.

Chez les enfants, il peut être difficile de déceler les signes précoces de toxicité liés à un anesthésique local dans les cas où le bloc est administré au cours d'une anesthésie générale.

Traitement

Il faut d'abord penser à la prévention, surtout par une surveillance attentive et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque

injection d'anesthésique local. Au premier signe de changement, administrer de l'oxygène. On doit arrêter immédiatement l'administration de l'anesthésique local si des signes de toxicité générale aiguë se manifestent.

LA PREMIÈRE ÉTAPE DU TRAITEMENT DES RÉACTIONS TOXIQUES GÉNÉRALES ET DE L'HYPOVENTILATION OU DE L'APNÉE CONSISTE À S'ASSURER IMMÉDIATEMENT QUE LES VOIES RESPIRATOIRES SONT LIBRES, À MAINTENIR LEUR PERMÉABILITÉ ET À FOURNIR UNE VENTILATION ASSISTÉE OU CONTRÔLÉE AVEC DE L'OXYGÈNE À 100 % ET UN SYSTÈME D'ADMINISTRATION CAPABLE DE FOURNIR UNE PRESSION POSITIVE IMMÉDIATE DANS LES VOIES RESPIRATOIRES À L'AIDE D'UN MASQUE OU PAR INTUBATION ENDOTRACHÉALE. On peut ainsi prévenir les convulsions si elles ne sont pas encore survenues.

Le traitement d'appoint destiné au système cardiovasculaire comprend l'administration de solutions intraveineuses et, au besoin, de vasopresseurs (comme l'épinéphrine ou l'éphédrine, qui augmentent la contractilité myocardique).

Au besoin, utiliser des médicaments pour maîtriser les convulsions. L'administration en bolus d'un myorelaxant (p. ex., succinylcholine à raison de 1 mg / kg de poids corporel) provoquera la paralysie, sans entraîner une dépression du SNC ou du système cardiovasculaire, et facilitera l'intubation endotrachéale ainsi que la ventilation contrôlée et assurera une oxygénation optimale. Si les convulsions ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse. Une dose de 0,1 mg / kg de poids corporel de diazépam i.v. ou de thiopental à raison de 1 à 3 mg / kg permettra d'assurer la ventilation et de neutraliser la stimulation du système nerveux central, mais ces médicaments, qui sont aussi des dépresseurs du SNC ainsi que des fonctions respiratoire et cardiaque, élèvent le risque de dépression et peuvent provoquer l'apnée. Le thiopental maîtrisera rapidement les convulsions, alors que le diazépam agit plus lentement. Des convulsions prolongées peuvent nuire à la ventilation et à l'oxygénation. Les barbituriques intraveineux, les anticonvulsivants ou les relaxants musculaires ne doivent être administrés que par des médecins qui sont habitués à ces produits. Consulter les ouvrages de référence reconnus pour connaître les techniques et les procédures précises.

Selon les données cliniques récentes portant sur des patients qui ont eu des convulsions à la suite de l'administration d'anesthésiques locaux, on a observé l'apparition rapide d'une hypoxie, d'une hypercapnie et d'une acidose dans la minute qui suit le début des convulsions secondaires à l'injection de bupivacaïne. Il semble donc que la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique soient considérablement plus élevées pendant les convulsions provoquées par un anesthésique local, ce qui montre l'importance d'assurer une ventilation immédiate et efficace à l'aide d'oxygène afin d'éviter un arrêt cardiaque.

Si une dépression cardiovasculaire devient manifeste (hypotension, bradycardie), il faut

administrer de 5 à 10 mg d'éphédrine i.v. et répéter cette dose après 2 ou 3 minutes, le cas échéant. Les doses d'éphédrine administrées aux enfants doivent être établies en fonction de l'âge et du poids du sujet.

Si un arrêt circulatoire survient, on doit procéder immédiatement à la réanimation cardiorespiratoire. Il est essentiel d'assurer une oxygénation et une ventilation optimales et de fournir une assistance circulatoire et un traitement pour l'acidose, puisque l'hypoxie et l'acidose accentueront la toxicité générale des anesthésiques locaux. Il est possible que le rétablissement exige des efforts prolongés de réanimation.

