

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Marcaïne 0,5 % solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Marcaïne 0,5 % contient du chlorhydrate de bupivacaïne (correspondant à 5 mg/ml de chlorhydrate de bupivacaïne anhydre).

Excipients à effet notoire: sodium 3,15 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anesthésie chirurgicale chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
Gestion de la douleur aiguë chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Le tableau suivant indique les posologies pour les techniques les plus fréquemment utilisées chez l'adulte moyen. Les chiffres reflètent la fourchette posologique moyenne nécessaire attendue. Des manuels de référence standard doivent être consultés pour des facteurs liés à des techniques de bloc spécifique et pour des exigences individuelles du patient.

N.B. Lorsque des blocs prolongés sont utilisés, par perfusion continue ou par administration en bolus répété, les risques d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire une lésion nerveuse locale doivent être considérés.

L'expérience du clinicien et la connaissance de l'état physique du patient sont des éléments importants pour le calcul de la dose nécessaire. Il faut utiliser la plus petite dose induisant une anesthésie adéquate. Des variations individuelles au niveau du commencement et de la durée de l'effet peuvent exister. La durée de l'effet peut être prolongée par des solutions contenant de l'adrénaline.

N.B. Le risque d'effets systémiques de l'adrénaline doit être envisagé lors de l'utilisation de larges volumes de solutions contenant de l'adrénaline. Marcaïne Adrénaline ne peut pas être utilisé pour l'obtention d'un bloc épidural dans le cadre d'une analgésie contre la douleur pendant l'accouchement (sauf en cas d'utilisation en dose d'essai), car les bénéfices de l'ajout d'adrénaline par rapport aux risques n'ont pas été démontrés.

Recommandations posologiques pour les adultes

	Conc en mg/ml	Volume en ml	Dose en mg	Début en min	Durée de l'effet en heures ^{g)}
ANESTHÉSIE CHIRURGICALE					
Administration péridurale lombaire^{a)} Chirurgie	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administration péridurale lombaire^{a)} Opération césarienne	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administration péridurale thoracique^{a)} Chirurgie	2,5 5,0	5-15 5-10	12,5-37,5 25-50	10-15 10-15	1,5-2 2-3
Bloc péridural caudal^{a)}	2,5 5,0	20-30 20-30	50-75 100-150	20-30 15-30	1-2 2-3
Bloc nerveux majeur^{b)} (par ex. plexus brachial, fémoral, sciatique)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Bloc régional (Field Block) (par ex. blocs nerveux mineurs et infiltration)	2,5 5,0	< 60 ≤ 30	< 150 ≤ 150	1-3 1-10	3-4 3-8
PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR AIGÜE					
Administration péridurale lombaire Injections intermittentes ^{c)} (par ex. soulagement de la douleur postopératoire)	2,5	6 à 15; intervalle minimal de 30 minutes	15 à 37,5; intervalle minimal de 30 minutes	2-5	1-2
Administration péridurale lombaire Perfusion continue ^{d)}	2,5	5 à 7,5/h	12,5 à 18,8/h	-	-
Administration péridurale thoracique Perfusion continue ^{d)}	2,5	4 à 7,5/h	10 à 18,8/h	-	-
Bloc intra-articulaire^{f)} (par ex. injection unique suite à une arthroscopie du genou)	2,5	≤ 40	≤ 100 ^{e)}	5-10	2 à 4 h après l'élimination
Bloc régional (Field Block) (par ex. blocs nerveux mineurs et infiltration)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

a) La dose comprend la dose d'essai.

b) La dose pour un bloc nerveux majeur doit être ajustée en fonction du site d'administration et de l'état du patient. Les blocs interscalénique et supraclaviculaire du plexus brachial peuvent être associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé, voir également la rubrique 4.4.

c) Au total ≤ 400 mg/24 h.

d) Cette solution est souvent utilisée pour l'administration péridurale en association avec un opioïde adapté pour la prise en charge de la douleur. Au total ≤ 400 mg/24 h.

