

BUPITROY HEAVY
Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BUPITROY HEAVY

Chlorhydrate de Bupivacaine dans une solution injectable de Dextrose USP

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient:

Chlorhydrate de Bupivacaine USP

équivalent à 5,0 mg de Chlorhydrate de Bupivacaine Anhydre

Dextrose USP 80,0 mg (Monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques:

BUPITROY HEAVY est indiqué pour l'anesthésie rachidienne (en injection sous-arachnoïdienne) avant interventions chirurgicales relevant de ce type d'anesthésie : chirurgie des membres inférieurs, chirurgie urologique par voie endoscopique ou par voie abdominale, chirurgie gynécologique, interventions césariennes, chirurgie abdominale sous ombilicale, chez les adultes et enfants de tous âges.

BUPITROY HEAVY ne contient pas d'agents conservateurs.

4.2 Posologie et mode d'administration :

La bupivacaine devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés avec les techniques d'anesthésie locale ou régionale. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles. Une voie d'abord intraveineuse doit être mise en place chez les patients avant la réalisation de blocs périphérique ou central ou l'infiltration de doses importantes. Le suivi du tracé ECG doit être permanent.

Posologie

On doit administrer la plus faible dose capable de provoquer une anesthésie efficace.

Les doses moyennes recommandées figurent dans le tableau suivant:

	Dose usuelle	Volume
Adulte et enfant à partir de 12 ans*	5-20 mg**	1-4 ml
Nouveau-né, nourrisson et enfant de moins de 12 ans*		
• < 5 kg	0.40 - 0,50 mg/kg	0.08 - 0,1 ml/kg
• 5 kg – 15 kg	0.30 - 0,40 mg/kg	0.06 - 0,08 ml/kg
• > 15 kg	0.25 - 0,30 mg/kg	0.05 - 0,06 ml/kg
*ou 40 kg ** sujet âgé: 5-10 mg		

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

L'injection intrarachidienne de solution hyperbare de bupivacaïne pour rachianesthésie se fait en une seule fois et sans barbotage.

Chez l'adulte

Les doses figurant au tableau ci-dessus sont recommandées pour une utilisation chez l'adulte moyen, défini comme étant un jeune homme sain pesant 70 kg.

La quantité injectée peut être diminuée ou augmentée selon la taille du sujet et surtout en fonction de la durée souhaitée d'un bloc sensitif de niveau suffisant pour l'intervention envisagée ainsi qu'en fonction de l'intensité souhaitée du bloc moteur.

La dose totale injectée ne devra pas dépasser 20 mg.

Population pédiatrique

Chez l'enfant : par rapport à l'adulte, le nouveau-né et le nourrisson possèdent un volume de liquide céphalo-rachidien relativement important et nécessitent une dose par kg de poids corporel plus élevée pour obtenir un niveau de bloc comparable à celui d'un adulte.

En pédiatrie, les techniques d'anesthésie régionales doivent être utilisées par des médecins expérimentés et habitués à ce type de patients et de pratiques.

Les doses indiquées dans le tableau précédent doivent être considérées comme des posologies recommandées pour les patients pédiatriques car des variations inter-individuelles peuvent survenir. Il est recommandé de se référer aux manuels de pratique médicale pour identifier les facteurs pouvant influencer les techniques spécifiques de bloc et les besoins spécifiques à chaque patient. La plus petite dose efficace doit être utilisée pour obtenir l'anesthésie recherchée.

Lors d'une rachianesthésie, il faut se souvenir que l'étendue de l'anesthésie dépend de plusieurs facteurs dont la dose injectée et la position du patient avant et pendant l'injection. En raison du risque potentiel d'avoir un bloc spinal trop étendu, la posologie sera diminuée chez le sujet âgé et dans les situations où la pression intra-abdominale est élevée (fin de grossesse, ascite, obésité).

