

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP

Chlorhydrate de bupivacaïne, USP à 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5 mg/mL

Solution stérile

Anesthésique local

Baxter Corporation
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2

Date de rédaction :
22 mai 2019

Numéro de contrôle: 210568

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adulte (> 18 ans):

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans):

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

Population pédiatrique (< 2 ans):

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

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les patients présentant une hypersensibilité connue à la bupivacaïne, à d'autres anesthésiques locaux de type amide, ou à d'autres composants de la bupivacaïne injectable.
- L'anesthésie régionale par voie intraveineuse (bloc de Bier) puisqu'une fuite accidentelle de bupivacaïne en amont du garrot pourrait causer des réactions toxiques générales. Il y a eu des cas d'arrêt cardiaque et des décès (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)
- Pour l'anesthésie par bloc paracervical en obstétrique. L'emploi de cette technique avec d'autres anesthésiques locaux a donné lieu à une bradycardie fœtale et au décès.
- En cas de choc sévère et de bloc cardiaque, et lorsqu'il y a une inflammation ou une sepsie à proximité du site proposé pour l'injection.
- Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP en flacons multidoses sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type ester (qui sont biotransformés en acide paraaminobenzoïque [PABA]), au méthylparaben et au propylparaben (agents de conservation antimicrobiens) ou à leur métabolite, le PABA.

Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP en flacons multidoses renferment du méthylparaben (agent de conservation antimicrobien) et ne doivent donc pas être utilisées pour l'anesthésie péridurale ou rachidienne, ni administrées par une voie qui entraînerait l'introduction de solution dans le liquide céphalorachidien. L'innocuité de ces agents n'a pas été établie dans les cas d'injection intrathécale, qu'il s'agisse d'une injection intentionnelle ou accidentelle. Ces solutions ne doivent pas non plus être administrées par voie intra-oculaire ou rétro-oculaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET AUTRES URGENCES AIGUËS QUI POURRAIENT RÉSULTER DU BLOC EFFECTUÉ. IL FAUT S'ASSURER D'AVOIR À

SA DISPOSITION IMMÉDIATE UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION CARDIORESPIRATOIRE, 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.

LA SOLUTION ISOTONIQUE CHLORHYDRATE DE BUPIVACAÏNE INJECTABLE À LA CONCENTRATION LA PLUS ÉLEVÉE (0,75 %) N'EST PAS RECOMMANDÉE POUR L'ANESTHÉSIE EN OBSTÉTRIQUE. ON A SIGNALÉ DES CAS D'ARRÊT CARDIAQUE ACCOMPAGNÉ D'UNE RÉANIMATION DIFFICILE OU DE DÉCÈS QUI SONT SURVENUS À LA SUITE DE SON UTILISATION POUR UNE ANESTHÉSIE PÉRIDURALE EN OBSTÉTRIQUE. LA RÉANIMATION A ÉTÉ DIFFICILE, VOIRE IMPOSSIBLE, MALGRÉ UNE PRÉPARATION ET UNE PRISE EN CHARGE QUI SEMBLAIENT APPROPRIÉES. L'ARRÊT CARDIAQUE EST SURVENU APRÈS L'APPARITION DE CONVULSIONS SECONDAIRES À UNE TOXICITÉ GÉNÉRALE, QUI EST PROBABLEMENT LE RÉSULTAT D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE ACCIDENTELLE.

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

ON DOIT UTILISER LA DOSE LA PLUS FAIBLE D'ANESTHÉSIE 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.

Cas rapportés de chondrolyse irréversible lors de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une chirurgie : Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une chirurgie arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales constitue un usage non approuvé. D'ailleurs, des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de chondrolyse irréversible chez les patients recevant de telles perfusions. La plupart des cas rapportés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse irréversible au niveau de l'articulation gléno-humérale ont été recensés chez des patients adultes et des enfants à la suite de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques

locaux avec et sans épinéphrine, administrées sur une période de 48 à 72 heures. L'apparition de symptômes tels que douleur articulaire, raideur articulaire et perte de mobilité articulaire peut varier, mais de tels symptômes pourraient survenir dès le 2^e mois après la chirurgie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour la chondrolyse irréversible. Les patients présentant une chondrolyse irréversible ont dû subir des interventions diagnostiques et thérapeutiques additionnelles, dont certains une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP **ne doivent pas être utilisés pour la perfusion intra-articulaire postopératoire** (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les précautions suivantes s'appliquent à tous les anesthésiques locaux: choix d'aiguilles de longueur et de biseau appropriés à la technique employée. Injecter lentement avec aspirations fréquentes et, si du sang est retiré, relocaliser l'aiguille. L'injection intravasculaire, par inadvertance, peut causer des complications sérieuses. L'absorption est plus rapide quand les injections sont faites dans des tissus très vascularisés. Dans les cas d'anesthésie caudale ou péridurale, abandonner la méthode si l'espace sous-arachnoïdien a été pénétré, comme l'indiquera une aspiration de liquide rachidien. Cependant, le degré de fiabilité d'une aspiration négative n'est pas de 100 %.

L'injection de doses répétées de bupivacaïne peut causer une augmentation significative des concentrations sanguines due à l'accumulation du médicament ou de ses métabolites ou à une dégradation métabolique lente. La tolérance aux concentrations sanguines élevées varie selon l'état du patient.

Les blocs des nerfs majeurs périphériques peuvent nécessiter l'administration d'un grand volume d'anesthésique local dans des régions très vascularisées, souvent à proximité de gros vaisseaux où il y a un risque accru d'injection intravasculaire et/ou d'absorption générale pouvant mener à de fortes concentrations plasmatiques.

Les techniques d'anesthésie locale doivent être pratiquées à distance suffisante d'une région enflammée. Les injections ne doivent pas être effectuées dans le tissu enflammé ni en présence d'un foyer infectieux au point d'injection ou à proximité.

Troubles cardiovasculaires

Avant de décider d'employer un anesthésique local renfermant un vasoconstricteur chez des sujets qui accusent une maladie vasculaire périphérique, le médecin devra évaluer les avantages et les risques relatifs.

On a rapporté des cas d'arrêt cardiaque et des décès durant l'utilisation de bupivacaïne pour l'anesthésie péridurale ou le bloc des nerfs périphériques. Dans certains cas, la réanimation s'est avérée difficile ou impossible malgré une préparation et une prise en charge apparemment adéquates.

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été 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.

Une anesthésie ou une analgésie péridurales peuvent mener à l'hypotension et à la 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 comme de l'éphédrine à raison de 20 à 40 mg par voie i.m. Il faut traiter l'hypotension rapidement, avec par exemple 5 à 10 mg d'éphédrine par voie i.v., et en répétant au besoin. Les doses d'éphédrine administrées aux enfants doivent être établies en fonction de l'âge et du poids du sujet.

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.

Les blocs des nerfs centraux peuvent causer une dépression cardiovasculaire, en particulier en présence d'une hypovolémie. L'anesthésie péridurale doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée.

Injection au niveau de la tête et du cou

L'injection de doses relativement faibles d'anesthésiques locaux dans la région de la tête et du cou, y compris les blocs rétrobulbaires et ceux du ganglion stellaire, pourrait produire des réactions indésirables semblables aux réactions toxiques générales observées après une injection intravasculaire accidentelle de doses élevées. Il faut effectuer les injections avec le plus grand soin.

On a signalé de la confusion, des convulsions, de la dépression respiratoire et/ou l'arrêt respiratoire, et de la stimulation ou de la dépression cardiovasculaire menant à l'arrêt cardiaque. Ces réactions peuvent être causées par une injection intra-artérielle d'anesthésique local avec écoulement rétrograde vers la circulation cérébrale. Ces réactions pourraient aussi découler d'une ponction de la gaine dure du nerf optique durant le bloc rétrobulbaire avec diffusion de l'anesthésique local le long de l'espace sous-dural jusqu'au mésencéphale. Les patients qui ont subi de tels blocs doivent donc demeurer sous observation constante pour que l'on surveille leurs fonctions cardiaque et respiratoire. On doit disposer d'un équipement de réanimation et du

personnel nécessaire pour traiter les effets indésirables sur-le-champ. Il ne faut pas dépasser la posologie recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chirurgie ophtalmique

Les injections rétrobulbaires peuvent atteindre, quoique très peu souvent, l'espace sous-arachnoïdien du crâne, entraînant une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions, etc. Ces réactions, pouvant être causées par une injection intra-artérielle ou une injection directe dans le système nerveux central par l'entremise des fibres du nerf optique, doivent être diagnostiquées et traitées rapidement.