- e) Si une quantité supplémentaire de bupivacaïne est utilisée au moyen de toute autre technique chez le même patient, la limite de la dose globale de 150 mg ne doit pas être dépassée.
- f) Il y a eu des rapports post-commercialisation de chondrolyse chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire postopératoire d'anesthésiques locaux. Marcaine n'est pas approuvé pour cette indication (Voir également la rubrique 4.4).
- g) Marcaine sans adrénaline.

En général, il faut utiliser des concentrations et des doses plus élevées pour une anesthésie générale (ex. administration épidurale). Lorsqu'un bloc moins profond est nécessaire (ex. pour le soulagement de la douleur du travail), il est indiqué d'utiliser une concentration plus faible. Le volume du médicament utilisé influencera l'étendue de l'anesthésie.

Population pédiatrique âgée de 1 à 12 ans

Les procédures d'anesthésie pédiatrique régionale doivent être réalisées par des cliniciens qualifiés, qui ont l'habitude de cette population et de cette technique.

Les doses figurant dans le tableau doivent être considérées comme des recommandations pour une utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles se produisent. Chez les enfants dont le poids corporel est élevé, une diminution progressive du dosage s'avère souvent nécessaire et doit être basée sur le poids corporel idéal. Les manuels de référence standard doivent être consultés pour déterminer les facteurs affectant les techniques de bloc spécifiques et les besoins individuels du patient.

Il faut utiliser la dose requise la plus faible pour une analgésie appropriée.

La durée peut être prolongée à l'aide de solutions contenant de l'adrénaline.

Remarque : il faut tenir compte du risque d'effets systémiques de l'adrénaline en cas de volumes importants de solutions contenant de l'adrénaline.

Recommandations posologiques pour les enfants âgés de 1 à 12 ans

	Conc. en mg/ml	Volume en ml/kg	Dose en mg/kg	Début en min	Durée de l'effet en heures
Marcaine avec et sans adrénaline					
GESTION DE LA DOULEUR AIGÜE (périopératoire et postopératoire)					
Administration péridurale caudale	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administration péridurale lombaire	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administration péridurale thoracique^{b)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Marcaine sans adrénaline					
Blocage régional (Field Block) (ex. blocs nerveux mineurs et infiltration)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0		
Blocs nerveux périphériques (ex. ilio-inguinal –iliohypogastrique)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0	a) a)	

a) Le début et la durée des blocs nerveux périphériques dépendent du type de bloc et de la dose administrée.

b) Les blocs périduraux thoraciques doivent être administrés par un dosage croissant jusqu'à ce que le niveau d'anesthésie souhaité soit atteint.

Chez les enfants, le dosage doit être calculé en fonction d'une base pondérale jusqu'à 2 mg/kg.

Mode d'administration

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Pour éviter une injection intravasculaire, il faut aspirer de façon répétée avant et pendant l'administration de la dose principale. Celle-ci doit être injectée lentement, ou à des doses croissantes à une vitesse de 25-50 mg/min, tout en suivant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Pour une anesthésie épidurale, une dose test de 3 à 5 ml de bupivacaïne avec adrénaline est recommandée. Une injection intravasculaire accidentelle peut être décelée par une accélération temporaire de la fréquence cardiaque. Une injection accidentelle intrathécale peut être décelée par des signes d'un bloc spinal. En cas de survenue de symptômes toxiques, l'injection sera immédiatement arrêtée (voir rubrique 4.8.1).

L'expérience acquise à ce jour indique qu'une dose de 400 mg administrée sur une période de 24 heures est bien tolérée chez l'adulte moyen.

Population pédiatrique âgée de 1 à 12 ans

Pour éviter une injection intravasculaire, l'aspiration doit être répétée avant et pendant l'administration de la dose principale. Le produit doit être injecté lentement en doses croissantes, en particulier pour les voies péridurales lombaire et thoracique, en observant de façon étroite et constante les fonctions vitales du patient.

