

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Chirocaine 5,0 mg/ml, solution injectable/solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 5 mg de lévobupivacaïne sous forme de chlorhydrate de lévobupivacaïne

Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg

Excipients à effet notoire: 3,5 mg/ml de sodium par ampoule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion.
Solution incolore limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adulte

Anesthésie chirurgicale

- Majeure : péridurale (y compris césarienne), intrathécale, bloc nerveux périphérique.
- Mineure : infiltration locale, bloc péribulbaire en chirurgie ophtalmique.

Traitement de la douleur

- Perfusion péridurale continue, administration par bolus unique ou répété pour le traitement de la douleur, en particulier douleurs post-opératoires ou de l'accouchement.

Population pédiatrique

Analgésie (blocs ilioinguinal/iliohypogastrique).

Aucune donnée n'est disponible pour la population pédiatrique âgée de moins de 6 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

La lévobupivacaïne devra être administrée uniquement par, ou sous la responsabilité d'un médecin ayant l'expérience nécessaire.

Le tableau ci-dessous donne, à titre indicatif, les posologies administrées pour les blocs les plus couramment utilisés. Pour l'analgésie, (par ex. administration par voie péridurale pour le traitement de la douleur), il est recommandé d'utiliser les concentrations et les posologies les plus faibles. Pour une anesthésie plus profonde ou prolongée, associée à un bloc moteur important (par ex. anesthésie péridurale ou bloc péribulbaire), les concentrations plus élevées peuvent être utilisées. Une aspiration

soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée dans le but de prévenir toute injection intravasculaire.

L'expérience est limitée concernant la sécurité d'utilisation de la lévobupivacaïne pendant des durées supérieures à 24 heures. Afin de minimiser le risque de complications neurologiques sévères, surveiller étroitement le patient et la durée d'administration de la lévobupivacaïne (voir rubrique 4.4).

L'aspiration devra être répétée avant et pendant l'administration de la dose de charge en bolus, qui devra être injectée lentement ou à doses croissantes, à une vitesse de 7,5 à 30 mg/min, tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant le contact verbal avec lui.

Si des symptômes de toxicité apparaissent, l'injection devra être arrêtée immédiatement.

Dose maximale

La dose maximale dépend de la taille, du poids et de l'état clinique du patient ainsi que de la concentration de l'anesthésique et de la zone et méthode d'administration. Des variations individuelles du délai d'installation et de la durée du bloc peuvent exister. L'expérience acquise au cours des études cliniques montre que le délai d'installation d'un bloc sensitif adapté à la chirurgie est de 10 à 15 minutes après administration péridurale avec un temps de régression de 6 à 9 heures.

La dose maximale recommandée en injection unique est de 150 mg. Pour une intervention longue, lorsqu'un bloc moteur et sensitif prolongé est nécessaire, des doses supplémentaires peuvent être requises. La dose maximale recommandée sur une période de 24 h est de 400 mg. Pour le traitement des douleurs post-opératoires, la dose ne doit pas dépasser 18,75 mg/heure.

Obstétrique

Dans les césariennes, la concentration utilisée ne doit pas dépasser 5 mg/ml (voir rubrique 4.3). La dose maximale recommandée est de 150 mg.

Pour l'analgésie par perfusion péridurale pendant l'accouchement, la dose ne doit pas dépasser 12,5 mg/heure.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, la dose maximale recommandée pour l'analgésie par infiltration (blocs ilioinguinal/iliohypogastrique) est de 1,25 mg/kg/côté. La dose maximale doit être ajustée en fonction de la taille, du poids et de l'état clinique du patient/de l'enfant.

La sécurité et l'efficacité de la lévobupivacaïne chez l'enfant n'ont pas été établies dans les autres indications.

Populations particulières

Chez les patients affaiblis, âgés ou présentant une pathologie aiguë, les doses de lévobupivacaïne devront être réduites en fonction de leur état clinique.

Dans la prise en charge des douleurs post-opératoires, les doses administrées au cours de la chirurgie doivent être prises en compte.

