

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP

Solution stérile, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5 mg/mL, voie parentérale – injection
rétrobulbaire, injection péridurale, bloc/infiltration

Pour les produits autorisés en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC/C),
inclure l'énoncé encadré suivant :

Baxter Corporation
7125 Mississauga Rd,
Mississauga, Ontario L5N 0C2

Date d'approbation initiale :
22 mai 2019

Date de révision :
6 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278636

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	12/2023
7_MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités , Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	12/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 C Aperçu des effets indésirables.....	21

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		30
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	30
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	30
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes (> 18 ans) :

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

- infiltration locale;
- blocs nerveux périphériques;
- bloc rétrobulbaire;
- blocs caudal, péridural et sous-arachnoïdien (rachidien).

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

1.1 Enfants

Enfants (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants de moins de 2 ans (*voir 4.4 Administration*).

Jusqu'à ce que l'on ait acquis plus d'expérience, les restrictions suivantes s'appliquent à l'utilisation Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP: a) les solutions isotoniques de bupivacaïne, avec ou sans épinéphrine, ne sont pas recommandées pour l'utilisation rachidienne; b) la solution de bupivacaïne isotonique à 0,75 %, sans épinéphrine, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (*voir 7.1.4 Personnes âgées*).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la bupivacaïne ou à d'autres anesthésiques locaux de type amide, ou à un ingrédient de la présentation de la bupivacaïne injectable, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [**6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**](#);
- pour une 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*)
- pour un bloc paracervical obstétrique. L'emploi de cette technique avec d'autres

anesthésiques locaux a produit une bradycardie et la mort chez certains fœtus;

- en présence de choc sévère ou de bloc cardiaque, ainsi qu'en présence d'inflammation et/ou de sepsie à proximité du point d'injection prévu;
- 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 para-aminobenzoïque [PABA]), au p-hydroxybenzoate de méthyle et au p-hydroxybenzoate de propyle (agents de conservation antimicrobiens) ou à leur métabolite, le PABA.

Les solutions parentérales de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP en flacons multidoses renferment du p-hydroxybenzoate de méthyle (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 intraoculaire ou rétro-oculaire.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les anesthésiques 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 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 efficacement ces réactions toxiques et toute urgence connexe (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES_ et 5 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 de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP 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'anesthésique 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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 0,5 % 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 myorésolution 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 myorésolution complète sans l'addition d'autres médicaments 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 intervention arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP ne sont pas approuvés pour cet usage ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

4.2 Dose recommandée et modification 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 à ce jour provient de l'utilisation de doses

uniques de bupivacaïne jusqu'à 225 mg avec épinéphrine 1:200 000 et 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 7_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 obstétricales 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.

On doit utiliser la dose la plus faible d'anesthésique local pouvant procurer une anesthésie ou une analgésie efficace afin d'éviter des concentrations plasmatiques élevées et des effets indésirables graves.

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.

4.3 Reconstitution

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.

4.4 Administration

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 physique de ce patient.

Tableau 1 Posologie recommandée chez les adultes

TYPE DE BLOC	CONC. (%)	CHAQUE 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	0,5 ^c	3-5	15-25			Dose d'essai
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	
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 ^d	0,25	1-5	2,5-12,5	2-5	3-4	Interventions chirurgicales
Nerfs périphériques	0,25	jusqu'à 40 ^b	jusqu'à 100 ^b	10-20	3-5	Thérapeutique (soulagement de la douleur) Interventions chirurgicales
	0,5	jusqu'à 30 ^b	jusqu'à 150 ^b	5-10	4-8	
Sympathique ^e Bloc stellaire	0,25	5-15	12,5-37,5	10-20	3-6	États ischémiques ou douleurs entretenues par le système 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 coélicae	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 pharmacovigilance chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une intervention chirurgicale. Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP ne sont pas approuvés pour cet usage ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

c. Sans épinéphrine

d. [Voir 7_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 avec ou sans épinéphrine ne sont pas recommandées pour l'utilisation rachidienne; b) la solution isotonique de bupivacaïne à 0,75 %, sans épinéphrine, 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 foyer de l'intervention et de l'état du patient. L'ajout d'épinéphrine prolongera de 50 à 100 % la durée du bloc. Les concentrations et les doses appropriées recommandées sont indiquées au tableau suivant.