Le décubitus dorsal est dangereux pour les femmes enceintes rendues à terme en raison de la compression aortocave exercée par l'utérus gravide. Par conséquent, au cours du traitement de réactions toxiques générales, d'hypotension maternelle ou de bradycardie fœtale consécutives à un bloc régional, la parturiente doit être maintenue, si possible, en décubitus latéral gauche. Sinon, il faudra déplacer l'utérus manuellement pour libérer les gros vaisseaux. La réanimation de patientes enceintes peut demander plus de temps que pour les autres personnes et la compression cardiaque à thorax fermé peut être inefficace. La sortie rapide du fœtus peut améliorer la réponse aux efforts de réanimation.

En cas d'arrêt cardiaque, il est possible que le rétablissement exige des efforts prolongés de réanimation.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée de médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La bupivacaïne est un anesthésique local à action prolongée de type amide doté d'effets anesthésiques et analgésiques. À doses élevées, il produit une anesthésie en vue d'une intervention chirurgicale tandis qu'à doses plus faibles, il produit un bloc sensoriel (analgésie) accompagné d'un bloc moteur moins prononcé.

Mode d'action

La bupivacaïne stabilise la membrane des neurones et empêche la production et la transmission des influx nerveux, exerçant de ce fait une action anesthésique locale. À l'instar des autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne cause un blocage réversible de la propagation des influx le long des fibres nerveuses en empêchant l'entrée des ions sodium à travers la membrane cellulaire de celles-ci. Le canal sodique de la membrane des fibres nerveuses est considéré comme un récepteur des molécules d'anesthésiques locaux.

Délai et durée d'action

Le début d'action est rapide et l'anesthésie, de longue durée. Il faut noter cependant que la durée d'action d'un anesthésique local dépend de plusieurs facteurs, comme le point d'injection, la voie d'administration ainsi que la concentration et le volume de l'anesthésique utilisé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On a constaté que, après le retour de la sensibilité, il persiste une période d'analgésie durant laquelle le besoin d'administrer des analgésiques puissants est réduit.

Hémodynamique

La bupivacaïne, comme les autres anesthésiques locaux, peut aussi exercer des effets sur les autres membranes excitables, par exemple dans le cerveau et le myocarde. Si des quantités excessives de médicament atteignent la circulation générale dans un court laps de temps, des symptômes et des signes de toxicité peuvent apparaître, principalement au niveau des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Les réactions toxiques reliées au système nerveux central (voir **SURDOSAGE**) précèdent habituellement les réactions cardiovasculaires, car elles se produisent à des concentrations plasmatiques moins élevées. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent le ralentissement de la conduction, l'inotropisme négatif et finalement l'arrêt cardiaque.

Des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent survenir après l'administration d'une péridurale et dépendent de l'étendue du bloc sympathique concomitant.

Pharmacocinétique

Absorption : La concentration plasmatique des anesthésiques locaux dépend de la dose, de la voie d'administration, de l'état hémodynamique ou circulatoire du patient et de la vascularité du point d'injection. L'ajout d'épinéphrine à la bupivacaïne peut diminuer la concentration plasmatique maximale, mais n'a généralement que peu d'effet sur le délai avant l'atteinte de celle-ci. L'effet varie en fonction du type de bloc, de la dose et de la concentration.

À la suite de l'injection de bupivacaïne en vue d'une anesthésie caudale, péridurale ou d'un blocage nerveux périphérique chez l'homme, les pics sanguins de bupivacaïne sont atteints en 30 à 45 minutes, suivis d'une baisse graduelle jusqu'à des taux négligeables au cours des 3 à 6 heures suivantes. Le bloc intercostal est associé à la plus forte concentration plasmatique maximale en raison de l'absorption rapide (concentrations plasmatiques maximales de l'ordre de 1 à 4 mg / L après une dose de 400 mg), tandis que l'injection abdominale sous-cutanée donne lieu à la plus faible concentration plasmatique maximale. L'anesthésie péridurale et les blocs des plexus majeurs donnent des résultats intermédiaires. Chez l'enfant, une absorption rapide et de fortes concentrations plasmatiques (de l'ordre de 1 à 1,5 mg / L après une dose de 3 mg / kg)

sont observées lors d'une anesthésie caudale.