Les cliniciens qui effectuent un bloc rétrobulbaire doivent savoir qu'il y a eu des cas d'arrêt respiratoire suivant une injection d'anesthésique local. Tout comme pour les autres blocs régionaux, avant de procéder au bloc rétrobulbaire, il faut s'assurer d'avoir à sa disposition immédiate un équipement de réanimation, des médicaments et le personnel nécessaire pour traiter un arrêt ou une dépression respiratoire, des convulsions et une stimulation ou une dépression cardiovasculaires (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Injection au niveau de la tête et du cou**). Comme dans le cas des autres techniques d'anesthésie, après un bloc ophtalmique, il faut garder les patients sous surveillance constante afin de déceler ces réactions indésirables qui peuvent survenir même à des doses relativement faibles. La bupivacaïne à 0,75 % est indiquée pour le bloc rétrobulbaire; cependant, cette concentration n'est pas indiquée pour aucun autre bloc nerveux périphérique, y compris celui du nerf facial, ni pour l'infiltration locale, y compris celle de la conjonctive.

Lorsque la bupivacaïne à 0,75 % est employée pour le bloc rétrobulbaire, l'anesthésie complète de la cornée précède ordinairement le début de l'akinésie cliniquement acceptable du muscle oculaire externe. Il faut donc se fier à l'akinésie et non à la seule anesthésie pour décider si le patient est prêt pour la chirurgie.

Les injections rétrobulbaires d'anesthésiques locaux comportent un faible risque de dysfonction persistante des muscles oculaires. Les principales causes sont notamment un traumatisme et/ou des effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La gravité de telles réactions tissulaires est liée à l'ampleur du traumatisme, à la concentration de l'anesthésique local administré et à la durée d'exposition du tissu à cet anesthésique. Pour cette raison, comme pour tous les anesthésiques locaux, on doit utiliser la concentration et la dose efficaces les plus faibles de l'anesthésique local. Les vasoconstricteurs et autres additifs pourraient aggraver les réactions tissulaires et devraient être utilisés seulement quand ils sont indiqués.

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, surtout à doses répétées. 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 (s'il y a lieu) 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.

Hypersensibilité

Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP en flacons multidoses sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à des

anesthésiques de type amide, à d'autres ingrédients du produit, ainsi qu'aux parabens et à leur métabolite, l'acide para-aminobenzoïque (PABA). L'utilisation de préparations de bupivacaïne renfermant des parabens doit aussi être évitée chez les patients allergiques aux anesthésiques locaux de type ester (voir **CONTREINDICATIONS**).

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 isotonique à la concentration la plus élevée (0,75 %) n'est pas recommandée pour l'anesthésie en obstétrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Cependant, ceci n'écarte pas l'utilisation de la solution isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP à 0,25 % ou à 0,50 % pour l'anesthésie ou l'analgésie en obstétrique.

La bupivacaïne est contre-indiquée pour le bloc paracervical en obstétrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les anesthésiques locaux traversent rapidement le placenta et lorsqu'on les utilise pour les blocs épiduraux, caudaux ou vulvaires, ils peuvent causer des réactions toxiques à des degrés divers chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. La fréquence et le degré de toxicité dépendent de l'intervention effectuée, du type et de la quantité de médicament utilisé et de la technique d'administration. Les effets indésirables observés chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né comprennent des modifications au niveau du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

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 pression sanguine 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 modifier les forces de la parturition par son effet sur la contractilité utérine ou les efforts expulsifs de la mère. On a remarqué que l'anesthésie péridurale prolongeait la seconde phase du travail en éliminant le besoin de pousser de la patiente ou en entravant la fonction motrice. Il a été démontré que l'emploi de chlorhydrate de bupivacaïne à 0,25 % cause moins d'interférence que la solution à 0,5 %. L'anesthésie obstétricale peut accroître le besoin d'utilisation de forceps.

L'ajout d'épinéphrine peut diminuer le débit sanguin et la contractilité de l'utérus, particulièrement après une injection accidentelle dans les vaisseaux sanguins de la mère.