Tableau 2 Dose recommandée chez les enfants (de plus de 2 ans) pour les solutions isotoniques de bupivacaïne avec et 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

NOTA : L'utilisation de bupivacaïne avec ou 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 7_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 pression 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 p-hydroxybenzoate de méthyle (agent de conservation antimicrobien) et leur utilisation est déconseillée, car leur innocuité n'a pas été établie ([voir 2_CONTRE-INDICATIONS](#)).

5 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 le SNC et le système cardiovasculaire ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) Les réactions touchant le SNC 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 (de 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 SNC se manifestent progressivement par des symptômes et des signes de gravité croissante. Les premiers symptômes sont habituellement la paresthésie péribuccale, 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 sévères. 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 sévères et sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du SNC. 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 intraveineuse 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. Un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg de diazépam ou de 1 à 3 mg/kg de thiopental permettra d'assurer la ventilation et de neutraliser la stimulation du SNC, 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 myorelaxants 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 par voie intraveineuse 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 contre l'acidose, puisque l'hypoxie et l'acidose accentueront la toxicité générale des anesthésiques locaux. On doit administrer de l'épinéphrine (de 0,1 à 0,2 mg en injection intraveineuse 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 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3– Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie parentérale – injection rétrobulbaire, injection périurale, bloc/infiltration	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 préparations injectables. Flacons multidoses contenant du p-hydroxybenzoate de méthyle comme agent de conservation.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Cas rapportés de chondrolyse irréversible lors de perfusions intra-articulaires

d'anesthésiques locaux après une intervention chirurgicale : Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une intervention chirurgicale arthroscopique ou d'une autre nature constitue un usage non approuvé. D'ailleurs, des cas de chondrolyse irréversible ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance chez des 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 l'intervention chirurgicale. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace contre 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 [4_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 graves. 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 physique 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 rapide pouvant mener à de fortes concentrations plasmatiques.

Une solution contenant de l'épinéphrine ne doit pas être employée dans les zones irriguées par des artères terminales, comme les doigts, les orteils, le nez, les oreilles ou le pénis.

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'une sepsie au point d'injection ou à proximité.

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 locaux de type amide, à d'autres ingrédients du produit, ainsi qu'aux parabènes et à leur métabolite, l'acide para-aminobenzoïque (PABA). L'utilisation de préparations de bupivacaïne renfermant des parabènes doit aussi être évitée chez les patients allergiques aux anesthésiques locaux de type ester (voir [2_CONTRE-INDICATIONS](#)).

Appareil cardiovasculaire

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 soudain 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 péridurale 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 intramusculaire. Il faut traiter l'hypotension rapidement, avec par exemple de 5 à 10 mg d'éphédrine par voie intraveineuse, 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'un dysfonctionnement 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Fonction oto-rhino-laryngologique

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 effets indésirables semblables aux manifestations toxiques générales observées après une

injection intravasculaire accidentelle de doses plus 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 dural 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 en 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 sévère risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Lésions hépatiques iatrogènes : De graves cas de lésion hépatique iatrogènes, d'insuffisance hépatique et d'augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été signalés après l'administration de bupivacaïne, surtout à la suite d'injections répétées ou de perfusions prolongées. Ces effets n'étaient pas liés à la dose administrée et sont survenus chez des adultes de tout âge ayant ou non déjà subi un effet indésirable d'ordre hépatique. Si des signes de dysfonctionnement hépatique sont observés au cours de l'administration de bupivacaïne, celle-ci doit être interrompue. Il faut éviter de reprendre le traitement ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction visuelle

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 SNC par l'intermédiaire 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 cardiovasculaire ([voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction oto-rhino-laryngologique](#)). 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 effets indésirables qui peuvent survenir même à des doses totales 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 l'anesthésie seule pour décider si le patient est prêt pour l'intervention chirurgicale.