En raison de son caractère hyperbare, la distribution de bupivacaïne pour rachianesthésie dans le liquide céphalorachidien est influencée par la position du patient. Une anesthésie en selle (territoire sacré) peut être obtenue en faisant l'injection en position assise et en maintenant le patient assis pendant une dizaine de minutes. Injecté en décubitus latéral, la bupivacaïne pour rachianesthésie a, selon l'inclinaison donnée au rachis, une extension céphalique ou caudale. Il existe un risque d'extension excessive en direction céphalique du bloc en cas de mise en position de Trendelenburg prolongée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Il est recommandé d'administrer une solution dont la température est d'environ 20°C, l'injection d'une solution plus fraîche pouvant être douloureuse.

Les règles suivantes doivent être appliquées. Aucune de ces règles ne met totalement à l'abri d'un possible accident (en particulier convulsif ou cardiaque), néanmoins elles permettent d'en diminuer la fréquence et la gravité.

- Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée en vue de prévenir toute injection intravasculaire.

- La dose devra être injectée lentement tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient en maintenant un contact verbal avec lui. Si des symptômes toxiques apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

- En cas d'administration d'un mélange d'anesthésiques locaux, le risque toxique doit prendre en compte la somme des doses injectées et la règle de l'addition de la toxicité des mélanges doit s'appliquer avec rigueur.

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

- Tout produit non utilisé doit être jeté.

BUPITROY HEAVY doit faire l'objet avant administration d'inspection visuelle pour détecter tout signe de décoloration ou la présence de particules; les solutions décolorées ou contenant des particules ne doivent pas être administrées.

4.3 Contre-indications :

- * BUPITROY HEAVY est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée au médicament ou aux anesthésiques locaux à liaison amide, ou à l'un des excipients.
- * Anesthésie régionale par voie intraveineuse,
- * Les conditions suivantes excluent l'emploi de la rachianesthésie:
 1. Hémorragie sévère, hypotension sévère, traumatisme ou arythmies notamment bloc cardiaque complet qui réduit sévèrement le débit cardiaque.
 2. Infection locale sur la région de ponction lombaire proposée.
 3. Septicémie.

AVERTISSEMENTS:

L'ANESTHÉSIE LOCALE NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE QUE PAR DES MÉDECINS PARFAITEMENT EXPÉRIMENTÉS AVEC LES TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE LOCALE OU RÉGIONALE, DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ LIÉE À LA DOSE ET D'AUTRES CRISES AIGUES SUSCEPTIBLES DE RÉSULTER DU BLOC ADMINISTRÉ, ET SEULEMENT APRÈS S'ÊTRE ASSURÉ DE LA DISPONIBILITÉ IMMÉDIATE D'OXYGÈNE, D'AUTRES MÉDICAMENTS OU ÉQUIPEMENTS DE RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRES, ET D'UN PERSONNEL SPÉCIALISÉ DANS LE TRAITEMENT ADÉQUAT DES RÉACTIONS TOXIQUES ET CRISES SUBSÉQUENTES. UNE PRISE EN CHARGE TARDIVE DE LA TOXICITÉ LIÉE À LA DOSE, UNE VENTILATION INSUFFISANTE POUR UNE RAISON OU UNE AUTRE ET/OU CAUSÉE PAR L'ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ SONT SUSCEPTIBLES DE FAVORISER LE DÉVELOPPEMENT DE L'ACIDOSE, L'ARRÊT CARDIAQUE ET PROBABLEMENT LA MORT.

L'anesthésique rachidien ne doit pas être injecté pendant les contractions utérines, car le courant du fluide rachidien peut propulser le médicament plus loin en direction céphalique.

Une libre circulation du liquide céphalo-rachidien pendant l'administration de l'anesthésie rachidienne est indicatrice de la pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien. Cependant, l'aspiration doit être effectuée avant l'injection de la solution anesthésique pour confirmer la pénétration dans l'espace sous-arachnoïdien et éviter l'injection intravasculaire.