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 plus d'expérience chez les enfants de moins de 2 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, les restrictions suivantes s'appliquent à l'utilisation de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP : (a) les solutions isotoniques de bupivacaïne ne sont pas recommandées pour l'utilisation rachidienne; (b) la solution de bupivacaïne isotonique à 0,75 %, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 12 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 de la 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 épidual) 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 rencontrés 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 de la toxicité générale proportionnelle à la dose, l'injection sous-arachnoïdienne accidentelle de médicament durant un bloc péridural lombaire ou caudal, ou un bloc nerveux à proximité de la colonne vertébrale (surtout dans la région de la tête et du cou) peut se solder par l'hypoventilation ou l'apnée (bloc rachidien total ou haut). De plus, il pourrait se produire une hypotension résultant de la perte du tonus sympathique et une paralysie respiratoire ou une hypoventilation secondaires 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 sont caractérisées par l'excitation et/ou la dépression. Elles 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 tachycardie et 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, éternuements, 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.

Bloc rachidien total ou haut : Il arrive parfois qu'en effectuant un bloc péridural lombaire ou caudal, on pénètre accidentellement dans l'espace sous-arachnoïdien avec le cathéter, ce qui peut entraîner un bloc rachidien total ou haut. Les réactions indésirables ultérieures dépendent en partie de la quantité de médicament administré par voie sous-durale.

Il pourrait se produire une perte significative des fonctions motrices et sensorielles, une perte de conscience et une dépression respiratoire et cardiovasculaire. La dépression cardiovasculaire est causée par l'ampleur du bloc sympathique, ce qui peut se solder par une hypotension et une bradycardie profondes, voire un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est causée par le bloc de l'innervation des muscles respiratoires, dont le diaphragme.

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 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 myélotique 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

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** au sujet des solutions qui contiennent un vasoconstricteur.

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 avec des antiarythmiques de classe III devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique étant donné que les effets cardiaques sont additifs.

Dérivés de l'ergot de seigle

On ne doit pas utiliser des solutions de bupivacaïne avec épinéphrine ou d'autres vasopresseurs ou vasoconstricteurs en association avec des médicaments ocytociques de type ergot de seigle, car il peut survenir une hypertension grave et persistante ou des accidents vasculaires cérébraux ou cardiaques.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

L'administration de solutions d'anesthésiques locaux renfermant de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine à des patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) 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.

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.

L'usage antérieur de la chlorprocaïne, 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

Comme dans le cas de tous les anesthésiques locaux, la posologie de la bupivacaïne varie selon la région à anesthésier, le nombre de segments neuronaux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relâchement musculaire requis, la tolérance individuelle, la vascularité des tissus, 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 (travail). Le volume de médicament utilisé aura une incidence sur l'étendue de l'anesthésie.

Aux doses recommandées, la bupivacaïne procure un bloc sensoriel complet, mais l'effet sur la fonction motrice est différent pour chacune des 3 concentrations.

- La bupivacaïne à 0,25 % dans l'anesthésie caudale, péridurale ou le blocage nerveux périphérique provoque un blocage moteur incomplet. Elle doit être utilisée pendant une intervention au cours de laquelle la myorésolution n'est pas importante ou lorsque la myorésolution est obtenue par d'autres moyens. Le début d'action peut être plus lent que celui des solutions à 0,5 % ou à 0,75 %.
- La bupivacaïne à 0,50 % procure un blocage moteur pour l'anesthésie caudale, péridurale ou le blocage nerveux, mais la myorésolution peut être insuffisante pour les interventions au cours desquelles une relaxation musculaire complète est essentielle.
- La bupivacaïne à 0,75 % entraîne un blocage moteur complet. Cette concentration est recommandée seulement pour l'anesthésie péridurale (dose unique) dans les interventions abdominales exigeant une relaxation musculaire complète sans l'addition d'autres produits

et pour l'anesthésie rétrobulbaire. Elle n'est pas recommandée pour l'anesthésie péridurale en obstétrique.

Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP ne sont pas approuvés pour cet usage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Cas particuliers

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. La majeure partie de l'expérience dont on dispose provient de l'utilisation de doses uniques de bupivacaïne jusqu'à 175 mg sans épinéphrine; on peut administrer une dose plus élevée ou plus faible selon le patient. 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. Cependant, selon l'expérience clinique limitée dans ce domaine, la bupivacaïne peut être administrée à nouveau entre 3 et 6 heures après la première dose, jusqu'à une dose maximale de 400 mg en 24 heures. La durée de l'effet anesthésique peut être prolongée par l'ajout d'un vasoconstricteur, comme l'épinéphrine.