Les injections rétrobulbaires d'anesthésiques locaux comportent un faible risque de dysfonctionnement persistant des muscles oculaires. Les principales causes sont notamment un trauma et/ou des effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La sévérité de telles réactions tissulaires est liée à l'ampleur du trauma, 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.

Considérations périopératoires

Il est essentiel de procéder à l'aspiration de sang ou de liquide céphalorachidien (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 faut procéder à l'aspiration avant d'injecter la solution anesthésique, pour confirmer la pénétration de l'espace sous-arachnoïdien et pour éviter l'injection intravasculaire. 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 7_MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [5_SURDOSAGE](#)). Pour un bloc régional majeur, il importe que le patient soit dans un état optimal et reçoive des solutions intraveineuses 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 4_POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), avoir l'expérience requise dans le diagnostic et le traitement des effets secondaires, des manifestations de toxicité générale et des autres complications ([voir 8_EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [5_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. À ce moment, 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 de réactions toxiques au niveau du SNC.

Fonction rénale

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée à ce sujet.

- **Risque tératogène**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1 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 sévère, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

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

7.1.1 Femmes enceintes

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, 9 et 5 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 doit employer la bupivacaïne que si les avantages possibles l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Ceci n'écarte pas l'utilisation de bupivacaïne au terme de la grossesse, pour l'anesthésie ou l'analgésie en obstétrique.

Travail et accouchement : La solution isotonique à la concentration la plus élevée (0,75 %) n'est pas recommandée pour l'anesthésie en obstétrique (voir [7 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 0,5% pour l'anesthésie ou l'analgésie en obstétrique.

La bupivacaïne est contre-indiquée pour le bloc paracervical en obstétrique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les anesthésiques locaux traversent rapidement le placenta et lorsqu'on les utilise pour les blocs périduraux, caudaux ou du nerf honteux interne, ils peuvent causer des manifestations 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 SNC, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). 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 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 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 de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP à 0,25 % entrave moins la fonction motrice que la solution à 0,5 %. L'anesthésie obstétricale peut accroître le besoin d'utilisation de forceps.

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

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants de moins de 2 ans.

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 %, sans épinéphrine, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des

personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 C Aperçu des 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 graves, mais doivent être distingués des effets physiologiques du bloc nerveux même (p. ex., baisse de la pression artérielle et bradycardie pendant une anesthésie péridurale). Les lésions neurologiques résultant directement (p. ex., lésion au nerf) ou indirectement (p. ex., abcès péridural) 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 SNC et au système cardiovasculaire. Ces effets indésirables sont en général proportionnels à la dose et dus à des concentrations plasmatiques élevées pouvant résulter d'un surdosage ([voir 5 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 secondaire à la progression de l'anesthésie motrice en direction céphalique. Si ces effets ne sont pas traités, ils peuvent entraîner un arrêt cardiaque.

SNC : 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'un effet indésirable. Cela peut être rapidement suivi d'une sensation de somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire. D'autres effets associés au SNC tels que nausées, vomissements, frissons, paresthésie, engourdissement de la langue, hyperacousie, sensation de tête légère, dysarthrie et constriction des pupilles peuvent survenir.

Système 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 une tachycardie et une fibrillation ventriculaire, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [5 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 que 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 sévères, 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 un ou plusieurs des 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 septique. On a observé quelques cas de méningite aseptique, se manifestant par de la fièvre, une raideur de la nuque et une turbidité du liquide rachidien, 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 extraoculaires ou les jambes ainsi que les sphincters de l'anus et de la vessie (syndrome de la queue de cheval). La paralysie des muscles extraoculaires 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 une arachnoïdite et en une 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 myélotytique 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 pression artérielle, à une manipulation intra-abdominale excessive ou à la médication préopératoire.

Affections hépatobiliaires

On a signalé l'apparition de lésions hépatiques iatrogènes, d'insuffisance hépatique, d'ictère et d'autres signes de dysfonctionnement hépatique (augmentation des taux d'alanine aminotransférase [ALAT], de phosphatase alcaline et de bilirubine) après l'administration de bupivacaïne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#) 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 découler 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 lors de l'administration concomitante avec d'autres agents ayant une structure moléculaire semblable comme les antiarythmiques suivants : 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 en 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 sévère 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 IMAO peut causer une hypertension sévère 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 SNC et leur association peut avoir un effet additif.