Il n'y a pas de données pertinentes chez le patient insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau de doses

	Concentration (mg/ml) ¹	Dose	Bloc Moteur
<i>Anesthésie chirurgicale</i>			
Bolus péridural (lent) ² pour chirurgie			
- Adulte	5,0 – 7,5	10-20 ml (50-150 mg)	Modéré à complet
Injection péridurale lente ³ pour césariennes	5,0	15-30 ml (75-150 mg)	Modéré à complet
Intrathécale	5,0	3 ml (15 mg)	Modéré à complet
Bloc nerveux périphérique	2,5-5,0	1-40 ml (2,5-150 mg max.)	Modéré à complet
Blocs ilioinguinal/ iliohypogastrique	2,5	0,5 ml/kg/coté (1,25 mg/kg/coté)	Sans objet
- Chez les enfants < 12 ans ⁴	5,0	0,25 ml/kg/coté (1,25 mg/kg/coté)	
Ophthalmique (bloc péribulbaire)	7,5	5-15 ml (37,5-112,5 mg)	Modéré à complet
Infiltration locale			
- Adulte	2,5	1-60 ml (2,5-150 mg max.)	Sans objet
<i>Traitement de la douleur⁵</i>			
Accouchement (bolus péridural ⁶)	2,5	6-10 ml (15-25 mg)	Faible à modéré
Accouchement (perfusion péridurale)	1,25 ⁷	4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)-	Faible à modéré
Douleur post-opératoire	1,25 ⁷ 2,5	10-15 ml/h (12,5-18,75 mg/h) 5-7,5 ml/h (12,5-18,75 mg/h)	Faible à modéré

¹ La lévobupivacaïne solution injectable/solution à diluer pour perfusion est disponible en solutions injectables à 2,5, 5,0 et 7,5 mg/ml.

² Administré en 5 minutes (voir aussi texte).

³ Administré en 15 à 20 minutes.

⁴ Aucune donnée n'est disponible pour la population pédiatrique âgée de moins de 6 mois.

⁵ Dans les cas où la lévobupivacaïne est associée à d'autres produits tels que les opiacés pour le traitement de la douleur, la dose de lévobupivacaïne devra être réduite et il sera préférable d'utiliser une concentration faible (1,25 mg/ml).

⁶ L'intervalle minimum recommandé entre les injections est de 15 minutes.

⁷ Pour les informations sur la dilution, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Les contre-indications liées à l'anesthésie locorégionale, quel que soit l'anesthésique local utilisé, doivent être prises en compte.

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypersensibilité connue au principe actif, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.8).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'anesthésie locorégionale intraveineuse (Bloc de Bier).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypotension sévère (choc cardiogénique ou hypovolémique).

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les techniques d'anesthésie locorégionale avec la lévobupivacaïne doivent être réalisées dans des locaux bien équipés, par un personnel formé et expérimenté dans les techniques d'anesthésie locorégionale, capable de diagnostiquer et de traiter les éventuels effets indésirables.

La lévobupivacaïne peut causer des réactions allergiques aiguës, des effets cardio-vasculaires et des dommages neurologiques (voir rubrique 4.8).

La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence lors d'une anesthésie locorégionale chez les patients présentant une altération de la fonction cardiovasculaire telle qu'une arythmie cardiaque sévère (voir rubrique 4.3).

Après la commercialisation, des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en post-opératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquaient l'articulation de l'épaule. En raison de multiples facteurs contributifs et de l'inconsistance de la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, un lien de causalité n'a pas été établi. Une perfusion continue intra-articulaire de lévobupivacaïne n'est pas une indication approuvée de ce médicament.

Chez les patients ayant une maladie du système nerveux central, l'introduction d'anesthésiques locaux par voie péridurale ou intrathécale dans le système nerveux central peut potentiellement exacerber cette maladie. Par conséquent, une évaluation clinique doit être réalisée lorsqu'une anesthésie péridurale ou intrathécale est envisagée chez ce type de patients.