L'emploi conjoint ou intercurrent d'un ou de plusieurs autres anesthésiques locaux avec du chlorhydrate de bupivacaine n'est pas recommandé en raison des données limitées disponibles sur l'emploi clinique de telles combinaisons.

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:

Mises en garde spéciales

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule de 4 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

Précautions générales

- Une voie d'abord intraveineuse doit être mise en place chez les patients avant la réalisation de blocs périphériques ou centraux ou l'infiltration de doses importantes.
- S'assurer de ne pas faire l'injection en intravasculaire.
- Des concentrations sanguines toxiques peuvent être observées après une injection intravasculaire accidentelle, un surdosage ou une résorption rapide dans une zone très vascularisée. Elles peuvent être à l'origine de réactions indésirables sévères, notamment neurologiques et cardiaques (voir rubriques 4.8 et 4.9). Comme pour tous les anesthésiques locaux, il existe des règles concernant le mode d'administration de la bupivacaine, afin de réduire au maximum l'apparition de concentrations toxiques (voir rubrique 4.2). Aucune de ces règles ne met totalement à l'abri d'un possible accident néanmoins elles permettent d'en diminuer la fréquence et la gravité.
- De plus la bupivacaine devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie locale ou régionale. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles. Le matériel de réanimation devra comporter obligatoirement : des anticonvulsivants (thiopental, benzodiazépines), des vasopresseurs, de l'atropine, le matériel nécessaire pour intuber et oxygéner le patient, un défibrillateur. Enfin l'équipement devra comporter un cardioscope et permettre une surveillance continue de la pression artérielle.
- Il convient de procéder à une surveillance étroite et régulière des signes vitaux respiratoires et cardiovasculaires (l'efficacité de la ventilation) ainsi que de l'état de conscience du patient après l'injection de l'anesthésique local. L'agitation, l'anxiété, l'incohérence dans le langage, l'étourdissement, l'engourdissement et les picotements à la bouche et aux lèvres, le goût métallique, l'acouphène, le vertige, la vision floue, les tremblements, la dépression ou la somnolence peuvent apparaître comme premiers signes de toxicité du système nerveux.

Précautions liées à la technique d'anesthésie

- Lors d'une rachianesthésie, les patients en état d'hypovolémie (quelle que soit l'origine de l'hypovolémie) peuvent développer des hypotensions artérielles soudaines et sévères et une bradycardie indépendamment de l'anesthésique local utilisé. Des mesures préventives doivent être mises en place pour prévenir les hypovolémies. Les hypotensions seront alors traitées par des vasopresseurs et/ou un remplissage vasculaire.
- L'apparition d'un hématome devra être recherchée dans la période post anesthésique, après un bloc périphérique ou une infiltration réalisée chez les patients recevant un traitement anticoagulant à visée curative ou prophylactique. Pour les mêmes raisons, les patients recevant un traitement susceptible de diminuer l'agrégation plaquettaire

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

(aspirine, ticlopidine, etc...), ayant une thrombopénie importante ou de façon plus générale des anomalies importantes de la crase sanguine, seront étroitement surveillés.

- Une injection intravasculaire accidentelle, même faite avec de faibles doses, peut induire une toxicité cérébrale.
- Possibilité d'extension cervicale du bloc en cas de mise en position de Trendelenburg trop prolongée.