La bupivacaïne présente, à partir de l'espace péridural, une absorption complète et diphasique. Les demi-vies plasmatiques des deux phases sont de l'ordre de 7 minutes après l'administration initiale, et peut atteindre 6 heures avec le temps. La lenteur de l'absorption est le facteur qui limite la vitesse d'élimination de la bupivacaïne, ce qui explique pourquoi la demi-vie d'élimination apparente est plus longue après un bloc péridural qu'après administration par voie intraveineuse.

Distribution : Les anesthésiques locaux se lient à divers degrés aux protéines plasmatiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est beaucoup plus élevé dans le cas des substances à liposolubilité très élevée, comme la bupivacaïne, que dans celui des dérivés plus hydrophiles. La bupivacaïne se lie à environ 95 % aux protéines plasmatiques chez l'adulte en bonne santé. Généralement, plus la concentration plasmatique d'un médicament est faible, plus le pourcentage de médicament fixé aux protéines plasmatiques est élevé. Lorsque la concentration des protéines plasmatiques est moindre, une plus grande partie du médicament sous forme libre est en mesure d'exercer son activité. La bupivacaïne est liée principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

La bupivacaïne traverse librement la barrière placentaire, et la concentration de la fraction libre atteint rapidement l'état d'équilibre. La vitesse et le degré de diffusion sont régis par le degré (1) de liaison aux protéines plasmatiques, (2) d'ionisation et (3) de liposolubilité. Le degré de liaison aux protéines est moins élevé chez le fœtus que chez la mère, de sorte que la concentration plasmatique totale est plus faible chez le fœtus que chez la mère. Toutefois, la concentration de la fraction libre est la même chez la mère et chez le fœtus.

Les rapports sang fœtal : sang maternel des anesthésiques locaux semblent inversement proportionnels au degré de liaison aux protéines plasmatiques parce que seul le médicament non lié, donc libre, peut traverser la barrière placentaire. La bupivacaïne, qui a une capacité élevée de liaison aux protéines (95 %), a un rapport sang fœtal : sang maternel faible (de 0,2 à 0,4).

La clairance plasmatique totale de la bupivacaïne est de 0,58 L / min et son volume de distribution à l'état d'équilibre est de 73 L.

On a noté une hausse dans la concentration plasmatique totale pendant une perfusion péridurale continue pour le soulagement des douleurs postopératoires. Cette hausse est attribuée à une augmentation postopératoire de l'alpha-1-glycoprotéine acide. La concentration de médicament libre, c'est-à-dire qui est actif sur le plan pharmacologique, est comparable avant et après l'intervention chirurgicale.

Métabolisme : En raison de sa structure amide, la bupivacaïne est largement métabolisée dans le

foie, principalement en 4-hydroxy-bupivacaïne par un processus d'hydroxylation aromatique et en 2,6- pipécoloxylidine (PPX) par N-désalkylation, ces deux réactions faisant intervenir l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Le principal métabolite de la bupivacaïne est la pipécoloxylidine, un dérivé désalkylé. Les patients atteints de troubles hépatiques pourraient être plus vulnérables aux effets toxiques possibles des anesthésiques de type amide.

Élimination : La demi-vie d'élimination terminale de la bupivacaïne est de 2,7 heures chez l'adulte (1,2 à 4,6 heures). Chez le nourrisson, la demi-vie est de 6 à 22 heures, donc sensiblement plus longue que chez l'adulte. La demi-vie est aussi plus longue chez les personnes âgées. La bupivacaïne affiche un coefficient d'extraction hépatique intermédiaire de 0,38 après administration par voie intraveineuse. Chez les enfants âgés de 1 à 7 ans, les paramètres pharmacocinétiques sont semblables à ceux des adultes.

Le rein est l'organe d'élimination principal de la plupart des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. L'excrétion urinaire de la bupivacaïne dépend de la perfusion rénale et des facteurs qui agissent sur le pH urinaire.

L'élimination de la bupivacaïne est presque entièrement attribuable au métabolisme hépatique et est plus sensible aux modifications de la fonction intrinsèque des enzymes hépatiques qu'à l'irrigation du foie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP peut être passé à l'autoclave. Mettre dans l'autoclave à une pression de 15 livres, à 121 °C (250 °F) pendant 15 minutes. Ne pas utiliser le produit s'il est trouble, s'il contient des particules, ou s'il présente une coloration anormale ou des fuites.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est une solution stérile.