Une infiltration périamygdalienne a été réalisée chez des enfants de plus de 2 ans avec de la bupivacaïne 2,5 mg/ml à une dose de 7,5 à 12,5 mg par amygdale.

Des blocs ilio-inguinaux-iliohypogastriques ont été réalisés chez des enfants âgés d'au moins 1 an avec de la bupivacaïne 2,5 mg/ml à une dose de 0,1 à 0,5 ml/kg équivalant à 0,25 à 1,25 mg/kg. Des enfants âgés d'au moins 5 ans ont reçu de la bupivacaïne 5 mg/ml à une dose de 1,25 à 2 mg/kg.

Pour le bloc pénien, de la bupivacaïne 5 mg/ml a été utilisée à des doses totales de 0,2 à 0,5 ml/kg équivalant à 1 à 2,5 mg/kg.

La sécurité et l'efficacité de Marcaine avec et sans adrénaline chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Seules des données limitées sont disponibles.

La sécurité et l'efficacité de l'administration péridurale intermittente en bolus ou de la perfusion continue n'ont pas été établies. Seules des données limitées sont disponibles.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux anesthésiques locaux de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La bupivacaïne est contre-indiquée pour l'anesthésie régionale par voie intraveineuse (Bloc de Bier), vu le risque de toxicité systémique en cas de lâchage du garrot.
- Les anesthésiques locaux sont contre-indiqués pour l'anesthésie épidurale chez les patients ayant une hypotension prononcée telle que choc cardiogénique et hypovolémique.

- Le bloc paracervical peut affecter le fœtus à un plus haut degré que n'importe quel autre bloc obstétrical. Suite à la toxicité systémique de la bupivacaïne, des soins spéciaux seront pris lors de l'usage de la bupivacaïne.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas d'arrêt cardiaque ou de décès ont été rapportés lors de l'utilisation de la bupivacaïne en anesthésie épidurale ou lors de bloc nerveux périphérique. Dans certains cas, la réanimation a été difficile ou impossible malgré une préparation apparemment adéquate et un traitement approprié. La plupart de ces cas étaient liés à la bupivacaïne 7,5 mg/ml (voir rubrique 4.3).

Comme tous les anesthésiques locaux, la bupivacaïne peut occasionner des effets toxiques aigus au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire lorsqu'elle est administrée durant une anesthésie locale au cours de laquelle des taux plasmatiques élevés sont atteints. Cette situation survient principalement après une administration intravasculaire accidentelle ou en cas d'injection dans des zones fortement vascularisées. Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire soudain et de décès ont été rapportés à des concentrations systémiques élevées de bupivacaïne.

Les anesthésies régionales seront toujours effectuées dans un site bien équipé et avec le personnel adéquat : l'équipement et les médicaments nécessaires pour la surveillance du patient et la réanimation en urgence seront immédiatement disponibles. En cas de bloc majeur, ou lors de l'utilisation de hautes doses on installera d'abord une canule intraveineuse avant d'injecter l'anesthésique local. Les cliniciens doivent recevoir une formation adéquate et appropriée relative aux interventions à effectuer et doivent être habitués à diagnostiquer et à traiter les effets indésirables, la toxicité systémique et les autres complications pouvant survenir lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux (voir rubriques 4.8 et 4.9).

En cas de blocs nerveux périphériques importants, il peut s'avérer nécessaire d'administrer de grands volumes de l'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, près de vaisseaux sanguins importants. Dans ce cas, il y a un risque accru d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide. Des taux plasmatiques élevés peuvent en résulter.