Précautions dues à la toxicité cardiaque de la bupivacaine

- Les consignes concernant son mode d'administration doivent être particulièrement respectées pour éviter tout risque de concentration plasmatique trop élevée, qui pourrait être à l'origine de troubles du rythme ventriculaires sévères : torsades de pointes ; tachycardie ventriculaire pouvant conduire à une fibrillation ventriculaire puis une asystolie.
- Les patients présentant des troubles de la conduction ventriculaire, c'est-à-dire un élargissement important du complexe QRS devront être soumis à une surveillance particulièrement attentive.
- La bupivacaine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un allongement de l'espace QT car elle allonge la période réfractaire effective.
- Bien qu'aux doses recommandées, la bupivacaine n'ait pas d'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire, en raison d'un possible ralentissement en cas de surdosage accidentel, l'ECG des patients porteurs d'un bloc auriculo-ventriculaire complet non appareillé et recevant de la bupivacaine sera surveillé avec attention.
- Avec la bupivacaine et contrairement à la plupart des anesthésiques locaux, des signes de toxicité cardiaque peuvent apparaître en même temps que les signes de neurotoxicité, notamment chez l'enfant.

Autres précautions dans certaines populations de patients

- Travail et Accouchement: L'usage de la rachianesthésie pendant le travail et l'accouchement est répandu. Le chlorhydrate de bupivacaine à administration péridurale en doses 10 à 12 fois supérieures à celles administrées en rachianesthésie est employé pour la conduite de l'analgésie et l'anesthésie obstétricales sans produire d'effets secondaires sur le fœtus.

L'hypotension maternelle est engendrée par l'anesthésie régionale. L'anesthésique local entraîne une vasodilatation en inhibant les nerfs du système sympathique. En soulevant les jambes du patient et le couchant sur le côté, l'on prévient la baisse de la tension artérielle. Le rythme cardiaque du fœtus doit également faire l'objet de surveillance permanente; la surveillance électronique du cœur du fœtus est fortement recommandée.

Il est extrêmement important d'éviter la compression aorto-cave exercée par l'utérus grévise lors de l'administration du bloc régional à la parturiente. Pour se faire, l'on doit soit maintenir le patient en décubitus latéral gauche soit placer un rouleau de couverture ou sac de sable endessous de la hanche droite et déplacer l'utérus grévise vers la gauche.

La rachianesthésie est susceptible d'amoinir les forces à l'accouchement en affectant la contractilité utérine ou les efforts de poussée de la mère. L'on a noté aussi que la rachianesthésie prolonge la seconde phase de travail en taisant chez la mère en travail

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

l'urgence réflexe de mettre bas ou en inhibant la fonction motrice. L'emploi de l'anesthésie obstétricale est susceptible d'accroître le recours d'une assistance au forceps.

L'emploi de certains anesthésiques locaux pendant le travail et l'accouchement peut entraîner une baisse de tonicité et de puissance musculaire pendant les deux premiers jours de vie. Ceci n'a pas été observé avec l'emploi de la bupivacaine.

L'emploi de chlorhydrate de bupivacaine dilué dans une solution injectable de dextrose est recommandé pour la rachianesthésie en obstétrique.