Anesthésie péridurale

Lors de l'administration péridurale de lévobupivacaïne, les solutions concentrées (0,5 – 0,75 %) doivent être administrées à doses croissantes de 3 à 5 ml avec des intervalles entre les doses suffisants pour permettre de détecter des signes de toxicité liés à une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle. Des cas de bradycardie sévère, d'hypotension et d'atteinte respiratoire s'accompagnant d'un arrêt cardiaque (dont certains sont fatals) ont été rapportés en association avec des anesthésiques locaux, y compris la lévobupivacaïne. Lorsqu'une dose importante doit être injectée, par exemple lors d'un bloc péridural, il est recommandé d'administrer une dose test de 3 à 5 ml avec de la lidocaïne adrénalinée.

Une injection intravasculaire accidentelle peut être identifiée par une accélération transitoire de la fréquence cardiaque et une injection intrathécale accidentelle par des signes de rachianesthésie.

Des aspirations à l'aide d'une seringue doivent être réalisées avant et pendant chaque injection supplémentaire dans les techniques par cathéter en continu (intermittent). Une injection intravasculaire est toujours possible même si les aspirations de sang sont négatives. Au cours de l'anesthésie péridurale, il est recommandé d'administrer une dose test initiale et de surveiller les effets avant d'administrer la dose complète.

L'anesthésie péridurale peut provoquer une hypotension et une bradycardie quel que soit l'anesthésique local utilisé. Tous les patients doivent disposer d'une voie d'abord intraveineuse. Un équipement de réanimation ainsi qu'un personnel qualifié doivent être disponibles, de même que des solutés de remplissage, des vasopresseurs, des anesthésiques ayant des propriétés anticonvulsivantes, des myorelaxants et de l'atropine (voir rubrique 4.9).

Analgésie épidurale

Après la commercialisation du médicament, des cas de syndrome de la queue de cheval et des incidents indiquant une toxicité neurologique ont été rapportés (voir rubrique 4.8) et ont été temporellement associés à l'utilisation de lévobupivacaïne pendant 24 heures ou plus dans le cadre d'une analgésie épidurale. Ces incidents étaient plus sévères et dans certains cas, ils ont donné lieu à des séquelles permanentes lorsque la lévobupivacaïne était administrée pendant plus de 24 heures. La perfusion de lévobupivacaïne pendant plus de 24 heures doit donc être envisagée avec prudence et ne doit avoir lieu que si les bénéfices pour le patient contrebalancent les risques encourus. Avant l'injection de tout anesthésique local, tant avant l'administration de la première dose qu'avant l'administration de toutes les doses ultérieures, il est essentiel de pratiquer une aspiration afin de vérifier l'absence de sang ou de liquide céphalorachidien (si d'application) et d'éviter ainsi une injection intravasculaire ou intrathécale. Néanmoins, une aspiration négative ne garantit pas l'absence d'injection intravasculaire ou intrathécale. La lévobupivacaïne doit s'utiliser avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des agents structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide, car les effets toxiques de ces médicaments sont additifs.

Principaux blocs nerveux régionaux

Le patient devra recevoir des solutions i.v. à l'aide d'un cathéter, afin de disposer d'une voie intraveineuse fonctionnelle.

Il est recommandé d'utiliser la plus petite dose d'anesthésique local qui produit une anesthésie efficace afin d'éviter des concentrations plasmatiques élevées et des effets indésirables graves. L'injection rapide de grands volumes d'anesthésique local devra être évitée et l'utilisation de doses fractionnées (croissantes) est recommandée lorsque cela est réalisable.

Injection au niveau de la tête et du cou

L'injection de petites doses d'anesthésiques locaux au niveau de la tête et du cou, y compris les blocs rétrobulbaire, dentaire et bloc des ganglions stellaires peut produire des réactions indésirables semblables aux signes de toxicité systémique observés avec des injections intravasculaires accidentelles de doses plus importantes. Les techniques d'injection nécessitent le plus grand soin. Les réactions peuvent être dues à une injection intraartérielle de l'anesthésique local avec un flux rétrograde vers la circulation cérébrale. Elles peuvent être aussi dues à une ponction de la gaine du nerf optique lors du bloc rétrobulbaire avec diffusion de l'anesthésique local le long de l'espace sous-dural vers l'encéphale. Ces blocs nécessitent un monitoring des fonctions circulatoires et respiratoires et une surveillance constante des patients. Un équipement de réanimation et un personnel compétent pour la prise en charge des effets indésirables doivent être immédiatement disponibles.

Utilisation en chirurgie ophtalmique

Les médecins qui réalisent des blocs rétrobulbaires doivent être informés que des arrêts respiratoires ont été observés suite à une injection d'anesthésique local. Avant tout bloc rétrobulbaire, comme pour toute technique locorégionale, il faut s'assurer de la disponibilité immédiate de l'équipement, des médicaments et du personnel compétent pour la prise en charge d'une dépression ou d'un arrêt respiratoire, de convulsions ou d'une dépression ou stimulation cardiaque. Comme pour toutes les

autres techniques d'anesthésie, les patients doivent être sous surveillance constante après un bloc ophtalmique afin de détecter les signes de ces réactions indésirables.

Populations particulières

Patients fragilisés, âgés ou présentant une pathologie aiguë : la lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique : la lévobupivacaïne étant métabolisée par le foie, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles hépatiques ou d'une réduction du débit sanguin hépatique comme chez les patients alcooliques ou cirrhotiques (voir rubrique 5.2).

Ce médicament contient 3,5 mg/ml de sodium par ampoule ou poche de solution. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne. Bien qu'il n'ait pas été réalisé d'études cliniques, il est possible que le métabolisme de la lévobupivacaïne soit altéré par les inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole et les inhibiteurs du CYP1A2 comme les méthylxanthines.

La lévobupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des antiarythmiques ayant une activité anesthésique locale, par ex. méxilétine ou antiarythmiques de classe III, car leurs effets toxiques peuvent être additifs.

Il n'a pas été réalisé d'études cliniques évaluant l'association de lévobupivacaïne et d'adrénaline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les solutions de lévobupivacaïne sont contre-indiquées pour l'utilisation en bloc paracervical en obstétrique. En se basant sur l'expérience acquise avec la bupivacaïne, il est possible qu'une bradycardie fœtale survienne après un bloc paracervical (voir rubrique 4.3).

Pour la lévobupivacaïne, il n'y a pas de données cliniques sur les grossesses exposées au premier trimestre. Les études conduites chez l'animal, au cours desquelles l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont révélé une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3). Les conséquences dans l'espèce humaine ne sont pas connues. Par conséquent, la lévobupivacaïne ne doit pas être utilisée en début de grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Toutefois, à ce jour, les données cliniques relatives à l'utilisation de la bupivacaïne en chirurgie obstétricale (au terme de la grossesse ou pour l'accouchement) sont nombreuses et n'ont pas mis en évidence de fœtotoxicité.

Allaitement

On ne sait pas si la lévobupivacaïne ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Comme c'est le cas pour la bupivacaïne, le passage de lévobupivacaïne est probablement faible dans le lait maternel. L'allaitement est donc possible après une anesthésie locale

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

La lévobupivacaïne peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être averti de ne pas conduire de véhicule ni utiliser de machine jusqu'à disparition totale des effets de l'anesthésie et des effets immédiats de la chirurgie.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec la lévobupivacaine sont comparables à ceux connus pour la classe de médicaments à laquelle il appartient.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : hypotension, nausées, anémie, vomissements, étourdissements, céphalées, fièvre, douleur liée à la procédure, douleur dorsale et détresse fœtale en utilisation en obstétrique (voir tableau ci-dessous).