La solution isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP à 0,75 % n'est pas recommandée pour l'anesthésie ou l'analgésie obstétricale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les concentrations à 0,50 % et à 0,25 % mg/mL de la solution isotonique de chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP sont recommandées pour l'anesthésie et l'analgésie obstétriques lors de l'accouchement.

Lorsqu'on produit un bloc prolongé, il faut envisager les risques d'atteindre une concentration

plasmatique toxique ou de provoquer une lésion nerveuse locale. Il faut déterminer la dose maximale en évaluant la taille et l'état physique du patient et en tenant compte de la vitesse usuelle d'absorption générale à partir d'un point d'injection donné. L'expérience acquise à ce jour indique qu'une dose de 400 mg administrée sur une période de 24 heures est bien tolérée chez l'adulte moyen. Jusqu'à ce que l'on acquière plus d'expérience dans ce domaine, il ne faut pas dépasser cette dose dans une période de 24 heures.

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 ou par doses fractionnées à un débit de 25 à 50 mg par minute, tout en observant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. On peut reconnaître une injection intravasculaire accidentelle par une augmentation temporaire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle, par des signes de bloc rachidien. Si des symptômes de toxicité apparaissent, il faut cesser immédiatement l'injection.

Adultes :

Le Tableau 1 constitue un guide d'administration de la bupivacaïne chez l'adulte. Ces doses sont habituellement satisfaisantes pour le patient moyen. On devrait peut-être les réduire compte tenu de l'âge et de l'état physique du patient. Lorsqu'il calcule la dose nécessaire à un patient, l'anesthésiste doit aussi se fier à son expérience et à sa connaissance de l'état de ce patient.

Tableau 1 Posologie recommandée chez les adultes

TYPE DE BLOC	CONC. (%)	EACH DOSE^a mL	mg	DÉLAI D'ACTION (min)	DURÉE (h) sans épinéphrine	INDICATION
Infiltration locale	0,25	jusqu'à 60 ^b	jusqu'à 150 ^b	1-3	3-4	Interventions chirurgicales et analgésie postopératoire.
	0,5	jusqu'à 30 ^b	jusqu'à 150 ^b	1-3	4-8	
Péridural lombaire	0,25	6-15	15-37,5	2-5	1-2	Soulagement des douleurs de l'accouchement (travail) et des douleurs postopératoires. Interventions chirurgicales, y compris césarienne.
	0,5	15-30	75-150	15-30	2-3	
Péridural thoracique	0,25	5-15	12.5-37,5	10-15	1.5-2	Interventions chirurgicales.
	0,5	5-10	25-50	10-15	2-3	
Péridural caudal	0,25	20-30	50-75	20-30	1-2	Soulagement de la douleur et usage diagnostique. Interventions chirurgicales et analgésie postopératoire.
	0,5	20-30	100-150	15-30	2-3	

TYPE DE BLOC	CONC. (%)	EACH DOSE ^a mL	mg	DÉLAI D'ACTION (min)	DURÉE (h) sans épinéphrine	INDICATION
Intercostal (par nerf)	0,5	2-3	10-15	3-5	4-8	Soulagement des douleurs opératoires, postopératoires et liées à des traumatismes.
Plexus brachial	0,5	30	150	15-30	4-8	Interventions chirurgicales.
Sciatique	0,5	10-20	50-100	15-30	4-8	Interventions chirurgicales.
Digital ^c	0,25	1-5	2,5-12,5	2-5	3-4	Interventions chirurgicales.
Nerf périphériques	0,25	jusqu'à 40 ^b	jusqu'à 100 ^b	10-20	3-5	Thérapeutique (soulagement de la douleur)
	0,5	jusqu'à 30 ^b	jusqu'à 150 ^b	5-10	4-8	Interventions chirurgicales.
Sympathique ^d Bloc stellaire	0,25	5-15	12,5-37,5	10-20	3-6	États ischémiques ou douleurs d'origine sympathique, p. ex. douleurs viscérales accompagnant une pancréatite ou un cancer, douleur du zona.
Lombaire Bloc paravertébral	0,25	10-20	25-50	10-20	3-6	
Bloc du plexus coeliaque	0,25	20-40	50-100	10-20	3-6	

^a Pour un bloc péridural, la dose inclut la dose d'essai.