- Insuffisance hépatique : la bupivacaine étant métabolisée par le foie, les doses doivent être limitées chez l'insuffisant hépatique sévère et un renouvellement éventuel des injections doit être strictement surveillé chez de tels sujets pour éviter un surdosage.
- Pour la même raison, la bupivacaine doit être utilisée avec précaution chaque fois qu'une pathologie (état de choc, insuffisance cardiaque) ou une thérapeutique concomitante (bêta-bloquant) risque de diminuer le débit sanguin hépatique.
- Sujets âgés : en raison de la diminution de la clairance de la bupivacaine observée chez les sujets âgés, il convient de diminuer la dose afin d'éviter une toxicité aiguë. Le blocage du système sympathique observé pendant l'anesthésie rachidienne est susceptible d'entraîner une vasodilatation périphérique et une hypotension, dont l'ampleur dépend du nombre de dermatomes bloqués. Les Patients âgés de plus de 65 ans, particulièrement ceux présentant une hypertension, sont fortement exposés aux effets hypotenseurs du chlorhydrate de bupivacaine dilué dans une solution injectable de dextrose. La pression artérielle doit par conséquent être étroitement surveillée particulièrement dans les premières phases de l'anesthésie. L'hypotension peut être contrôlée par l'administration de vasoconstricteurs dont la dose dépend de la sévérité de l'hypotension et de la réponse thérapeutique. Le niveau d'anesthésie doit être soigneusement surveillé étant donné qu'il n'est pas toujours contrôlable dans les procédures rachidiennes.
- Les conditions suivantes sont susceptibles de proscrire l'emploi de la rachianesthésie sous réserve de l'évaluation du médecin de la situation et de la capacité à traiter les complications ou plaintes susceptibles d'apparaître:
 - Antécédents de maladies du système nerveux central notamment celles imputables à l'anémie pernicieuse, la poliomyélite, la syphilis, ou une tumeur.
 - Troubles hématologiques prédisposant à des coagulopathies ou patients sous traitement d'anticoagulant. Des lésions causées au vaisseau sanguin lors de la conduite de l'anesthésie rachidienne peuvent dans certains cas entraîner une hémorragie incontrôlable du système nerveux central ou des tissus mous.
 - Maux de tête chroniques et pré-opératoires.
 - Hypotension et hypertension.
 - Problèmes techniques (paresthésie persistante, rachicentèse sanguinolente).
 - Arthrite ou déformation de la colonne vertébrale.
 - Les deux extrêmes de la pyramide des âges.
 - Psychose ou autres causes de coopération médiocre du patient.
- L'hypoxie et l'hyperkaliémie majorent le risque de toxicité cardiaque de la bupivacaine et peuvent nécessiter l'adaptation des doses. L'acidose majore la fraction libre de la bupivacaine et de ce fait peut augmenter sa toxicité neurologique et cardiaque. De même l'insuffisance rénale sévère risque de majorer la toxicité de la bupivacaine en raison de l'acidose qu'elle peut entraîner.

BUPITROY HEAVY
Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

Echec du bloc rachidien

Des manques d'efficacité sont couramment rapportés pour les blocs rachidiens réalisés avec des anesthésiques locaux et peuvent impliquer des problèmes de la voie d'abord, erreurs de préparation ou d'injection des produits, diffusion inadéquate des produits dans le liquide céphalorachidien, action insuffisante des produits sur les tissus nerveux, et difficultés liées à la prise en charge des patients.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions / combinaisons non recommandées / combinaisons à prendre en compte :

La bupivacaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des anti-arythmiques ayant une activité anesthésique locale tels que la lidocaïne et l'aprindine, car les effets toxiques sont additifs.

4.6 Grossesse, Allaitement et Fertilité:

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais une foetotoxicité.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la bupivacaïne lorsqu'elle est administrée au cours du premier trimestre de la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la bupivacaïne au cours du premier trimestre de la grossesse.

Néanmoins, à ce jour, lors de l'utilisation obstétricale de la bupivacaïne en fin de grossesse ou pour l'accouchement aucun effet foetotoxique particulier n'a été rapporté.

Allaitement:

Comme tous les anesthésiques locaux, la bupivacaïne passe dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des faibles quantités excrétées dans le lait, l'allaitement est possible au décours d'une anesthésie régionale.

Fertilité :

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du chlorhydrate de bupivacaïne sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce produit peut altérer les capacités de réactions pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage, d'absorption systémique anormalement rapide ou d'injection intravasculaire accidentelle ; dans ces cas, ils peuvent être très graves, notamment sur le plan cardiaque et neurologique.

Les réactions à la bupivacaïne sont similaires à celles associées aux anesthésiques locaux de la classe des amides.

Les effets indésirables observés en l'absence de surdosage sont:

BUPITROY HEAVY
Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

Très fréquents (> 1/10) :

Affections vasculaires : hypotension,
Affections gastro-intestinales : nausées.

Fréquents (> 1/100) :

Affections du système nerveux: céphalées liées à ponction lombaire, paresthésies
Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges
Affections cardiaques : bradycardie, tachycardie
Affections gastro-intestinales : vomissements
Affections du rein et des voies urinaires : rétention d'urine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : hyperthermie.