La solubilité de la bupivacaïne est limitée à un pH > 6,5. Il faut prendre cela en considération lorsqu'on ajoute des solutions alcalines, c.-à-d. des carbonates, car il peut se former un précipité.

Composition et conditionnement

Solution hyperbare à 0,75 % pour utilisation rachidienne seulement

La solution rachidienne de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est fournie sous forme d'ampoules à usage unique, sans agent de conservation, d'un volume de remplissage de 2 mL contenant une solution hyperbare à 0,75 % et conditionnée dans des boîtes contenant 10 ampoules chacune.

Un mL de solution contient 7,5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne et 82,5 mg de dextrose anhydre dans de l'eau pour injection. Le pH est ajusté entre 4,0 et 6,5 avec du NaOH ou du HCl. La solution peut être passée une fois à l'autoclave à une pression de 15 livres et à 121 °C (250 °F) pendant 15 minutes. Ne pas administrer une solution qui présente un aspect trouble, des particules, une décoloration ou des fuites.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

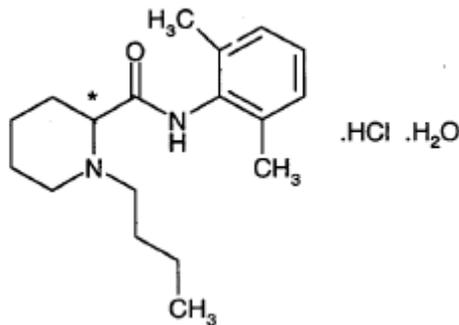
Chlorhydrate de bupivacaïne

Dénomination commune : bupivacaïne

Dénomination chimique : Monochlorhydrate de 2-pipéridinecarboxamide, 1-butyl-N-(2,6-diméthylphényl), monohydrate (\pm)

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ 342,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans le chloroforme ou l'acétone. Légèrement hygroscopique, avec un point de fusion de 258,5 °C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les anesthésiques locaux empêchent la formation et la conduction d'influx nerveux, probablement en augmentant le seuil d'excitation électrique du nerf, en ralentissant la propagation de l'influx nerveux et en réduisant la vitesse de montée du potentiel d'action. De façon générale, la progression de l'anesthésie est liée au diamètre, à la myélinisation et à la vitesse de conduction des fibres nerveuses en cause. Sur le plan clinique, le déficit de la fonction nerveuse survient dans l'ordre suivant : 1) douleur; 2) température; 3) toucher; 4) sensibilité proprioceptrice et 5) tonus des muscles squelettiques.

À la suite de l'injection de bupivacaïne en vue d'une anesthésie caudale ou périurale ou d'un bloc nerveux périphérique chez l'humain, les concentrations maximales de bupivacaïne dans le sang sont atteintes en l'espace de 30 à 45 minutes, suivies d'un déclin graduel jusqu'à des valeurs négligeables au cours des 3 à 6 heures suivantes.

Dans des études sur le métabolisme du rat, des doses sous-cutanées de bupivacaïne marquée au C14 ont été absorbées rapidement. Les concentrations étaient relativement élevées dans le tractus gastro-intestinal, le foie, la rate et le rein. La radioactivité dans le tissu adipeux était élevée immédiatement après l'administration du médicament, mais a diminué rapidement, n'étant plus décelable après 24 heures.

Chez le rat, la principale voie de biotransformation de la bupivacaïne est la conjugaison avec l'acide glucuronique. En raison de sa structure amide, la bupivacaïne n'est pas détoxiquée par les estérases plasmatiques.

Tout comme les autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement en 4-hydroxy-bupivacaïne par un processus d'hydroxylation aromatique et en 2,6-pipécoloxylidine (PPX) par N-désalkylation, ces deux réactions faisant intervenir l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les métabolites affichent une activité pharmacologique moindre que celle de la bupivacaïne. La bupivacaïne et ses métabolites sont éliminés principalement par les reins.

TOXICOLOGIE

Données de toxicité aiguë (DL₅₀) après l'administration intraveineuse et sous-cutanée chez la souris et le rat.

	Voie d'administration	Espèce	DL₅₀ (toxicité aiguë) ± E.T. (mg / kg) après 24 heures
Chlorhydrate de bupivacaïne 0,75 % (hyperbare)	i.v.	Souris	6,2 ± 0,4

E.T. = erreur-type

Chez la souris et le rat, l'administration intraveineuse de doses élevées a entraîné des symptômes de toxicité, dont une stimulation du SNC, suivie de convulsions. La stimulation du SNC est suivie d'une dépression, et la mort est habituellement causée par la dépression respiratoire.