Les effets indésirables rapportés spontanément ou observés au cours d'essais cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de système-organe, les effets indésirables sont présentés par fréquence, selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système-organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	Inconnu Inconnu	Réactions allergiques (Choc anaphylactique dans des cas sérieux). Hypersensibilité.
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquent Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Etourdissements Céphalées Convulsions Perte de conscience Somnolence Syncope Paresthésie Paraplégie Paralyse ¹
Affections oculaires	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Vision trouble Ptose ² Myosis ² Enophtalmie ²
Affections cardiaques	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Bloc auriculo-ventriculaire Arrêt cardiaque Tachyrythmie ventriculaire Tachycardie Bradycardie
Affections vasculaires	Très fréquent Inconnu	Hypotension Rougeur ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Arrêt respiratoire Œdème laryngé Apnée Eternuements
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Inconnu Inconnu	Nausées Vomissements Hypoesthésie orale Perte de contrôle sphinctérien ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Angio-œdème Urticaire Prurit Hyperhidrose Anhidrose ²

	Inconnu	Erythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Inconnu Inconnu	Douleurs dorsales Contractions musculaires Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Inconnu	Disfonctionnement de la vessie ¹
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquent	Détresse fœtale
Affections des organes de reproduction et du sein	Inconnu	Priapisme ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Investigations	Inconnu Inconnu	Diminution du débit cardiaque Modification de l'ECG
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Douleur liée à la procédure

¹ Il peut s'agir d'un signe ou d'un symptôme du syndrome de la queue de cheval (voir texte supplémentaire à la rubrique 4.8 ci-dessous).

² Il peut s'agir d'un signe ou d'un symptôme d'un syndrome de Horner transitoire (voir texte supplémentaire à la rubrique 4.8 ci-dessous).

Les effets indésirables sont rares avec les anesthésiques locaux de type amide, mais ils peuvent survenir suite à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle et peuvent être graves.

Une sensibilité croisée au sein du groupe des anesthésiques locaux de type amide a été rapportée (voir rubrique 4.3).

Une injection intrathécale accidentelle d'anesthésiques locaux peut entraîner une anesthésie rachidienne haute.

Les effets cardiovasculaires sont liés à la dépression de la conduction cardiaque, à une réduction de l'excitabilité et de la contractibilité du myocarde. Généralement, ces symptômes sont précédés par des signes majeurs de toxicité neurologique (convulsions) mais, dans de rares cas, l'arrêt cardiaque peut se produire sans prodromes neurologiques.

Les lésions neurologiques sont rares mais bien connues comme conséquence de l'anesthésie loco-régionale, particulièrement péridurale et rachidienne. Elles peuvent être dues à une lésion directe de la moelle épinière ou des nerfs rachidiens, au syndrome de l'artère spinale antérieure, à l'injection d'une substance irritante ou d'une solution non stérile. Ces lésions sont rarement permanentes.

Des cas de faiblesse prolongée ou de troubles sensoriels, dont certains se sont avérés potentiellement permanents, ont été rapportés en association avec la thérapie par lévobupivacaïne. Il est difficile de déterminer si les effets à long terme résultaient d'une toxicité du médicament, d'un trauma non reconnu survenu pendant la chirurgie ou d'autres facteurs mécaniques tels que la mise en place et la manipulation du cathéter.

Des cas de syndrome de la queue de cheval ou des signes et symptômes de lésions potentielles au niveau de la base de la moelle épinière ou des racines nerveuses spinales (incluant une paresthésie, une faiblesse ou une paralysie des membres inférieurs, une perte du contrôle intestinal et/ou vésical ainsi qu'un priapisme) ont été rapportés en association avec l'administration de lévobupivacaïne. Ces incidents étaient plus sévères et dans certains cas, ils ne sont pas résolus lorsque la lévobupivacaïne était administrée pendant plus de 24 heures (voir rubrique 4.4).

Néanmoins, il est impossible de déterminer si ces effets sont secondaires à un effet de la lévobupivacaïne, à un trauma mécanique de la moelle épinière ou des racines nerveuses spinales, ou à une collection sanguine à la base de la colonne.

Des cas de syndrome de Horner transitoire (ptose, myosis, énophtalmie, sueurs et/ou rougeur unilatérales) ont également été rapportés en association avec l'utilisation d'anesthésiques régionaux, y compris la lévobupivacaïne. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

Ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

L'injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut donner lieu à des réactions toxiques immédiates. En cas de surdosage, le pic de concentration plasmatique peut n'être atteint qu'après un délai de 2 heures suivant l'administration, en fonction du site d'injection, les signes de toxicité pouvant donc apparaître de façon retardée. Les effets du médicament peuvent être prolongés.