Peu fréquents (> 1/1000) :

Affections du système nerveux : hypoesthésies.

Rares (> 1/10000) :

Affections du système immunitaire : réactions allergiques (choc anaphylactique)
Affections oculaires : strabisme, diplopie.

Fréquence indéterminée :

- Affections du système nerveux : anesthésie péridurale ou administrations régionales dans la région thoracique ou dans la région de la tête et/ou du cou pouvant induire un blocage sympathique entraînant des symptômes transitoires tels qu'un syndrome de Horner, un syndrome d'Harlequin.

Les effets indésirables liés à l'administration du médicament peuvent être difficiles à différencier des effets physiologiques du bloc nerveux (par exemple : baisse de la pression artérielle, bradycardie durant une anesthésie centrale), des effets induits directement (hématome rachidien) ou indirectement (méningite, abcès péridural) par une aiguille de ponction ou des effets associés à une fuite du liquide céphalorachidien (exemple : céphalée par brèche dure-mérienne).

Lors d'une rachianesthésie, les céphalées, plus fréquentes chez le sujet jeune peuvent être prévenues par l'utilisation d'aiguilles de 25 gauges.

De plus, les complications neurologiques suivantes peuvent survenir après une anesthésie épidurale ou une rachianesthésie. Ces complications peuvent être irréversibles ou incomplètement, lentement résolutive:

- Radiculopathie persistante;
- Neuropathie périphérique;
- Paraplégie;
- Syndrome partiel ou complet de la queue de cheval se manifestant par la rétention urinaire, une incontinence fécale et urinaire, la perte des sensations périnéales et des fonctions sexuelles, anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des membres inférieurs et perte du contrôle des sphincters. Tous ces symptômes peuvent être lentement résolutifs ou persister définitivement.
- Hématome sous dural intracrânien.

Population pédiatrique

Chez les enfants, les effets indésirables sont similaires à ceux des adultes. Toutefois, les premiers signes de toxicité des anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter chez l'enfant, notamment dans les cas où le bloc est effectué sous sédation ou anesthésie générale.

4.9 Surdosage

Les crises à caractère aigu relatives aux anesthésiques locaux sont généralement liées aux fortes concentrations plasmatiques observées pendant l'emploi thérapeutique ou à la sousventilation (et parfois l'apnée) secondaires à une extension vers le haut de la

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

rachianesthésie. L'hypotension est généralement observée pendant la conduite de la rachianesthésie en raison de la relaxation de la tonicité du système sympathique et parfois de l'occlusion mécanique contributive du retour veineux.

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (dans les quelques secondes à quelques minutes). Lors d'un surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine d'anesthésiques locaux.

L'injection dans le liquide céphalorachidien d'une quantité excessive de bupivacaine est susceptible d'entraîner une extension du bloc qui peut conduire à l'anesthésie des structures supra médullaires (rachianesthésie totale).

Un surdosage, une injection intravasculaire accidentelle, une absorption systémique anormalement rapide ou une accumulation par élimination retardée peuvent induire des concentrations plasmatiques excessives de bupivacaine ; il en résulte des signes de toxicité aiguë, pouvant conduire à des effets indésirables très graves. Ces réactions toxiques concernent le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

En général avec les anesthésiques locaux, les signes de neurotoxicité précèdent les signes de toxicité cardiaque ; cependant en raison du profil particulier de la toxicité cardiaque de la bupivacaine et en raison de l'association relativement fréquente d'une anesthésie locale à une sédation voire à une anesthésie générale, en particulier chez l'enfant, les signes de toxicité cardiaque peuvent être observés en même temps (voire avant) que les signes de neurotoxicité. Mesurées sur sang veineux, les concentrations circulantes totales de bupivacaine auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque sont de 1,6 µg/ml.

Ces effets sont les suivants:

Toxicité sur le système nerveux central

Elle correspond à une réaction dose-dépendante, comportant des symptômes et des signes de gravité croissante. On observe initialement des symptômes tels qu'une agitation, une appréhension, une logorrhée, des bâillements, des sensations ébrieuses, des paresthésies péri-buccales, un engourdissement de la langue, de bourdonnements d'oreilles et une hyperacousie. Ces signes d'appel ne doivent pas être interprétés à tort comme un comportement névrotique. Des troubles de la vue et des secousses ou des contractions musculaires sont des signes plus graves qui peuvent précéder le développement de convulsions généralisées. Peuvent y succéder une perte de conscience et des crises convulsives tonico-cloniques, dont la durée peut aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement lors des convulsions du fait de l'activité musculaire accrue ainsi que des troubles respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas sévères.

Toxicité cardiovasculaire

La bupivacaine a une toxicité cardiaque particulière. Des concentrations plasmatiques élevées peuvent induire des troubles du rythme ventriculaires graves tels que des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire pouvant conduire à une fibrillation ventriculaire puis à une asystolie par dissociation électromécanique. Des concentrations plasmatiques excessives peuvent également induire une bradycardie majeure et des

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ; sur le plan hémodynamique, une baisse de la contractilité avec hypotension peut également s'observer. L'ensemble de ces perturbations peut conduire à l'arrêt cardiaque.

Traitement

Il est nécessaire d'avoir à disposition immédiate des médicaments et du matériel de réanimation.

S'il apparaît des signes de toxicité systémique aiguë pendant l'injection de l'anesthésique local, celle-ci devra être arrêtée immédiatement.

Une ventilation au masque en oxygène pur doit être immédiatement instaurée ; elle est parfois suffisante pour faire cesser les convulsions. Il faut également s'assurer de la bonne perméabilité des voies aériennes.

Si les convulsions ne cessent pas en 15-20 secondes, un anticonvulsivant sera administré par voie veineuse comme par exemple du thiopenthal (1-4 mg/kg) ou des benzodiazépines (0,1 mg/kg de diazépam ou à 0,05 mg/kg de midazolam) ; de la succinylcholine sera administrée pour faciliter une intubation en cas de convulsions subintrantes.

Les défaillances circulatoires seront traitées par des bolus de 5-10 µg/kg d'adrénaline, sans dépasser cette dose afin de ne pas provoquer de tachycardie ou fibrillation ventriculaires. Les troubles du rythme ventriculaires seront traités par défibrillation. L'administration d'émulsions lipidiques devrait être envisagée.

On prendra les mesures nécessaires pour lutter contre l'acidose, respiratoire et métabolique, et contre l'hypoxie afin d'éviter une aggravation des signes de toxicité.

La surveillance sera prolongée en raison de la forte fixation tissulaire de la bupivacaïne.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUES LOCAUX, code ATC : N01BB01.

Mécanisme d'action

La bupivacaïne fait partie du groupe des anesthésiques à liaison amide.

Les anesthésiques locaux bloquent la production et la transmission des influx nerveux, vraisemblablement par l'augmentation du seuil de stimulation électrique des nerfs, par le ralentissement de la propagation de l'influx nerveux, et par la réduction du taux d'accroissement du potentiel d'action. En général, la progression de l'anesthésie dépend du diamètre, de la myélinisation et de la vitesse de transmission des fibres nerveuses affectées. Sur le plan clinique, la perte de la fonction nerveuse se manifeste dans l'ordre suivant: (1) douleur, (2) température, (3) toucher, (4) proprioception, et (5) tonicité du muscle squelettique.

La solution de bupivacaïne pour rachianesthésie a une densité de 1026 à 20°C et de 1020 à 37° C.

Le bloc sensitif obtenu après anesthésie par la bupivacaïne pour rachianesthésie se constitue en 5 minutes et est au niveau maximum en 20 minutes.

La durée du bloc sensitif et moteur est fonction de la position initiale du sujet et de la dose utilisée. Ainsi, avec 3 ml et une position initiale assise maintenue 2 minutes, la durée du bloc au niveau D10-D12 est de 2 heures à 2 heures 30.

BUPITROY HEAVY

Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

Le bloc moteur évolue parallèlement au bloc sensitif, le relâchement des muscles abdominaux dure environ 1 heure et, au niveau des membres inférieurs, 2 h à 2 h 30, là aussi fonction de la position initiale et de la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétique

Absorption

L'absorption et la diffusion de la bupivacaine dépendent de très nombreux paramètres :

- type d'injection,
- profil du patient,
- concentration, dose totale injectée,
- caractéristiques physico-chimiques de cet anesthésique : solubilité dans les graisses élevée (fixation préférentielle sur les tissus riches en graisse : cœur, poumon, cerveau); pKa de 8,1; au pH de 7,4 ; 83 % de la fraction libre du produit est sous forme ionisée.

Distribution

Fixation aux protéines plasmatiques (préférentiellement les alpha-1 glucoprotéines) très élevée : de l'ordre de 95 % aux doses utilisées en thérapeutique.

La demi-vie de distribution tissulaire est d'environ 30 minutes et le volume de distribution est de 72 litres.

Il existe une diffusion placentaire : le rapport sang fœtal/sang maternel est de l'ordre du tiers.

Élimination

La bupivacaine est presque exclusivement métabolisée par le foie par dégradation par le système mono-oxygénasique dépendant du cytochrome P450. La presque totalité de la bupivacaine injectée est éliminée sous forme de métabolites. Le métabolite principal est le 2,6 pipécoloxylidine. Aucun des métabolites de la bupivacaine n'est actif ou toxique aux concentrations plasmatiques observées.

Environ 5 à 10 % du produit sont éliminés par voie urinaire sous forme active.

La demi-vie apparente d'élimination est de 3h30.

Concentrations plasmatiques

Après administration rachidienne, et compte tenu des faibles quantités administrées, les concentrations sanguines sont très faibles.

Les concentrations plasmatiques auxquelles peuvent apparaître les premiers signes de toxicité neurologique et cardiaque sont de 1,6 µg/ml.

Chez les enfants, la pharmacocinétique de la bupivacaine est similaire à celle des adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois

BUPITROY HEAVY
Bupivacaine Hydrochloride in Dextrose Injection USP

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en-dessous de 30°C, protéger de la lumière.
Tenir les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

-Conditionnement primaire : Ampoules de 5 ml en verre USP-Type-I avec OPC noir.
-Conditionnement secondaire : Ces 5 ampoules emballées sous blister papier. Un tel blister est emballé dans un carton imprimé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions d'utilisation :

Le produit doit être inspecté visuellement avant l'administration pour déceler la présence de particules et d'une coloration anormale. Seule une solution limpide, incolore et dépourvue de particules ou de précipité doit être utilisée.

Instruction pour rompre l'ampoule :

Etape 1 : tenir l'ampoule entre le pouce et l'index plié de la main gauche.
Etape 2 : saisir le bulbe entre le pouce posé sur le point et l'index plié de la main droite.
Etape 3 : presser fortement avec le pouce droit pour rompre l'ampoule.

6.7 Condition de délivrance

Liste II : Réservé à l'usage hospitalier. Sur prescription médicale

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Troikaa House, Commerce House – 1, Satya Marg,
Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, Gujarat, India
Phone: +91-79-26856242 / 43 / 44 / 45
Fax: +91-79-26856246
Email: regaffairs@troikaapharma.com

8. FABRICANT

Troikaa pharmaceuticals ltd

C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui,
Dehradun – 248 197, Uttarakhand, INDIA

9. DATE D'EDITION DU TEXTE

Février 2023