La bupivacaïne a provoqué des convulsions chez le singe rhésus lorsque les taux sériques ont atteint des valeurs entre 4,5 et 5,5 mcg / mL.

Aucune modification pathologique importante n'a été observée à la suite de l'administration de doses sublétales de bupivacaïne chez le rat, le lapin, le chien et le singe, à l'exception d'une réaction inflammatoire liée à la dose dans le tissu musculaire aux points d'injection. Dans des études sur l'irritation chez le lapin, les lésions intramusculaires provoquées par la bupivacaïne

étaient en bonne voie de guérison ou complètement cicatrisées dans les sept jours suivant l'injection.

Libelius et d'autres chercheurs ont fait état de changements analogues à une dénervation dans les muscles squelettiques de rats à la suite d'une administration intramusculaire répétée dans le même point d'injection. Ces chercheurs ont cependant précisé que les conditions dans lesquelles ces changements se sont produits ne sont pas susceptibles d'être rencontrées dans les conditions cliniques normales d'utilisation.

Aucune réaction allergique immédiate ou retardée n'a été observée chez le cobaye après des épreuves d'hypersensibilité. Aucun signe d'effets tératogènes n'a été noté chez des rats et des lapins ayant reçu des injections sous-cutanées de bupivacaïne.

On a observé une diminution de la survie chez les jeunes rats et un effet embryocide chez les lapins lorsque le chlorhydrate de bupivacaïne a été administré à des doses, respectivement, neuf et cinq fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (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 buipivacaine 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, Thompson GE. 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, Thompson GE. Bupivacaine for peripheral nerve block. A comparison with mepivacaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesthesiology* 1970 May; 32(5):460-3.
28. Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI, Horton WG. Bupivacaine: A review of 11,080 cases. *Anesth Analg* 1978 Jan-Feb; 57(1):42-53.
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, Marcaine rachidienne, Marcaine E. Corporation de soins de la santé Hospira, le 6 avril 2011. Numéro de contrôle : 145715.
44. Monographie de produit, Injection lourde de bupivacaine BP. Auro Pharma Inc., Le 11 décembre 2017. Numéro de contrôle : 203187.
45. Monographie de produit, CHLORHYDRATE DE BUPIVACAÏNE DANS DU DEXTROSE

INJECTABLE USP. SteriMax Inc., le 23 mars 2018, numéro de contrôle : 212152.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP 0,75 %

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 de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection 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 de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP. Pour toute question au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est utilisé pour anesthésier la partie inférieure du corps en vue d'une intervention chirurgicale et pour soulager la douleur.

Comment le médicament agit-il ?

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP empêche temporairement les nerfs dans la région injectée de transmettre des sensations de douleur, de chaleur ou de froid. Il sera quand même possible de ressentir des sensations comme la pression et le toucher. Ainsi, les nerfs sont anesthésiés ou gelés dans la partie du corps faisant l'objet de la chirurgie. Dans de nombreux cas, cela signifie que les nerfs des muscles dans la région seront aussi bloqués, causant une faiblesse ou une paralysie temporaire.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP ne doit pas être administré aux patients qui présentent une allergie aux produits suivants :

- chlorhydrate de bupivacaïne
- tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne »
- l'un des ingrédients non médicinaux (voir la section « Ingrédients non médicinaux : » ci-dessous)

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP ne doit pas être administré :

- dans les cas de choc important et de bloc cardiaque;
- lorsqu'il y a inflammation et / ou septicémie avoisinant le point d'injection prévu

Ingrédient médicinal :

chlorhydrate de bupivacaine

Ingrédients non médicinaux :

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP contient du dextrose anhydre, de l'hydroxyde de sodium et / ou de l'acide chlorhydrique et de l'eau pour injection.