Bien que l'anesthésie régionale soit fréquemment la technique anesthésique optimale, certains patients doivent être surveillés de près afin de réduire le risque d'effets indésirables dangereux :

- les patients âgés et les patients qui ont un mauvais état général;
- les patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire partiel ou complet, car l'anesthésique local peut déprimer la conduction myocardique;
- les patients souffrant d'une maladie hépatique avancée ou d'un dysfonctionnement rénal sévère;
- les patientes au dernier stade de la grossesse;
- les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. de l'amiodarone) seront suivis par un monitoring ECG car les effets cardiaques peuvent se renforcer mutuellement.

Certaines anesthésies locales peuvent être associées à des effets indésirables sérieux - indépendamment de l'anesthésique utilisé :

- Des blocs du système nerveux central peuvent provoquer de la dépression cardiovasculaire, spécialement chez les patients hypovolémiques. Une anesthésie épidurale sera dès lors pratiquée avec prudence en cas d'insuffisance cardiovasculaire.
- Des injections rétrobulbaires peuvent très occasionnellement atteindre l'espace crânien subarachnoïdien et provoquer une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions ...
- Des injections rétro- et péribulbaires d'anesthésiques locaux comportent un risque peu élevé de dysfonctionnement persistant du muscle oculaire attribuable au traumatisme et/ou aux effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La sévérité de telles réactions est fonction de l'intensité du traumatisme, de la concentration d'anesthésique local et de la durée de l'exposition du tissu à l'anesthésique local. Pour cette raison, comme pour tous les anesthésiques locaux, on

utilisera toujours la concentration la plus basse possible et la dose de l'anesthésique local la plus faible possible qui soient efficaces. La présence de vasoconstricteurs peut aggraver les réactions tissulaires; ils ne seront donc utilisés que s'ils sont formellement indiqués. Des injections dans la région de la tête et du cou peuvent être faites accidentellement dans une artère et provoquer ainsi des symptômes cérébraux, même à doses peu élevées.

- Un bloc paracervical peut parfois entraîner de la bradycardie ou de la tachycardie fœtales. Il faut donc surveiller étroitement le rythme cardiaque du fœtus.
- Des cas de chondrolyse ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant des anesthésiques locaux en perfusion intra-articulaire continue. La majorité des cas de chondrolyse rapportés concernaient l'articulation de l'épaule. Etant donné les nombreux facteurs favorisants et le manque d'uniformité de la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, aucun lien de causalité n'a été démontré. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication enregistrée de Marcaine.

Une anesthésie épidurale peut conduire à de l'hypotension et à de la bradycardie. Le risque de survenue de ces effets peut être réduit par l'injection d'un vasopresseur. L'hypotension doit être rapidement traitée par l'administration intraveineuse d'un sympathomimétique, à répéter si nécessaire.

Lorsque la bupivacaïne est administrée en injection intra-articulaire, la prudence est conseillée lorsqu'un récent traumatisme intra-articulaire majeur est suspecté ou de vastes surfaces brutes dans l'articulation ont été créées par intervention chirurgicale. Cela peut accélérer l'absorption et conduire à des concentrations plasmatiques plus élevées.

Ce médicament contient 62,94 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Marcaine chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été établies. Seules des données limitées sont disponibles.

L'utilisation de la bupivacaïne pour le bloc intra-articulaire chez les enfants âgés de 1 à 12 ans n'a pas été documentée.

L'utilisation de la bupivacaïne pour un bloc nerveux majeur chez les enfants âgés de 1 à 12 ans n'a pas été documentée.

Pour l'anesthésie péridurale, les enfants doivent recevoir des doses croissantes proportionnelles à leur âge et à leur poids, en particulier parce que l'anesthésie péridurale au niveau thoracique peut provoquer une hypotension grave et une insuffisance respiratoire.

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

Anti-arythmiques :

- La bupivacaïne sera utilisée avec précaution chez les patients traités par d'autres anesthésiques locaux ou par des médicaments dont la structure est similaire aux anesthésiques locaux de type amide – comme p.ex. la lidocaïne, la tocaïnide et la mexilétine - car les effets toxiques systémiques sont cumulatifs.
- On n'a pas effectué d'études spécifiques d'interaction avec la bupivacaïne et des anti-arythmiques de classe III (p.ex. l'amiodarone), mais la prudence est de rigueur avec cette association (voir rubrique 4.4).