^b Pas plus de 400 mg en 24 heures. Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP ne sont pas approuvés pour cet usage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

^c Sans épinéphrine.

^d Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Enfants :

Jusqu'à ce que l'on ait plus d'expérience chez les enfants de moins de 2 ans, l'administration de bupivacaïne n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge. Les restrictions relatives à l'utilisation de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP chez les enfants de plus de 2 ans sont les suivantes : (a) les solutions isotoniques de bupivacaïne ne sont pas recommandées pour l'utilisation rachidienne; (b) la solution isotonique de bupivacaïne à 0,75 % n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 12 ans.

Pour l'administration par bolus ou injections intermittentes, à moins d'indications contraires (voir le tableau 2), une dose maximale de 2 mg/kg de bupivacaïne ou de bupivacaïne avec épinéphrine est recommandée. La dose administrée dépendra de l'âge et du poids corporel du patient, du siège de l'intervention et de l'état du patient. Les concentrations et les doses appropriées recommandées sont indiquées au tableau suivant:

Tableau 2 Posologie recommandée chez les enfants (de plus de 2 ans) pour les solutions isotoniques de bupivacaïne sans épinéphrine

Type de bloc	Conc. (%)	Chaque dose	
		mL/kg	mg/kg
Infiltration locale	0,25	Jusqu'à 0,8	Jusqu'à 2
	0,5	Jusqu'à 0,4	Jusqu'à 2
Péridural caudal ^b			
- Lombo-sacré	0,25	0,5	1,25 ^c
- Thoraco-lombaire	0,25	0,6- 1,0	1,5- 2,5 ^c
Péridural lombaire	0,25	0,5-1,0	1,25- 2,5
	0,5	0,3-0,5	1,5-2,5
Dorsal (pénien)	0,25 ^a	0,1-0,2	0,25-0,5
	0,5 ^a	0,1-0,2	0,5-1,0

NOTE: L'utilisation de bupivacaïne sans épinéphrine pour l'anesthésie et/ou l'analgésie peut s'ajouter à une anesthésie générale légère.

^a Sans épinéphrine

^b Tenir compte de l'âge et du poids dans le calcul des doses

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

Anesthésie péridurale

On recommande l'administration d'une dose d'essai de l'anesthésique local avant d'effectuer l'injection d'une dose péridurale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Après l'administration de la dose d'essai, on doit entretenir un contact verbal avec la personne et surveiller continuellement la fréquence cardiaque et la tension artérielle pendant 5 minutes. S'il n'y a aucun signe d'injection sous-arachnoïdienne ou intravasculaire, on peut administrer la dose principale.

Pendant l'administration péridurale, la bupivacaïne doit être administrée lentement à des doses fractionnées de 3 à 5 mL, en laissant assez de temps entre les doses pour déceler toute manifestation toxique due à une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle.

Les solutions en flacons multidoses renferment du méthylparaben (agent de conservation antimicrobien) et leur utilisation est déconseillée, car leur innocuité en anesthésie péridurale n'a pas été établie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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 i.v. 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 i.v. 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 myorésolutifs 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 si nécessaire. Chez les enfants, on doit administrer des doses d'éphédrine en fonction de l'âge et du poids.

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. On doit administrer de l'épinéphrine (0,1 à 0,2 mg en injection i.v. ou intracardiaque) le plus tôt possible, et répéter la dose au besoin. 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 aorto-cave exercée par l'utérus gravide. Par conséquent, au cours du traitement de réactions toxiques générales, d'hypotension maternelle ou de bradycardie foetale 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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. La présence d'épinéphrine peut prolonger la durée d'action en cas d'infiltration ou d'anesthésie périphérique, mais son effet est moins marqué en cas d'anesthésie péridurale.

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP à 0,5 % a une action prolongée, soit de 2 à 5 heures après une injection unique par voie péridurale et son action peut durer jusqu'à 12 heures après un bloc périphérique. Le bloc se produit plus lentement qu'avec la lidocaïne, en particulier lorsque l'anesthésie vise des gros nerfs. À faible concentration, c'est-à-dire à 0,25 %, l'effet sur les nerfs moteurs est moindre et la durée d'action est plus courte.

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 liées 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.

Selon l'étendue du bloc sympathique concomitant, des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent survenir après un bloc péridural.