Formes posologiques :

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est présenté dans des flacons à usage unique en verre à une concentration de 0,75 % (7,5 mg / mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant votre chirurgie, vous devez mentionner à votre médecin :

- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé;
- tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance;
- si vous prenez des médicaments pour traiter l'irrégularité du rythme cardiaque (antiarythmiques);
- si vous avez déjà eu une mauvaise réaction ou une réaction allergique ou inhabituelle à la bupivacaine ou à tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne »;
- si vous pensez être allergique ou sensible à des ingrédients de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP (voir ci-dessus).
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous prévoyez conduire ou manipuler des outils ou des machines le jour de la chirurgie, parce que Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP peut perturber temporairement vos réflexes et votre coordination musculaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments interagissent avec Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP. Mentionnez à votre médecin tous les produits sur ordonnance, les produits en vente libre de même que les produits naturels que vous prenez (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ci-dessus).

Il est possible que le risque d'effets secondaires graves augmente si vous prenez de tels médicaments en même temps que Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP devrait être administré par un médecin. Celui-ci détermine la dose à administrer en fonction de vos besoins cliniques et de votre état de santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les effets indésirables graves découlant d'une surdose sont extrêmement rares et exigent un traitement spécial. Le médecin

est formé et équipé pour faire face à ces situations.

Habituellement, les premiers signes qu'une trop grande quantité de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP a été administrée sont : sensation de tête légère, engourdissement des lèvres, de la langue et autour de la bouche, troubles de l'ouïe, picotements dans les oreilles et troubles de la vision. Si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes, informez-en immédiatement votre médecin. Les symptômes liés à la parole, les tremblements ou les soubresauts musculaires sont plus graves.

Dans le cas d'une surdose grave ou d'une injection effectuée au mauvais endroit, il peut y avoir tremblements, convulsions et perte de conscience.

Si l'administration de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP est stoppée aussitôt que les premiers signes apparaissent, le risque d'effets indésirables graves diminue rapidement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP peut produire des effets secondaires chez certaines personnes. Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Même si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Des réactions allergiques mortelles soudaines (comme l'anaphylaxie) sont rares, et touchent moins de 1 personne sur 1000. Les symptômes possibles sont les suivants : apparition soudaine d'une éruption cutanée, de démangeaisons ou d'urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer. **Si vous pensez faire une réaction allergique à Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP, informez-en immédiatement à votre médecin.**

On a signalé d'autres effets secondaires possibles de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP. Prévenez votre médecin ou le professionnel en anesthésie si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants :

Fréquence	Symptôme / effet
Très fréquent	Baisse de la tension artérielle (hypotension).
	Vous pourriez avoir une sensation d'étourdissement ou de tête légère
	Sensation de malaise (nausées)
Fréquent	Picotements
	Étourdissements
	Maux de tête
	Battements de cœur lents ou rapides (bradycardie, tachycardie)
	Hausse de tension artérielle (hypertension).
	Mal au cœur (vomissements)
	Difficultés à uriner
	Température élevée (fièvre) ou raideur (rigidité)
	Mal de dos

Fréquence	Symptôme / effet
Peu fréquent	Anxiété
	Diminution de la sensibilité de la peau
	Évanouissement.
	Difficulté à respirer.
	Température corporelle basse (hypothermie)
	Certains symptômes peuvent se manifester si l'injection a été accidentellement administrée dans un vaisseau sanguin, ou si on vous a administré une dose trop élevée de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP (voir aussi la section « SURDOSAGE » ci-dessus.) Il s'agit notamment des symptômes suivants : convulsions, étourdissements ou sensation de tête légère, engourdissement des lèvres et autour de la bouche, engourdissement de la langue, troubles de l'ouïe, troubles de la vision, difficulté à parler, raideur musculaire et tremblements.
Rare	Crise cardiaque (arrêt cardiaque)
	Battements cardiaques irréguliers (arythmie)

Voici d'autres effets secondaires possibles :

Engourdissement, habituellement de courte durée, en raison de l'irritation du nerf causée par l'aiguille ou l'injection.

Les autres effets secondaires signalés lors de l'administration d'autres anesthésiques locaux, qui pourraient se manifester également lors de l'administration de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP sont les suivants : Lésions aux nerfs. Cet effet, qui est rare (touchant moins de 1 personne sur 1000) pourrait entraîner des problèmes permanents.

Si on administre une dose trop élevée de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP dans le liquide céphalo-rachidien, il y a risque d'engourdissement (anesthésie) de tout le corps.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des

effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux. communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.formativepharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-808-9528.

Cette notice a été préparée par :
Formative Pharma Inc.
Burlington, Ontario, L7L 6A3

Dernière révision : Le 27 mars 2023