L'usage de la chloroprocaine, ou de tout autre anesthésique local, avant l'anesthésie générale peut interférer avec l'utilisation subséquente de la bupivacaine. Pour cette raison, et parce que l'innocuité de l'utilisation concomitante d'autres anesthésiques locaux avec la bupivacaine n'a pas été établie, l'utilisation de la bupivacaine 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 bupivacaine, mais la ranitidine à un degré moindre que la cimétidine. Une administration concomitante pourrait accroître le risque de toxicité de la bupivacaine. L'administration d'anti-H₂ avant une anesthésie péridurale est déconseillée, car elle pourrait entraîner des concentrations toxiques de l'anesthésique local.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La bupivacaine 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.

10.1 Mode d'action

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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

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 [4 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 de bloc nerveux 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 nerveux périphérique. Le bloc se produit plus lentement qu'avec la lidocaïne, en particulier lorsque l'anesthésie vise de 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.

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 du SNC et du système cardiovasculaire.

Les réactions toxiques reliées au SNC (voir [5 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.

10.3 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 injectable, USP en vue d'une anesthésie caudale, péridurale ou d'un bloc nerveux périphérique chez l'humain, 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 biphasique. Les demi-vies plasmatiques des deux phases sont de l'ordre de 7 minutes après l'administration initiale, et peuvent 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 hautement lipophiles, comme la bupivacaïne, que dans celui des substances 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 rapidement 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 plasmatiques 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 locaux de type amide.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de bupivacaïne est de 2,7 heures chez l'adulte (de 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 prolongée 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.

Populations particulières et états pathologiques

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 sévère, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

12 INSTRUCTIONS 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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

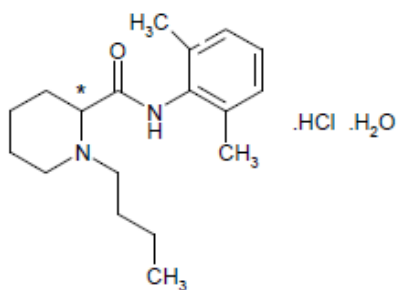
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de bupivacaïne

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ et 342,90

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : C'est une poudre cristalline blanche librement soluble dans l'éthanol, soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le chloroforme ou l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les renseignements sur lesquels repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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) ± erreur type (mg/kg) après 24 heures
Chlorhydrate de bupivacaïne à 0,5 %	Intraveineuse	Souris Rat	7,1 ± 0,6
	Intraveineuse	Souris Rat	6,2 ± 0,5
	Sous-cutanée		63 ± 7
	Sous-cutanée		63 ± 9
Chlorhydrate de bupivacaïne à 0,5 % avec épinéphrine 1:200 000	Intraveineuse	Souris Rat	6,5 ± 0,4
	Intraveineuse	Souris	5,4 ± 0,4
	Sous-cutanée	Rat	66 ± 8
	Sous-cutanée		51 ± 8
Chlorhydrate de bupivacaïne à 0,75 % (hyperbare)	Intraveineuse	Souris	6,2 ± 0,4

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. 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 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 de sensibilité. Aucun signe d'effets tératogènes induits par le médicament 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 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, 9 et 5 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain (400 mg).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. MARCAINE (solution stérile / 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5 mg/mL / (chlorhydrate de bupivacaïne); MARCAINE SPINAL (Solution stérile / 7,5 mg/mL / chlorhydrate de bupivacaïne dans du dextrose injectable) ; MARCAINE E (Solution stérile/ 2,5 mg/mL et 5 mg/mL / chlorhydrate de bupivacaïne et bitartrate d'épinéphrine (9,1 mcg/mL)) numéro de contrôle : 269793, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC., (11 mai 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ces produits. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP doivent uniquement être administrés par un professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé sera dûment formé quant à la préparation et à l'utilisation des anesthésiques locaux tels que chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP. Il vous administrera chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP dans un établissement hospitalier doté de l'équipement nécessaire à la prise en charge appropriée de tout effet indésirable. Il surveillera aussi votre état de santé tout au long du traitement.