Les effets indésirables systémiques liés à un surdosage ou à une injection intravasculaire accidentelle décrits avec les anesthésiques locaux de longue durée d'action, affectent à la fois le système cardiovasculaire et le SNC.

Effets sur le SNC :

Les convulsions seront traitées immédiatement par administration IV de thiopental ou de diazépam à la dose requise. Le thiopental et le diazépam possèdent également un effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que sur les fonctions respiratoires et cardiaques. Leur utilisation peut donc entraîner une apnée. Les agents provoquant un bloc neuro-musculaire ne pourront être utilisés que si le clinicien est capable d'effectuer une intubation trachéale et de prendre en charge un patient totalement paralysé.

Si elles ne sont pas traitées rapidement, les convulsions, l'hypoxie et l'hypercapnie qui s'en suivent ainsi que la dépression myocardique liée aux effets cardiaques de l'anesthésique local, peuvent provoquer une arythmie, une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque.

Effets cardiovasculaires :

L'hypotension peut être évitée ou limitée par des mesures préventives telles que remplissage vasculaire et/ou utilisation de vasopresseurs. Si une hypotension survient, elle sera prise en charge par administration intraveineuse d'un soluté cristalloïde ou colloïde et/ou par administration de doses croissantes de vasopresseur tel que l'éphédrine (5-10 mg). Tout facteur associé d'hypotension devra être rapidement pris en charge.

En cas de survenue d'une bradycardie sévère, un traitement par atropine (0,3 à 1,0 mg) assure en général le retour du rythme cardiaque à un niveau acceptable.

Une arythmie cardiaque sera prise en charge de façon appropriée et une fibrillation ventriculaire sera traitée par cardioversion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amide.

Code ATC : N01B B10.

La lévobupivacaïne est un anesthésique local et un analgésique de longue durée d'action. Elle bloque la conduction des nerfs sensitifs et moteurs principalement par action sur les canaux sodiques de la membrane cellulaire, mais aussi en bloquant les canaux potassiques et calciques. De plus, la lévobupivacaïne interfère sur la transmission des impulsions et la conduction de l'influx nerveux, ce qui peut donner lieu à des effets indésirables au niveau du système cardiovasculaire et du SNC.

La dose de lévobupivacaïne est exprimée sous forme de base alors que la dose de bupivacaïne (racémate) est exprimée sous forme de chlorhydrate. Par comparaison avec la bupivacaïne, les solutions de lévobupivacaïne contiennent environ 13% de plus de substance active. Dans les études cliniques, aux mêmes concentrations nominales, l'effet clinique de la lévobupivacaïne est similaire à celui de la bupivacaïne.

Dans une étude de pharmacologie clinique sur le nerf cubital, la lévobupivacaïne a eu une puissance égale à celle de la bupivacaïne.

L'expérience est limitée concernant la sécurité d'utilisation de la lévobupivacaïne pendant une durée supérieure à 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique de lévobupivacaïne après administration à dose thérapeutique dépend de la dose et de la voie d'administration ; l'absorption à partir du site d'administration dépend de la vascularisation tissulaire. L'expérience acquise au cours des études cliniques a révélé l'apparition d'un bloc sensitif adéquat pour la chirurgie dans les 10 à 15 minutes suivant l'administration épidurale, avec un temps de régression compris entre 6 et 9 heures.

Distribution

Au cours des études réalisées chez l'être humain, la cinétique de distribution de la lévobupivacaïne après une administration i.v. est essentiellement similaire à celle de la bupivacaïne.

La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme a été étudiée *in vitro* et a été évaluée à plus de 97 % pour des concentrations allant de 0,1 à 1,0 µg/ml. Le volume de distribution après administration intraveineuse était de 67 litres.