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 chlorhydrate de bupivacaïne en vue d'une anesthésie caudale, péridurale ou d'un blocage nerveux périphérique chez l'homme, les pics sanguins de chlorhydrate 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 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. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP, 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 i.v. 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15°C et 30°C. Jeter tout reste. Craignent le gel. Ne pas utiliser le produit s'il est trouble, s'il contient des particules, ou s'il présente une coloration anormale ou des fuites.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions isotoniques

Ne pas utiliser pour l'anesthésie rachidienne. Les solutions de chlorhydrate de bupivacaïne qui ne renferment pas d'épinéphrine peuvent être passées à l'autoclave à une pression de 15 livres, à 121 °C pendant 15 minutes. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur ou si elle contient un précipité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

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

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

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

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

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

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

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

Conditionnement

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 2,5 mg/mL

Flacons à usage unique de 10 mL (sans agent de conservation), boîtes de 10

Flacons à usage unique de 20 mL (sans agent de conservation), boîtes de 10

Flacons à usage unique de 30 mL (sans agent de conservation), boîtes individuelles

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 5 mg/mL

Flacons multidoses de 50 mL (avec du méthylparaben comme agent de conservation), boîtes individuelles

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable USP à 7,5 mg/mL

Flacons à usage unique de 10 mL (sans agent de conservation), boîtes de 10

Flacons à usage unique de 20 mL (sans agent de conservation), boîtes de 10

Flacons à usage unique de 30 mL (sans agent de conservation), boîtes individuelles

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Drug Substance

Dénomination commune : Bupivacaine hydrochloride

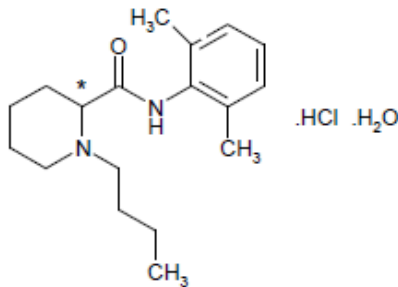
Dénomination chimique : (2RS)-1-Butyl-N-(2,6-diméthylphényl) pipéridine-2-carboxamide chlorhydrate monohydrate

Formule moléculaire et poids moléculaire :

Formule moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

poids moléculaire : 342,9 g/mol

Formule développée :



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

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 proprioceptive et 5) tonus des muscles squelettiques.

À la suite de l'injection de bupivacaïne en vue d'une anesthésie caudale ou péridurale 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 C^{14} 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.

Comme les autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne est 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	DL ⁵⁰ (toxicité aiguë) ±E.T. (mg/kg) après 24 heures
Chlorhydrate de bupivacaïne 0,50 %	I.V.	Souris	7,1 ± 0,6
	I.V.	Rat	6,2 ± 0,5
	S.C.	Souris	63 ± 7
	S.C.	Rat	63 ± 9

Chez la souris et le rat, l'administration i.v. 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. Les chiens ont toléré des doses intramusculaires uniques allant jusqu'à 10 mg/kg, avec ou sans épinéphrine. La bupivacaïne a provoqué des convulsions chez le singe rhésus lorsque les taux sériques ont atteint des valeurs entre 4,5 et 5,5 µg/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 ratons 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 bupivacaine 0.75 per cent as an epidural test dose. *Can Anaesth Soc J* 1980 Sept; 27(5):500-501.
16. Gills JP, Rudisill JE. Bupivacaine in cataract surgery. *Ophthalmic Surgery*. 1974 Winter; 5(4):67-70.
17. Hannington-Kiff JG. Treatment of intractable pain by bupivacaine nerve block. *Lancet* 1971 Dec 25; 2(7739):1392-4.
18. Hyman MD, Shnider SM. Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine associated with obstetrical conduction anaesthesia. *Anesthesiology* 1971 Jan; 34(1):81-6.
19. Kennerdell JS, Rydze D, Robertson M. Comparison of retrobulbar marcaine and combined marcaine-carbocaine in ophthalmic surgery. *Ann Ophthalmol* 1976 Oct; 8(10):1236-40.
20. Libelius R, Sonesson B, Stamenović BA, Thesleff S. Denervation-like changes in skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic. *Marcaine J Anat* 1970 Mar; 106(Pt 2):297-309.
21. Lund, PC, Cwik JC, Gannon RT. Extradural anesthesia: choice of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975 Feb; 47 suppl: 313-21.
22. Mather LE, Long GJ, Thomas J. Binding of bupivacaine to maternal and foetal plasma proteins. *J Pharm Pharmacol* 1971 May; 23(5):359-65.
23. Mather LE, Long GJ, Thomas J. I.V. toxicity and clearance of bupivacaine in Man *Clin Pharmacol Therap* 1971 Nov-Dec; 12(6):935-43.
24. McMorland GH, Biehl DR, Palahniuk RJ. Report of Canadian anaesthetists' society ad hoc committee on cardiotoxicity of bupivacaine. May 1984.
25. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Thompson GE. Bupivacaine HCl: A summary of investigational use in 3274 cases. *Anesth Analg* 1971 Sep-Oct; 50(5):856-72.

26. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Caudal and epidural blocks with bupivacaine for childbirth. Report of 657 parturients. *Obstet Gynec* 1971 May; 37(5):667-76.
27. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Bupivacaine for peripheral nerve block. A comparison with mepivacaine, lidocaine, and tetracaine. *Anesthesiology* 1970 May; 32(5):460-3.
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® (Chlorhydrate de bupivacaine injectable USP), Pfizer Canada, Inc., Numéro de contrôle: 208287, Date de révision : Le 6 septembre 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

- pour anesthésier la région du corps où la chirurgie prendra place;
- pour soulager la douleur pendant l'accouchement (travail) ou après une chirurgie ou une blessure aiguë.

Les effets de ce médicament :

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP empêchent 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP ne doivent pas être administrés 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 « Les ingrédients non médicinaux importants sont : », cidessous)

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP (en flacons multidoses) ne doit pas être administré aux patients qui sont allergiques au méthylparaben, à d'autres parabens, ou au PABA.

En raison du risque de lésions articulaires irréversibles, on ne doit pas recourir à une perfusion de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP dans l'articulation à la suite d'une chirurgie articulaire pour soulager la douleur (c.-à-d. l'utilisation d'une «pompe d'analgésie» postopératoire).

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate de bupivacaïne

Les ingrédients non médicinaux sont :

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

Les présentations sont :

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP est offert en des concentrations de 0,25 % (2,5 mg/mL) dans des flacons à usage unique en verre de 10 mL, 20 mL et 30 mL, de 0,50 % (5 mg/mL) dans des flacons multidoses en verre de 50 mL et de 0,75% (7,5 mg/mL) dans des flacons à usage unique en verre de 10 mL, 20 mL et 30 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 bupivacaïne ou à tout autre anesthésique dont le nom se termine par «-caïne»;
- si vous êtes allergique au méthylparaben, à d'autres parabens ou au PABA;
- si vous pensez être allergique ou sensible à des ingrédients de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP. Le métabisulfite de sodium peut causer des réactions allergiques (p. ex. démangeaisons, urticaire, enflure du visage et difficultés à respirer) chez les personnes prédisposées, particulièrement celles ayant des antécédents d'asthme ou d'allergie;
- 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 de bupivacaïne injectable, USP peuvent perturber temporairement vos réflexes et votre coordination musculaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments interagissent avec le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP devraient être administrés par un médecin. Celui-ci détermine la dose à administrer en fonction de vos besoins cliniques et de votre état de santé.

Surdose :

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 chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP est stoppée aussitôt que les premiers signes apparaissent, le risque d'effets indésirables graves diminue rapidement.

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP peuvent 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 le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP, informez-en immédiatement à votre médecin.**

On a signalé d'autres effets secondaires possibles du chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 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)
	Pression artérielle élevée (hypertension)
	Mal au cœur (vomissements)
	Difficultés à uriner
Peu fréquent	Température élevée (fièvre) ou raideur (rigidité)
	Mal de dos
	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 chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 du chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 chlorhydrate de bupivacaïne injectable, 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 exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

renferme également les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), ou en appelant Baxter Corporation., au 1-888-719-9955

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Baxter est une marque déposée de Baxter International Inc.

Dernière révision : 22 mai 2019

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- 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 courrier, 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.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15°C et 30°C. Jeter tout reste. Craignent le gel. Ne pas utiliser le produit s'il est trouble, s'il contient des particules, ou s'il présente une coloration anormale ou des fuites. Ne pas utiliser si la solution a changé de couleur ou contient un précipité.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci