

Bupivacain Sintetica

SINETICA

OEMéd

Composition

Principe actif: Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Excipients: Natrii chloridum, Aqua ad iniectionabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Bupivacain Sintetica 0,0625% ou 0,1% ou 0,125%

1 ml de solution pour perfusion contient 0,625 mg ou 1,0 mg ou 1,25 mg de Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Bupivacain Sintetica 0,25%

1 ml de solution pour injection/perfusion contient 2,5 mg de Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Bupivacain Sintetica 0,5% ou 0,75%

1 ml de solution injectable contient 5,0 mg ou 7,5 mg de Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Bupivacain Sintetica 4%

1 ml de solution injectable pour dilution contient 40 mg de Bupivacaini hydrochloridum anhydricum.

Indications/Possibilités d'emploi

Anesthésie chirurgicale

Bupivacain Sintetica 0,25%/0,5%/0,75%

Anesthésie de conduction et blocage thérapeutique de nerfs, pendant lesquels une longue durée d'action est souhaitée.

Traitement des douleurs aiguës

Bupivacain Sintetica 0,125%/0,25%

En perfusion continue épidurale pour l'analgésie postopératoire.

En perfusion continue épidurale pour l'analgésie au cours de l'accouchement.

Bupivacain Sintetica 0,1%

En analgésie épidurale dans le traitement de la douleur durant l'accouchement, seul ou en association avec 2 µg/ml de fentanyl.

Bupivacain Sintetica 0,0625%

En analgésie épidurale dans le traitement de la douleur durant l'accouchement, en association avec 0,1–0,2 µg/ml de sufentanil, ou en association avec 1–2 µg/ml de fentanyl.

Bupivacain Sintetica 4%

Solution injectable pour dilution – Ne pas injecter directement (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

Posologie/Mode d'emploi

Indications particulières d'emploi

Les injections intravasculaires doivent être évitées afin de prévenir des réactions de toxicité aiguë. Il est recommandé d'aspirer avec précaution avant et pendant l'injection. Lorsqu'une dose élevée doit être injectée, par exemple lors d'une anesthésie épidurale, l'injection d'une dose de test de 3–5 ml de bupivacaine avec adrénaline est recommandée. Une injection intravasculaire accidentelle se reconnaît par une accélération passagère du rythme cardiaque.

La dose principale devrait être injectée *lentement*, avec une vitesse de 25–50 mg/min, ou en dose croissante, tout en maintenant un contact verbal avec le patient. Interrompre immédiatement l'injection lorsque des symptômes d'intoxication apparaissent.

Des doses d'anesthésique local inutilement hautes sont à éviter. Le blocage complet de toutes les fibres nerveuses de grands nerfs requiert généralement des doses plus fortes de médicament. Une concentration plus faible est indiquée pour les nerfs plus petits, ou lorsqu'un blocage d'intensité moindre est nécessaire (par ex. pour soulager les douleurs des contractions). Le volume de médicament administré détermine l'étendue de l'anesthésie.

Pour prolonger une anesthésie, il est possible de poser un cathéter, par lequel l'anesthésique local peut être injecté ou perfusé. Cette technique est courante lors d'anesthésies péridurales, et peut par ex. aussi être appliquée lors de blocages du plexus brachial ou d'anesthésies interpleurales.

La durée du traitement lors d'une perfusion postopératoire est limitée à 3 jours au maximum.

Doses journalières usuelles

L'expérience actuelle montre que l'administration de 400 mg par 24 heures est bien tolérée par l'adulte de poids moyen.

Pédiatrie

Pour tous les cas, l'intensité de l'effet de la mepivacaine est suffisante chez l'enfant <12 ans. Par conséquent, Bupivacain Sintetica ne devrait pas être administré chez l'enfant.

Le tableau ci-dessous indique les doses recommandées pour les techniques les plus usuelles. Les expériences cliniques et la connaissance de l'état physique général du patient sont importantes pour le calcul de la dose nécessaire.

Lorsqu'un blocage prolongé est nécessaire, que ce soit par une perfusion continue ou par administration répétée en bolus, le risque d'atteindre un taux plasmatique toxique ou de provoquer des lésions locales de nerfs doit être pris en considération.

Les doses indiquées dans le tableau sont nécessaires pour un blocage efficace, et doivent être considérées comme les doses recommandées à appliquer chez l'adulte de poids moyen.

Le début d'entrée en action et la durée d'action varient d'un individu à l'autre et sont impossibles à prédire de manière exacte. Veuillez consulter la documentation spécialisée pour des informations concernant d'autres techniques d'anesthésie régionale.

Indications de dilution pour Bupivacain Sintetica 4% avec de la solution injectable de NaCl 0,9%

La présentation Bupivacain Sintetica 4% est une solution injectable concentrée qui doit être diluée avec NaCl 0,9% avant toute administration:

Concentration désirée	À diluer
0,25% (2,5 mg/ml)	1 ml à 16 ml
0,4% (4 mg/ml)	1 ml à 10 ml
0,5% (5 mg/ml)	1 ml à 8 ml

Dose recommandée

Type de blocage	Concentration		Dose	
	mg/ml	%	ml	mg
Anesthésie chirurgicale				
Anesthésie épidurale lombaire				
Chirurgie ¹	5,0	0,5	15-30	75-150
	7,5	0,75	15-20	112,5-150
Sectio caesarea ¹	5,0	0,5	15-30	75-150
Anesthésie épidurale thoracique				
Chirurgie ¹	2,5	0,25	5-15	12,5-37,5
	5,0	0,5	5-10	25-50
Bloc épidural	2,5	0,25	20-30	50-75
caudal ¹	5,0	0,5	20-30	100-150
Bloc des nerfs principaux ² (par ex. plexus brachial, fémoral, sciatique)	5,0	0,5	10-35	50-175
Bloc de champ (par ex. blocs de nerfs péri- phériques et infiltration)	2,5	0,25	<60	<150
	5,0	0,5	≤30	≤150
Traitement des douleurs aiguës				
Anesthésie épidurale lombaire (par ex. antalgie postopératoire)				
Injections intermittentes ³	2,5	0,25	6-15***	15-37,5***
Perfusion continue*	1,25	0,125	10-15/h	12,5-18,8/h
	2,5	0,25	5-7,5/h	12,5-18,8/h
Perfusion continue, antalgie de	1,25	0,125	5-10/h	6,3-12,5/h
	1,0	0,1	6,3- 12,5/h	6,3-12,5/h
l'accouchement*	0,625	0,0625	10-20/h	6,3-12,5/h
Anesthésie épidurale thoracique				
Perfusion continue	1,25	0,125	5-10/h	6,3-12,5/h
	2,5	0,25	4-7,5/h	10-18,8/h
Bloc intra-articulaire** (par ex. après arthroscopie du genou)	2,5	0,25	≤40	≤100
Bloc de champ (par ex. blocs de nerfs péri- phériques et infiltration)	2,5	0,25	≤60	≤150
Type de blocage	Concentration		Entrée en action	Durée d'action
	mg/ml	%	min	h
Anesthésie chirurgicale				
Anesthésie épidurale lombaire				
Chirurgie ¹	5,0	0,5	15-30	2-3
	7,5	0,75	10-15	3-4
Sectio caesarea ¹	5,0	0,5	15-30	2-3
Anesthésie épidurale thoracique				
Chirurgie ¹	2,5	0,25	10-15	1,5-2
	5,0	0,5	10-15	2-3

Type de blocage	Concentration		Entrée en action min	Durée d'action h
	mg/ml	%		
Bloc épidural	2,5	0,25	20-30	1-2
caudal ¹	5,0	0,5	15-30	2-3
Bloc des nerfs principaux ² (par ex. plexus brachial, fémoro- brachial, sciatique)	5,0	0,5	15-30	4-8
Bloc de champ (par ex. blocs de nerfs péri- phériques et infiltration)	2,5	0,25	1-3	3-4
	5,0	0,5	1-10	3-8
Traitement des douleurs aiguës				
Anesthésie épidurale lombaire (par ex. antalgie postopératoire)				
Injections intermittentes ³	2,5	0,25	2-5	1-2
Perfusion continue*	1,25	0,125	-	-
	2,5	0,25	-	-
Perfusion continue, antalgie de	1,25	0,125	-	-
	1,0	0,1	-	-
	0,625	0,0625	-	-
l'accouchement*				
Anesthésie épidurale thoracique				
Perfusion continue	1,25	0,125	-	-
	2,5	0,25	-	-
Bloc intra-articulaire** (par ex. après arthroscopie du genou)				
	2,5	0,25	5-10	2-4 h après lavage
Bloc de champ (par ex. blocs de nerfs péri- phériques et infiltration)				
	2,5	0,25	1-3	3-4

¹ Dose y compris dose de test.

² Pour un bloc des nerfs principaux, la dose doit être adaptée en fonction du site d'administration et de l'état du patient. Indépendamment de l'anesthésique local utilisé, les blocs du plexus interscalénique et supra-claviculaire peuvent provoquer des effets indésirables sévères (voir «Mises en garde et précautions»).

³ Total ≤400 mg/24 h.

* Cette solution est souvent utilisée pour une application épidurale en association à un opioïde approprié dans le traitement des douleurs. Total ≤400 mg/24 h.

** Ne pas dépasser la dose totale de 150 mg si la bupivacaïne est administrée en plus au même patient par une autre technique.

*** Intervalle minimum de 30 minutes.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, la bupivacaïne ou aux autres anesthésiques locaux de type amide.

L'anesthésie régionale intraveineuse (bloc de Bier) est contre-indiquée, car l'entrée accidentelle de bupivacaïne dans la circulation sanguine peut provoquer des réactions toxiques aiguës systémiques.

Un bloc paracervical est une contre-indication.

Bupivacain Sintetica 0,75% est contre-indiquée dans l'accouchement. Des cas d'arrêt cardiaque avec réanimation difficile ou décès ont été observés après l'emploi de bupivacaïne pour l'anesthésie péridurale pendant l'accouchement. Dans la plupart des cas, il s'agissait de bupivacaïne 7,5 mg/ml.

Mises en garde et précautions

Des cas d'arrêt cardiaque ou de décès ont été signalés en liaison avec l'administration de bupivacaïne au cours d'une anesthésie péridurale ou d'une anesthésie par bloc des nerfs périphériques. Dans certains cas, la réanimation s'est révélée difficile ou impossible malgré la mise en oeuvre de mesures appropriées.

Comme tous les produits utilisés en anesthésie locale, la bupivacaïne peut également occasionner des effets toxiques aigus sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire lorsqu'elle est utilisée pour des anesthésies locales qui entraînent des concentrations plasmatiques élevées. C'est notamment le cas à la suite d'une application intravasculaire accidentelle. Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillations ventriculaires, de collapsus cardiovasculaire soudain et de décès ont été rapportés en liaison avec une concentration systémique élevée de bupivacaïne.

Les anesthésies régionale ou locale doivent être uniquement appliquées dans des lieux disposant de l'équipement et du personnel adéquats. L'équipement nécessaire et les médicaments doivent être disponibles immédiatement pour la surveillance et d'éventuelles réanimations d'urgence.

Les patients pour qui un bloc des nerfs principaux est prévu ou qui devront recevoir des doses élevées, doivent se trouver dans un état optimal de santé et recevront une canule iv avant l'anesthésie. Le médecin responsable doit posséder une formation adéquate et l'expérience nécessaire dans le diagnostic et le traitement d'effets secondaires, de toxicité systémique et d'autres complications (voir «Surdosage»).

En cas d'anesthésie importante par bloc nerveux (blocs plexiques), l'administration de volumes importants d'anesthésiques locaux dans des régions fortement vascularisées, souvent à proximité de gros vaisseaux, peut s'avérer nécessaire. Il existe dans ces régions un risque élevé d'injection intravasculaire accidentelle et/ou d'absorption systémique, ce qui peut conduire à des concentrations plasmatiques élevées.

Afin de réduire le risque d'effets secondaires dangereux, une prudence particulière est de rigueur chez les patients suivants:

- Patients âgés ou patients en mauvais état général de santé.
- Patients avec bloc cardiaque partiel ou complet, car l'anesthésique local peut influencer la conduction myocardique.
- Chez les patients souffrant d'une affection hépatique à un stade avancé ou de troubles sévères de la fonction rénale.
- Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (comme par ex. l'amiodarone) doivent être surveillés et un examen par ECG doit être pris en considération, car les effets cardiaques peuvent être additifs.

Certains procédés d'anesthésie locale peuvent, quel que soit le produit d'anesthésie utilisé, provoquer les effets secondaires graves suivants:

- Les blocages centraux de nerfs peuvent provoquer des dépressions cardiovasculaires, particulièrement lors de la présence simultanée d'une hypovolémie; par conséquent, les anesthésies épidurales ne seront appliquées qu'avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiovasculaire.
- Occasionnellement, les injections rétrobulbaires peuvent atteindre l'espace sous-arachnoïdien crânien et provoquer cécité passagère, collapsus cardiovasculaire, apnée, convulsions etc.

Le risque d'une dysfonction permanente de la musculature oculaire est faible lors d'injections rétrobulbaires et péribulbaires. Les causes principales en sont un traumatisme et/ou des effets locaux toxiques sur les muscles et/ou sur les nerfs.

L'intensité de telles réactions tissulaires est en rapport avec le degré de gravité de ce traumatisme, de la concentration de l'anesthésique local et du temps d'exposition du tissu à l'anesthésique local. C'est pourquoi, comme pour tous les autres anesthésiques locaux, les plus faibles concentrations et dosages efficaces de l'anesthésique local doivent être appliqués. Les vasoconstricteurs et autres adjuvants peuvent aggraver la réaction tissulaire et ne devraient être utilisés que si cela est indiqué.

- Les injections dans la région de la tête et de la nuque effectuées accidentellement dans une artère provoquent des symptômes cérébraux de nature toxique à des doses faibles déjà.
- Grossesse et obstétrique: voir rubrique «Grossesse/Allaitement».

L'anesthésie épidurale peut provoquer une hypotension et une bradycardie. Le risque de telles réactions peut être diminué par ex. par une expansion préalable de la volémie ou par l'injection d'un vasopresseur. Une hypotension doit être traitée immédiatement par l'administration par ex. de 5–10 mg d'éphédrine i.v. et qui sera répétée si nécessaire.

Si Bupivacain Sintetica est utilisée en injection intra-articulaire, la prudence est recommandée lorsqu'un traumatisme intra-articulaire récent est supposé ou lorsque la surface de l'articulation a été rendue fortement rugueuse lors d'une intervention chirurgicale, l'absorption pouvant s'en trouver accélérée et la concentration plasmatique pouvant être par la suite plus élevée.

Interactions

La bupivacaïne devrait être utilisée avec prudence chez les patients traités simultanément par d'autres anesthésiques locaux, ou d'autres principes actifs de structure apparentée aux anesthésiques locaux de type amide (anti-arythmiques comme par ex. la lidocaïne, la méxilétine et la tocaïnide), car leurs effets toxiques systémiques sont additifs.

Aucune étude d'interactions spécifique entre la bupivacaïne et les anti-arythmiques de classe III (par ex. l'amiodarone) n'a été effectuée. La prudence est toutefois recommandée (voir «Mises en garde et précautions»).

L'effet de la toxicité sur le système nerveux central croît par étapes successives, et ses symptômes et signes augmentent d'intensité. Les premiers signes sont les suivants: paresthésies dans la région buccale, anesthésie de la langue, vertiges, hyperacousie et acouphènes. Les troubles de la vision et les spasmes musculaires sont plus sévères et précèdent les spasmes généralisés. Ces signes ne doivent pas être confondus avec des comportements neurotiques. Ils peuvent être suivis de perte de connaissance et de crises spastiques importantes, qui peuvent durer de quelques secondes à quelques minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement, dues à l'augmentation de l'activité musculaire, en même temps qu'une interférence de la respiration normale et une perte des voies aériennes. Dans les cas graves, une apnée peut se manifester. L'acidose augmente l'effet toxique des anesthésiques locaux.

Le rétablissement intervient à la suite d'une redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central et du métabolisme. Le rétablissement peut être rapide si les quantités de produit injectées n'étaient pas trop importantes.

Dans les cas graves, des effets sur le système cardiovasculaire peuvent être observés.

Une hypotension, une bradycardie, une arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent survenir comme conséquence de concentrations systémiques élevées.

Les effets toxiques cardiovasculaires sont généralement précédés par les signes d'une toxicité au niveau du système nerveux central, si le patient n'est pas sous anesthésie générale ou sous sédatifs puissants tels que les benzodiazépines ou les barbiturates.

En règle générale, les réactions toxiques cardiovasculaires apparaissent tardivement et sont accompagnées d'une dépression de la conduction nerveuse au niveau du cœur et du myocarde. Cela entraîne une diminution du volume cardiaque, une hypotension, un bloc cardiaque, une bradycardie et dans certains cas, des arythmies ventriculaires, y compris une tachycardie et une fibrillation ventriculaires et l'arrêt cardiaque. Les symptômes toxiques cardiovasculaires sont souvent accompagnés de réactions graves toxiques dans le SNC, comme des convulsions.

Après un bolus intraveineux très rapide, la concentration sanguine de bupivacaïne dans les coronaires peut être si élevée que l'on peut voir apparaître des troubles de la circulation, seuls ou suivis d'effets sur le SNC. Ainsi, une dépression du myocarde peut être observée comme premier symptôme d'intoxication.

Dans de rares cas, un arrêt cardiaque sans réactions SNC prodromiques a été observé. Chez des patients ayant reçu des doses élevées de sédatifs ou chez des patients sous anesthésie générale, les réactions SNC prodromiques annonciatrices peuvent ne pas apparaître.

Grossesse/Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi de la bupivacaïne chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont montré des effets toxiques sur l'embryon/le fœtus (voir chapitre «Données précliniques»). Le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

La bupivacaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. La concentration dans la circulation embryonnaire/foetale s'élève à 0,14–0,6 µg/ml en fonction de la concentration sérique maternelle.

Une complication éventuelle lors de l'utilisation de la bupivacaïne en obstétrique se manifeste par l'apparition d'une hypotension artérielle chez la mère.

Des troubles neurophysiologiques peuvent apparaître chez le nouveau-né après l'administration de la bupivacaïne pendant l'accouchement.

Des cas de bradycardie foetale et de mort foetale ont été signalés dans le cadre de l'utilisation pour bloc paracervical. L'administration de bupivacaïne pour un bloc paracervical est donc contre-indiquée.

Lors de l'administration de la bupivacaïne pendant l'accouchement (anesthésie épidurale), une cyanose dose-dépendante et des anomalies neurologiques sont apparues chez le nouveau-né (divers degrés d'éveil et de perception visuelle). Ces dernières ont persisté pendant les premières semaines de vie.

Une anesthésie péridurale avec Bupivacain Sintetica pendant l'accouchement est contre-indiquée en cas de menace ou de présence d'hémorragies massives (par ex. lors d'une implantation basse du placenta ou après un décollement prématuré du placenta).

La bupivacaïne passe dans le lait maternel, toutefois en quantités si faibles qu'en général, aucun risque pour le nouveau-né n'est à craindre.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En cas de conduite et d'utilisation de machines, considérer qu'en fonction de la dose de l'anesthésique local, de légers troubles de la concentration et de la coordination peuvent survenir ainsi qu'une entrave passagère de la capacité à se déplacer.

C'est pourquoi une prudence en conséquence est recommandée.

Effets indésirables

Le profil de sécurité de Bupivacain Sintetica est comparable à celui des autres anesthésiques locaux de longue durée d'action.

Les effets indésirables provoqués par le médicament en soi ne peuvent que difficilement être distingués des:

- effets physiologiques d'une anesthésie par blocage nerveux (par ex. chute tensionnelle, bradycardie),
 - des événements qui ont été provoqués directement ou indirectement par la ponction (par ex. traumatisme du nerf, abcès épidural).
- (Très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, occasionnel $\geq 1/1000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10'000$, $< 1/1000$, très rare $< 1/10'000$.)

Système immunitaire

Rare: réactions allergiques, réactions anaphylactiques, choc anaphylactique.

Système nerveux

Fréquent: paresthésie, vertiges.

Occasionnel: signes et symptômes d'une toxicité du SNC (convulsions, paresthésie circumorale, insensibilité de la langue, hyperacousie, trouble de la vision, perte de conscience, tremblements, légère confusion, acouphène, bégaiement).

Rare: neuropathie, lésion nerveuse périphérique, arachnoïdite, parésie, paraplégie.

Troubles oculaires

Rare: diplopie.

Troubles cardiaques

Fréquent: bradycardie.

Rare: arrêt cardiaque, arythmie cardiaque, fibrillation ventriculaire.

Système vasculaire

Très fréquent: hypotension.

Fréquent: hypertension.

Organes respiratoires

Rare: dépression respiratoire.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent: nausée.

Fréquent: vomissement.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent: rétention urinaire.

Surdosage

Toxicité systémique aiguë

Les réactions toxiques systémiques touchent principalement les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Ces réactions sont dues à des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques locaux qui:

- sont administrés accidentellement par voie intravasculaire ou en surdosage ou

– sont particulièrement vite absorbés par des régions fortement vascularisées (voir «Mises en garde et précautions»).

Les réactions sur le SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament en termes de quantité et de qualité.

Des anesthésiques locaux administrés accidentellement par voie intravasculaire peuvent provoquer immédiatement (en l'espace de quelques secondes à quelques minutes) des réactions toxiques systémiques. En cas de surdosage, ces réactions apparaissent plus tardivement en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine des anesthésiques locaux (15–60 minutes après une injection).

Toxicité sur le système nerveux central

Evolution par étapes, avec des symptômes dont la gravité va croissant. Au début, les symptômes sont les suivants: légère confusion, paresthésies circumorales, insensibilité de la langue, hyperacousie, acouphène et troubles de la vue. Une dysarthrie, des spasmes musculaires, des tremblements sont plus graves et peuvent précéder des crampes générales. De tels signes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Ils peuvent être suivis de perte de connaissance et de convulsions épileptiques (grand mal) qui peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes.

L'élévation de l'activité musculaire et la gêne respiratoire provoquées par les spasmes entraînent rapidement l'apparition d'hypercapnie et d'hypoxie. Dans les cas graves, une apnée peut survenir. L'acidose, l'hyperkaliémie et l'hypoxie accentuent et prolongent la durée des effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement intervient à la suite d'une redistribution de l'anesthésique local à partir du SNC, suivie de sa métabolisation et de son élimination. Si l'anesthésique local n'a pas été injecté en grande quantité, le rétablissement peut intervenir rapidement.

Toxicité cardiovasculaire

Les effets toxiques cardiovasculaires sévères sont précédés par les signes d'une toxicité au niveau du système nerveux central, sauf si le patient reçoit un anesthésique général.

L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et l'arrêt cardiaque peuvent être consécutifs à des concentrations systémiques d'anesthésiques locaux élevées.

Dans de rares cas, un arrêt cardiaque sans réactions SNC prodromiques a été observé.

Traitement de la toxicité aiguë

Interrompre immédiatement l'injection de l'anesthésique local lors de l'apparition de signes d'une toxicité systémique aiguë.

En cas de dépression cardiovasculaire apparente (hypotension, bradycardie), apporter un supplément volumique par voie i.v. et administrer de l'éphédrine 5–10 mg en i.v. Si nécessaire, répéter l'administration après 2–3 minutes. Traiter une bradycardie par l'injection d'atropine 0,5–1,0 mg en i.v. En cas d'arrêt cardiaque, des mesures de réanimation de longue durée peuvent être nécessaires.

En cas de collapsus circulatoire, une réanimation cardio-pulmonaire rapide est nécessaire. Un apport optimal d'oxygène, un soutien de la respiration et de la circulation ainsi qu'un traitement de l'acidose sont vitales. L'adrénaline (0,1–0,2 mg en i.v. ou en intracardiale) devrait être administrée aussi rapidement que possible, et de manière répétée si nécessaire.

Lors de l'apparition de convulsions, les étapes du traitement doivent viser les buts suivants:

Maintenir l'apport d'oxygène. Suppression des convulsions et soutien de la circulation sanguine, si nécessaire fournir masque et poche ou procéder à une intubation trachéale. Administrer un produit anticonvulsivant en i.v. si les convulsions ne disparaissent pas spontanément en 15–20 secondes. Thiopental sodique 1–3 mg/kg en i.v. fait rapidement cesser les convulsions. Une autre possibilité consiste à administrer du diazépam 0,1 mg/kg en i.v. bien qu'il agisse lentement. Des convulsions qui durent peuvent mettre en danger la respiration et l'apport en oxygène du patient. L'injection d'un relaxant musculaire (comme la succinylcholine 1 mg/kg) stoppera rapidement les convulsions, soulageant la respiration et permettant le contrôle de l'apport en oxygène. Dans de tels cas, une intubation endotrachéale doit être envisagée.

Propriétés/Effets

Code ATC: N01BB01

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie

La bupivacaïne est un anesthésique local de type amide de longue durée d'action et doté d'un effet aussi bien anesthésique qu'analgésique.

Son efficacité est approximativement 4× supérieure à celle de la lidocaïne. A des concentrations de 5 mg/ml ou de 7,5 mg/ml, sa durée d'action est de 2–5 heures après une injection périurale unique et de plus de 12 heures après une anesthésie de conduction périphérique. Le blocage intervient plus lentement qu'avec la lidocaïne, particulièrement si des grands nerfs sont à anesthésier.

Lorsque des concentrations plus faibles sont utilisées (2,5 mg/ml ou moins), l'effet sur les fibres nerveuses motrices est plus faible, et la durée d'action plus courte. Toutefois, les concentrations faibles peuvent être utiles pour un effet de longue durée, par exemple pendant les contractions ou en application postopératoire.

La bupivacaïne (comme d'autres anesthésiques locaux) provoque un blocage réversible de la propagation de l'influx nerveux en inhibant le passage d'ions sodiques vers l'intérieur de la membrane des cellules nerveuses.

Les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet semblable sur d'autres membranes excitables du cerveau et du myocarde.

Lorsque des quantités de médicament trop élevées pénètrent rapidement dans la circulation générale, les symptômes et les signes d'une intoxication se manifestent principalement dans les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

La toxicité (voir «Surdosage») dans le système nerveux central est habituellement précédée d'effets sur le système cardiovasculaire, qui se manifestent avec des concentrations plasmatiques peu élevées. Les effets immédiats des anesthésiques sur le cœur comprennent une conduction lente, une inotropie négative et éventuellement un arrêt cardiaque.

Des effets indirects sur le système cardiovasculaire (hypotension, bradycardie) peuvent apparaître après une administration périurale ou spinale en fonction de l'ampleur du blocage sympathique qui l'accompagne.

Pharmacocinétique

Absorption

La concentration plasmatique de bupivacaïne dépend de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation au lieu d'injection.

La bupivacaïne présente une absorption complète et biphasique depuis l'espace péri-dural avec des temps de demi-vie entre 7 minutes et 6 heures. L'élimination de la bupivacaïne est limitée par une absorption lente, ce qui explique la demi-vie d'élimination plus longue après une application péri-durale qu'après une application intraveineuse.

Distribution

La bupivacaïne a une valeur pKa de 8,2 et un coefficient de répartition de 346 (25 °C, n-octanol/solution tampon phosphate pH 7,4). La bupivacaïne est plus lipophile que la lidocaïne. La bupivacaïne possède une clairance plasmatique totale de 0,58 l/min, un volume de distribution à l'état d'équilibre de 73 litres, une demi-vie d'élimination de 2,7 heures et un rapport d'excrétion hépatique du produit de dégradation de 0,38 après administration i.v.

Ce dernier est essentiellement lié à une alpha-1 glycoprotéine acide dans le plasma. La liaison plasmatique est de 96%. La bupivacaïne est presque complètement métabolisée dans le foie et elle est plus sensible aux modifications de la fonction enzymatique hépatique intrinsèque qu'à la perfusion hépatique.

Une augmentation des concentrations plasmatiques totales a été observée pendant la perfusion épidurale en continu. Ce phénomène est en rapport avec une augmentation post-opératoire de l'alpha-1 glycoprotéine acide. La concentration non liée aux protéines, soit celle pharmacologiquement active, est semblable avant et après l'intervention chirurgicale.

Métabolisme/Élimination

La bupivacaïne est métabolisée de façon extensive dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et par N-déalkylation en pipéclylxylidine (PPX), dans les deux cas par l'intermédiaire du cytochrome P4503A4. Approximativement 1% de la bupivacaïne sont éliminés sous forme inchangée dans les urines des 24 heures, et environ 5% sous forme métabolisée en pipéclylxylidine (PPX). Les concentrations plasmatiques de pipéclylxylidine et de 4-hydroxy-bupivacaïne pendant et après l'administration continue de bupivacaïne sont basses, comparées à celles du principe actif principal.

Cinétique pour certains groupes de patients

La bupivacaïne traverse rapidement la barrière placentaire et l'équilibre par rapport à la concentration libre est vite atteint. Chez le fœtus, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est inférieur à celui de la mère, ce qui conduit à une concentration plasmatique totale plus faible.

Données précliniques

Les études de toxicité menées avec la bupivacaïne n'ont mis en évidence aucun autre indice suggérant un danger pour l'être humain, en dehors des risques à prévoir à dose élevée en raison de l'action pharmacodynamique de la bupivacaïne (par ex. symptômes au niveau du SNC, cardiotoxicité).

Potentiel mutagène et oncogène

Les tests sur la mutagénicité de la bupivacaïne ne sont pas suffisants. Une étude provisoire sur les lymphocytes de patients qui ont été traités par bupivacaïne a donné des résultats négatifs. Des études à long terme sur le potentiel oncogène de la bupivacaïne n'ont pas été réalisées.

Toxicité sur la reproduction

En expérimentation animale, une réduction du taux de survie chez les descendants du rat ainsi que des effets chez le lapin ont été observés à une dose 5 fois (rat) et 9 fois (lapin) supérieure à la dose humaine ou à une dose totale de 400 mg. Une étude menée chez le macaque Rhésus a mis en évidence des indices suggérant une modification postnatale du développement comportemental après l'exposition à la bupivacaïne au moment de la naissance.

Remarques particulières

Incompatibilités

La solubilité de la bupivacaïne est limitée à un pH >6,5. Il faut tenir compte de ce fait lorsque des solutions alcalines, par ex. du carbonate, sont ajoutées, car il peut se produire un précipité de la base.

Stabilité

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage avec la mention «EXP».

Les solutions doivent être utilisées tout de suite après ouverture.

Toute solution qui n'a pas été utilisée après ouverture doit être jetée, car les solutions ne contiennent pas d'agent conservateur.

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15–25 °C) et à l'abri de la lumière, dans l'emballage original. Tenir hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. Les restes éventuels doivent être jetés.

Numéro d'autorisation

48351, 55727 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Sintetica SA, 6850 Mendrisio.

Mise à jour de l'information

Février 2010.