Biotransformation

La lévobupivacaïne subit une importante métabolisation et il n'est pas retrouvé de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines ou les fèces. La 3-hydroxylévobupivacaïne, métabolite principal de la lévobupivacaïne, est excrétée dans les urines sous forme de glucurono et sulfo - conjugués. Les études *in vitro* ont montré que les isoformes CYP3A4 et CYP1A2 interviennent dans le métabolisme de la lévobupivacaïne en desbutyl-lévobupivacaïne et en 3-hydroxylévobupivacaïne respectivement. Ces études indiquent que le métabolisme de la lévobupivacaïne est essentiellement similaire à celui de la bupivacaïne.

Il n'existe aucune preuve de racémisation *in vivo* de la lévobupivacaïne.

Élimination

Après administration intraveineuse, l'élimination de la lévobupivacaïne est quantitativement importante, avec une quantité totale moyenne d'environ 95 % retrouvés dans les urines (71%) et les fèces (24%) en 48 heures.

La clairance plasmatique totale moyenne et la demi-vie terminale de la lévobupivacaïne après perfusion étaient de 39 litres/heure et de 1,3 heures respectivement.

Après administration de 40 mg de lévobupivacaïne par voie intraveineuse, lors d'une étude de pharmacologie clinique, la demi-vie moyenne était d'environ 80 ± 22 minutes, la C_{max} de $1,4 \pm 0,2$ µg/ml et l'ASC de 70 ± 27 µg•min/ml.

Linéarité

La C_{max} moyenne et l'ASC (0-24h) de la lévobupivacaïne étaient approximativement proportionnelles à la dose après administration péridurale de 75 mg (0,5 %) et 112,5 mg (0,75 %) et après administration de 1 mg/kg (0, 25%) et 2 mg/kg (0,5 %) pour un bloc du plexus brachial. Après administration péridurale de 112,5 mg (0,75 %), les valeurs de la C_{max} moyenne et de l'ASC étaient de 0,81 µg/ml et 4,93 µg•h/ml respectivement.

Insuffisance hépatique et rénale

Il n'y pas de données pertinentes chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 4.4).

Il n'y pas de données chez l'insuffisant rénal. La lévobupivacaïne est très fortement métabolisée et il n'y a pas d'excrétion de lévobupivacaïne sous forme inchangée dans les urines.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez le rat, au cours de laquelle l'exposition systémique était de même ordre que celle obtenue en clinique, des cas de dilatation des bassins rénaux, de dilatation des uretères, de dilatation des ventricules olfactifs et de côtes extra-thoracolombaires ont été observés avec une fréquence accrue. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée.

La lévobupivacaïne ne s'est pas montrée génotoxique lors d'une série de tests standards évaluant le pouvoir mutagène et clastogène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

La lévobupivacaïne peut précipiter si elle est diluée dans des solutions alcalines ; elle ne doit être ni diluée ni co-administrée avec du bicarbonate de sodium en injection. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation dans l'emballage de vente : 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % : Une stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 7 jours à une température de 20 à 22°C. Une stabilité physico-chimique avec la clonidine, la morphine ou le fentanyl a été démontrée pendant 40 heures à une température de 20 à 22°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ampoules de polypropylène : pour les ampoules de polypropylène pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chirocaïne est disponible sous deux présentations :

10 ml en ampoule (polypropylène) en boîte de 5, 10 ou 20.

10 ml en ampoule (polypropylène), sous plaquette thermoformée stérile, en boîte de 5, 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution/dilution doit être vérifiée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particule visible seront utilisées.

Le conditionnement sous plaquette thermoformée stérile doit être utilisé quand la stérilité extérieure de l'ampoule est nécessaire. La surface de l'ampoule n'est pas stérile si la plaquette thermoformée stérile est percée.

Les solutions standard de lévobupivacaïne seront diluées avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en respectant les règles usuelles d'asepsie.

Il a été montré que la clonidine à 8,4 µg/ml, la morphine à 0,05 mg/ml et le fentanyl à 4 µg/ml étaient compatibles à la lévobupivacaïne en solution dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

AbbVie SA
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE207401

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 novembre 1999

Date de dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2020

Date d'approbation du texte :12/2020

Version 20