Bêtabloquants : effet dépresseur ventriculaire et baisse du débit sanguin hépatique. Les doses élevées de bupivacaïne (dont la métabolisation est hépatique) doivent donc être évitées.

Digitaliques : risques de bradycardie et de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Cimétidine : est un inhibiteur du cytochrome CYP 3A4 et ralentit ainsi le métabolisme hépatique de la bupivacaïne (un substrat du CYP 3A4), ce qui risque d'entraîner une augmentation du taux sanguin de bupivacaïne et une toxicité accrue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique de la bupivacaïne pour le fœtus ou le nouveau-né.

Marcaine peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Les métabolites de la bupivacaïne sont excrétés dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de Marcaine, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Marcaine peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'existe concernant l'impact de l'utilisation de la bupivacaïne sur la capacité pour les hommes et les femmes de concevoir un enfant.

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

Outre l'effet anesthésique direct, les anesthésiques locaux peuvent influencer très légèrement les fonctions mentales et la coordination et ce, même en l'absence de toxicité évidente au niveau du système nerveux central. Ceci peut perturber temporairement les mouvements et la vigilance.

4.8 Effets indésirables

Général

La nature des effets indésirables de Marcaine est comparable à celle observée avec d'autres anesthésiques locaux à longue durée d'action.

Il est difficile de distinguer les effets indésirables de l'anesthésique des effets physiologiques du bloc nerveux lui-même (par exemple : diminution de la pression sanguine, bradycardie) ou des événements causés directement (p. ex. une lésion nerveuse) ou indirectement (p. ex. un abcès épidural) par la piqûre d'aiguille.

Une lésion neurologique est une conséquence rare mais bien reconnue d'une anesthésie régionale, et particulièrement d'une anesthésie épidurale et spinale.

Fréquence	Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Très fréquent (≥1/10)	Affections vasculaires Affections gastro-intestinales	Hypotension Nausées
Fréquent (≥1/100, <1/10)	Affections vasculaires Affections gastro-intestinales Affections du système nerveux Affections cardiaques Affections du rein et des voies urinaires	Hypertension Vomissements Paresthésie, vertiges Bradycardie Rétention urinaire
Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Affections du système nerveux	Signes et symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (convulsions, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, troubles de la vision, perte de conscience,

		tremblements, étourdissement, tinnitus, dysarthrie
Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Affections cardiaques Affections du système immunitaire Affections respiratoires thoraciques et médiastinales Affections du système nerveux Affections oculaires	Arrêt cardiaque, arythmies cardiaques Réactions allergiques, réaction/choc anaphylactique Dépression respiratoire Neuropathie, lésion du système nerveux périphérique arachnoïdite, parésie, paraplégie Diplopie

4.8.1 Toxicité aiguë systémique

Les réactions toxiques systémiques impliquent principalement le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire. Des réactions de ce type sont provoquées par des concentrations sanguines élevées en anesthésique local; celles-ci peuvent être le résultat d'une injection intravasculaire (accidentelle), d'un surdosage ou d'une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones fortement vascularisées (voir rubrique 4.4). Les réactions au niveau du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage, tant quantitativement que qualitativement, du médicament.