Pourquoi utilise-t-on chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP?

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP sont utilisés chez les adultes et les enfants de 2 ans ou plus pour prévenir ou soulager la douleur dans une région précise du corps. Ils peuvent être utilisés avant et après une intervention chirurgicale, pendant l'accouchement (travail) ou après la survenue d'une blessure.

Comment chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP agissent-ils?

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'anesthésiques locaux. Ils empêchent temporairement les nerfs entourant le point d'injection 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 gelés dans la partie du corps faisant l'objet de l'intervention chirurgicale.

Quels sont les ingrédients de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP?

Ingrédients médicinaux :

- Chlorhydrate de bupivacaïne

Ingrédients non médicinaux

- acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. Les flacons multidoses renferment aussi du p-hydroxybenzoate de méthyle (comme agent de conservation).

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP:

- Flacons à usage unique : solution à 0,25 % (2,5 mg/mL), à 0,5 % (5 mg/mL) et à 0,75 % (7,5 mg/mL).
- Flacons multidoses : solution à 0,5 % (5 mg/mL).

N'utilisez pas chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la bupivacaïne, à tout autre anesthésique dont le nom se termine par « -caïne » ou à tout autre ingrédient de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP.
- Si vous devez subir une anesthésie régionale par voie intraveineuse (bloc de Bier) destinée à réduire la douleur dans les bras ou les jambes.
- Si vous recevez actuellement ou prévoyez recevoir un anesthésique (médicament utilisé pour prévenir la douleur pendant une intervention chirurgicale) pour soulager la douleur pendant l'accouchement (travail).
- Si vous êtes en état de choc sévère (trouble grave de la circulation sanguine), que vous avez un bloc cardiaque (blocage partiel ou total du signal électrique qui contrôle les battements du cœur) ou que vous présentez une réaction sévère secondaire à une infection (sepsie) localisée à proximité du point d'injection prévu de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP.

De plus :

- Les flacons multidoses de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP, qui renferment du p-hydroxybenzoate de méthyle (comme agent de conservation), ne doivent pas être utilisés :
 - pour l'anesthésie péridurale (injection dans l'espace péridural, soit l'espace qui entoure la moelle épinière);
 - pour l'anesthésie rachidienne (injection dans le liquide qui entoure la moelle épinière et le cerveau);
 - pour l'administration intraoculaire (dans l'œil);
 - pour l'administration rétro-oculaire (dans la partie arrière de l'œil);
 - en cas d'allergie à des substances appelées *parabènes*, comme l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et le p-hydroxybenzoate de méthyle.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous souffrez d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins, ou que vous avez des problèmes de circulation sanguine;
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de glande thyroïde;
- si vous faites de l'hypertension (haute pression);
- si vous présentez une infection ou une inflammation de la peau;

- si vous êtes diabétique;
- si vous êtes atteint d'une maladie qui vous rend faible ou fragile;
- si vous venez d'être opéré ou prévoyez l'être;
- si vous avez plus de 65 ans ou moins de 18 ans;
- si vous êtes gravement malade;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, car la bupivacaïne peut passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde Conduite de véhicules et utilisation de machines : chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP peuvent perturber temporairement vos réflexes et votre coordination. Avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez au traitement.

Surveillance et tests : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé régulièrement tout au long de votre traitement. Il pourrait entre autres surveiller :

- la façon dont vous réagissez au médicament;
- votre tension artérielle, votre fréquence cardiaque, votre rythme cardiaque, ainsi que le fonctionnement de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins;
- votre respiration et le fonctionnement de vos poumons;
- votre vision.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP:

- anesthésiques, des médicaments utilisés pour prévenir la douleur pendant la chirurgie (p. ex. lidocaïne, ropivacaïne, mépivacaïne, chloroprocaïne, prilocaïne, halothane, cyclopropane, trichloroéthylène et enflurane);
- antiarythmiques, des médicaments utilisés pour normaliser le rythme cardiaque (p. ex. procainamide, disopyramide, tocainide, mexilétine, flécaïnide et amiodarone);
- antidépresseurs, des médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex. inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], triptyline et imipramine);
- bêta-bloquants, des médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (p. ex. propranolol);
- antagonistes des récepteurs H2, des médicaments utilisés pour traiter les ulcères (p. ex. cimétidine et ranitidine);
- médicaments contenant de l'ergot;
- neuroleptiques, des médicaments utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (p. ex. phénothiazines et butyrophénones);
- sédatifs, des médicaments qui peuvent entraîner de la somnolence;
- vasoconstricteurs, des médicaments utilisés pour traiter l'hypotension (basse pression).

Comment chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP sera administré-ils?

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP sera préparé et administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé. Votre professionnel de la santé déterminera la voie d'administration la plus appropriée selon le produit administré :

- : injection rétrobulbaire (dans la partie arrière de l'œil), injection péridurale (dans l'espace entourant la moelle épinière) ou bloc/infiltration (près d'un nerf ou d'un groupe de nerfs).

Chez les enfants et les adolescents (de 2 à 18 ans), la voie d'administration peut également dépendre de l'âge.

Dose habituelle

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP sera administré par votre professionnel de la santé. Celui-ci déterminera la dose à administrer en fonction :

- de votre âge et de votre poids;
- de vos besoins cliniques et de votre état physique;
- de votre réponse au traitement;
- des autres médicaments que vous prenez, le cas échéant; et/ou
- du type d'opération que vous devez subir.

La dose efficace la plus faible de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP sera utilisée.

Surdose

Votre professionnel de la santé surveillera votre état afin de déceler tout signe ou symptôme de surdose. En cas de surdose soupçonnée, il prendra les mesures nécessaires pour traiter les effets secondaires que vous présentez.

Les symptômes d'une surdose peuvent comprendre les suivants :

- troubles de l'ouïe;
- sensation de tête légère;
- soubresauts ou secousses musculaires;
- engourdissement des lèvres et autour de la bouche;
- engourdissement de la langue;
- convulsions;
- altération de la parole;
- picotements dans les oreilles;
- tremblements;
- perte de conscience;
- troubles de la vision.

Si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP?

Lorsque vous prenez ou recevez chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles de chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP peuvent comprendre les suivants:

- anxiété;
- frissons;
- maux de tête;
- engourdissement;
- picotements;
- agitation;
- bourdonnements d'oreilles.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue (pouvant survenir quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
FRÉQUENT			
Arythmie (anomalies du rythme cardiaque) : battements de cœur rapides, lents ou irréguliers			√
Hypertension (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements, évanouissement, douleur ou pression dans la		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
poitrine, chevilles et jambes enflées, lèvres et peau bleuâtres, pouls rapide ou palpitations cardiaques			
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider sa vessie) : difficulté à commencer à uriner, jet d'urine faible ou incapacité à vider complètement sa vessie au moment d'uriner		√	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées, vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, démangeaisons, essoufflement, difficulté à respirer, rougeur de la peau, fréquence cardiaque rapide, éternuements, étourdissements ou transpiration plus abondante que la normale			√
RARE			
Crise cardiaque (arrêt cardiaque) : fatigue, perte de conscience, étourdissements, difficulté à respirer, nausées, douleur à la poitrine ou palpitations cardiaques			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée, tendance à saigner facilement, ventre gonflé, désorientation mentale, confusion, somnolence, coma, fatigue, perte d'appétit, démangeaisons, mal de ventre, nausées ou éruption cutanée			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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.

Conservation

Le chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP seront conservés par votre professionnel de la santé entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel.

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

Pour en savoir plus sur chlorhydrate de bupivacaïne injectable, USP:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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>) et le site Web du fabricant (www.baxter.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-719-9955.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario) L5N 0C2.

Baxter est une marque déposée de Baxter International Inc.

Dernière révision : 6 décembre 2023