Toxicité du système nerveux central

La toxicité du système nerveux central constitue une réponse par paliers, caractérisée par des symptômes et des signes de sévérité croissante. Les premiers symptômes sont habituellement : des étourdissements, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, tinnitus, hyperacousie et troubles de la vision. De la dysarthrie, de convulsions musculaires ou de tremblements sont plus sévères et peuvent précéder l'apparition de convulsions généralisées. Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Une perte de conscience et des convulsions de grand mal peuvent suivre et durer de quelques secondes à quelques minutes. De l'hypoxie et de l'hypercapnie peuvent apparaître rapidement après les convulsions en raison d'une activité musculaire accrue accompagnée d'interférence avec la respiration et la perte des voies respiratoires. Dans les cas sévères, de l'apnée peut apparaître. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie augmentent et accroissent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La guérison est consécutive à la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central et ensuite à son métabolisme et son excrétion. La guérison peut être rapide à moins que de grosses quantités du médicament n'aient été injectées.

Toxicité du système cardiovasculaire

La toxicité du système cardiovasculaire peut être observée dans des cas sévères et est généralement précédée des signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous sédation lourde ou recevant une anesthésie générale, les symptômes prodromal du SNC peuvent être absents. L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent survenir comme résultat de fortes concentrations systémiques en anesthésiques locaux, mais dans de rares cas, l'arrêt cardiaque est apparu sans effet prodromal du SNC.

Population pédiatrique

Les effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes, cependant, chez les enfants, les signes précoces de toxicité aux anesthésiques locaux peuvent être difficile à détecter au cas où le bloc est donné lors de l'anesthésie générale.

4.8.2 Traitement de la toxicité aiguë

Dès l'apparition de signes de toxicité systémique aiguë, on arrêtera immédiatement l'injection d'anesthésique local. Les symptômes de toxicité au niveau du SNC (convulsions, dépression du SNC) doivent être immédiatement traités par des mesures de soutien appropriées des voies respiratoires et par l'administration d'anti-convulsivants.

En cas d'arrêt circulatoire, on commencera immédiatement une réanimation cardio-pulmonaire. Une oxygénation et une ventilation optimales, une circulation assistée et un traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

Si une dépression cardiovasculaire apparaît (hypotension, bradycardie), un traitement approprié par des liquides intraveineux, des vasopresseurs, des agents inotropes et/ou une émulsion lipidique doit être envisagé. Chez les enfants, il faut administrer une dose qui correspond à l'âge et au poids.

En cas d'arrêt cardiaque, un résultat positif peut exiger des efforts de réanimation prolongée.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97,
1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent causer immédiatement (dans les quelques secondes à quelques minutes) des réactions toxiques systémiques. Lors d'un surdosage, la toxicité systémique apparaît souvent plus tard (15-60 minutes après l'injection) dû à l'augmentation plus lente dans la concentration sanguine d'anesthésiques locaux (voir les rubriques 4.8.1 et 4.8.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local, code ATC: N01BB01.

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de bupivacaïne (Marcaine) est un anesthésique local de type amide à longue durée d'action, avec des effets anesthésiques et analgésiques. A fortes doses, il produit une anesthésie chirurgicale, tandis qu'à faibles doses, il produit un bloc sensoriel (analgésie) avec un bloc moteur moins prononcé.

Effets pharmacodynamiques

Le début et la durée de l'effet de l'anesthésique local de la bupivacaïne dépendent de la dose et du site d'administration. La présence d'adrénaline peut prolonger la durée d'action pour les infiltrations et les blocs nerveux périphériques mais a un effet moins marqué sur les blocs épiduraux.

La bupivacaïne, comme les autres anesthésiques locaux, bloque de façon réversible la propagation d'un stimulus le long des fibres nerveuses en inhibant l'influx d'ions sodiques à travers la membrane cellulaire des cellules nerveuses. Le canal sodique de la cellule nerveuse est considéré comme un récepteur pour les anesthésiques locaux.

Efficacité et sécurité cliniques

Les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet similaire sur les autres membranes excitables telles que celles du cerveau et du myocarde. Si des quantités excessives de produit atteignent la circulation systémique, les symptômes et les signes de toxicité peuvent apparaître, émanant des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

La toxicité du système nerveux central apparaît à des concentrations plasmatiques plus faibles et précède habituellement les effets cardiovasculaires (voir rubrique 4.8.1). Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur incluent une conduction faible, un inotropisme négatif et éventuellement un arrêt cardiaque.

Les effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent se produire après une administration péridurale dépendant de l'étendue du bloc sympathique concomitant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La bupivacaïne a un pKa de 8,2 et un coefficient de partition de 346 (25°C n-octanol/phosphate tamponné à pH 7,4). Les métabolites ont une activité pharmacologique moindre que celle de la bupivacaïne.

La concentration plasmatique de bupivacaïne dépend de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection. L'addition d'adrénaline à la bupivacaïne peut diminuer le pic de concentration plasmatique, tandis que le temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique est généralement peu affecté. Cet effet varie avec le type de bloc, la dose et la concentration. Chez les adultes, l'adrénaline réduit les concentrations plasmatiques maximales de maximum 50% en cas de bloc du plexus brachial et de 5 à 25% en cas de bloc épidural.

La bupivacaïne montre une absorption complète et biphasique à partir de l'espace épidural avec des demi-vies de l'ordre de, respectivement, 7 minutes et 6 heures. L'absorption lente est la vitesse limitante dans l'élimination de la bupivacaïne, ce qui explique pourquoi la demi-vie d'élimination apparente après administration épidurale est plus longue que celle après administration intraveineuse.

La bupivacaïne a une clairance plasmatique totale de 0,58 l/min, un volume de distribution à l'état d'équilibre de 73 litres, une demi-vie terminale de 2,7 heures et un taux d'extraction hépatique intermédiaire de 0,38 après administration en IV. Il est principalement lié à l'alpha-1-glycoprotéine acide avec une liaison plasmatique de 96%. La clairance en bupivacaïne est presque entièrement due au métabolisme du foie et plus sensible aux changements dans la fonction hépatique intrinsèque qu'à une perfusion hépatique.

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

Une augmentation de la concentration plasmatique totale a été observée durant une perfusion épidurale continue. Ceci est lié à une augmentation post-opératoire de l'alpha-1-glycoprotéine acide. La concentration non liée, pharmacologiquement active, est similaire avant et après l'opération. La bupivacaïne traverse facilement le placenta, et l'état d'équilibre est rapidement atteint en ce qui concerne la concentration de médicament non liée. Chez le fœtus, le taux de liaison aux protéines est moindre que chez la mère ; il en résulte des concentrations plasmatiques totales plus faibles chez le fœtus que chez la mère.

La bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et par N-déalkylation en pipécolylxylidine (PPX), dans les deux cas par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4. Environ 1% de bupivacaïne est excrétée dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures et approximativement 5% sous forme de PPX. Les concentrations plasmatiques de PPX et de 4-hydroxy-bupivacaïne sont faibles durant et après administration continue de bupivacaïne comparativement au médicament parent.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie après administration d'une dose unique ou de doses répétées de bupivacaïne, des fonctions de reproduction, de mutagénicité potentielle et de toxicité locale n'ont pas permis d'identifier de risques pour l'homme autres que ceux auxquels on peut s'attendre sur base des effets pharmacodynamiques de la bupivacaïne à doses élevées (par exemple : les symptômes neurologiques et la cardiotoxicité).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (E 524) et acide chlorhydrique (E 507) ad pH 4.0-6.5

Eau pour injectable

6.2 Incompatibilités

La solubilité de la bupivacaïne est limitée à un pH supérieur à 6,5: un précipité peut se produire en cas de mélange avec des solutions alcalines (par exemple du carbonate).

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°C-25°C). Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 5 flacons de 20 ml (bouchon en bromobutyl).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après ouverture d'un flacon, utiliser immédiatement son contenu. La solution non utilisée sera jetée.

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

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

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique: BE078251

Luxembourg: 2006119107 (5 flacons de 20 ml: 0286717)

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

Date de première autorisation : 16 novembre 1970

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2022.

Date d'approbation du texte : 09/2023