

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

Bupivacaine Injection BP

Bupivacaine hydrochloride 0.25% (2.5 mg/mL) and 0.5% (5 mg/mL)

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form/ Strength	Non-medical Ingredients
Parenteral	Sterile Solution / 2.5 mg/mL and 5 mg/mL bupivacaine hydrochloride	Sodium chloride, sodium hydroxide and hydrochloric acid, water for injection See Dosage Forms, Composition and Packaging section

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Adults (> 18 years of age):

BUPIVACAINE INJECTION BP (bupivacaine hydrochloride) is indicated for:

- Local infiltration
- Peripheral minor or major nerve blocks
- Epidural block for surgery
- Epidural block by continuous infusion or intermittent bolus for postoperative or labour pain relief

Standard procedures for local infiltration, minor and major nerve blocks, retrobulbar block or epidural block should be observed.

Geriatrics (> 65 years of age):

Elderly patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.

Pediatrics (< 2 years of age):

Until further experience is gained in children younger than two years, administration of any presentation of bupivacaine injection in this age group is not recommended.

CONTRAINDICATIONS

BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE BP (bupivacaine hydrochloride) is contraindicated:

- In patients with a hypersensitivity to bupivacaine, or to any ingredient in the formulation or component of the container (see **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**).
- In patients with hypersensitivity to any local anaesthetic agent of the amide type.
- For intravenous regional anaesthesia (Bier block) since unintentional leakage of bupivacaine over the tourniquet may cause systemic toxic reactions. Cardiac arrest and death have occurred (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).
- In obstetric paracervical block anaesthesia. Use of other local anaesthetics in this technique has resulted in foetal bradycardia and death.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

LOCAL ANAESTHETICS SHOULD ONLY BE USED BY CLINICIANS WHO ARE WELL VERSED IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DOSE-RELATED TOXICITY AND OTHER ACUTE EMERGENCIES WHICH MAY ARISE FROM THE USE OF LOCAL ANAESTHETICS. AFTER CUTTING SYSTEMIC TOXICITY THE IMMEDIATE AVAILABILITY OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATIVE EQUIPMENT, RESUSCITATIVE DRUGS, INCLUDING OXYGEN, AND THE PERSONNEL RESOURCES NEEDED FOR PROPER MANAGEMENT OF TOXIC REACTIONS AND RELATED EMERGENCIES (SEE ADVERSE REACTIONS AND OVERDOSAGE), DELAY IN PROPER MANAGEMENT OF DOSE-RELATED TOXICITY, UNDEVENTURATION FROM ANY CAUSE AND/OR ALTERED SENSITIVITY MAY LEAD TO THE DEVELOPMENT OF ACIDOSIS, CARDIAC ARREST AND, POSSIBLY, DEATH.

AN INTRAVENOUS CANNULA MUST BE INSERTED BEFORE THE LOCAL ANAESTHETIC IS INJECTED. FOR NERVE BLOCKS WHICH RESULT IN HYPOTENSION, BRADYCARDIA, OR WHERE CUTTING SYSTEMIC TOXICITY MAY DEVELOP FOLLOWING INADVERTENT INTRAVASCULAR INJECTION, THE LOWEST DOSE OF LOCAL ANAESTHETIC THAT RESULTS IN EFFECTIVE ANAESTHESIA OR ANALGESIA SHOULD BE USED TO AVOID HIGH PLASMA LEVELS AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS. INJECTIONS SHOULD BE MADE SLOWLY OR IN INCREMENTAL DOSES, WITH FREQUENT ASPIRATIONS BEFORE AND DURING THE INJECTION TO AVOID INTRAVASCULAR INJECTION.

Reports of Irreversible Chondrolysis with Intra-articular Infusions of Local Anaesthetics Following Surgery: Intra-articular infusions of local anaesthetics following arthroscopic and other surgical procedures is an unapproved use, and there have been postmarketing reports of irreversible chondrolysis in patients receiving such infusions. The majority of reported cases of irreversible chondrolysis have involved the shoulder joint; cases of gleno-humeral irreversible chondrolysis have been described in pediatric and adult patients following intra-articular infusions of local anaesthetics with and without epinephrine for periods of 48 to 72 hours. The time of onset of symptoms, such as joint pain, stiffness and loss of motion can be variable, but may begin as early as the 2nd month after surgery. Currently, there is no effective treatment for irreversible chondrolysis; patients who experience irreversible chondrolysis have required additional diagnostic and therapeutic procedures and some required arthroplasty or shoulder replacement. **BUPIVACAINE INJECTION BP (bupivacaine hydrochloride) should not be used for post-operative intra-articular infusion** (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Repeat Dosing: Injection of repeated doses of local anaesthetics may cause significant increases in plasma levels with each repeated dose due to slow accumulation of the drug, or its metabolites, or to slow metabolic degradation. Tolerance to elevated blood levels varies with the physical condition of the patient.

Major Peripheral Nerve Blocks: Major peripheral nerve blocks may imply the administration of a large volume of local anaesthetic areas of high vascularity, often close to large vessels where there is an increased risk of intravascular injection and/or rapid systemic absorption which can lead to high plasma concentrations.

Use of Parenteral Solutions Containing Epinephrine: Bupivacaine hydrochloride with epinephrine should not be used in areas of the body supplied by end arteries, such as digits, nose, ears or penis, or otherwise having compromised blood supply.

Inflammation and Sepsis: Local anaesthetic procedures should be carried out sufficiently away from an inflamed region. Injections should not be performed through inflamed tissue or when there is sepsis at or near the injection site.

Cardiovascular

There have been reports of cardiac arrest or death during use of bupivacaine for epidural anaesthesia or peripheral nerve blockade. In some instances, resuscitation has been difficult or impossible despite apparently adequate preparation and management.

Ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation, sudden cardiovascular collapse and death have been reported when bupivacaine was utilized for local anaesthetic procedures that may have resulted in high systemic concentrations of bupivacaine.

Epidural anaesthesia or analgesia may lead to hypotension and bradycardia. The risk of such effects can be reduced either by preloading the circulation with crystalloidal or colloidal solutions or by injecting a vasopressor. Hypotension should be treated promptly with a sympathomimetic intravenously and repeated as necessary. Children should be given appropriate treatment in doses commensurate with their age and weight.

Bupivacaine with epinephrine should be used with caution in patients who may have severe or untreated hypertension, ischemic heart disease, cerebral vascular insufficiency, heart block, peripheral vascular disorder and any other pathological condition that might be aggravated by the effects of epinephrine. Local anaesthetics should be used with caution in patients with impaired cardiovascular function because they may be less able to compensate for functional changes associated with the prolongation of A-V conduction produced by amide-type local anaesthetics.

Patients with partial or complete heart block require special attention since local anaesthetics may depress myocardial conduction. To reduce the risk of potentially serious adverse reactions, attempts should be made to optimize the patient's condition before major blocks are performed. Dosage should be adjusted accordingly. Central nerve blocks may cause cardiovascular depression, especially in the presence of hypovolemia. Epidural anaesthesia should be used with caution in patients with impaired cardiovascular function.

Endocrine

Bupivacaine with epinephrine should be used with caution in patients whose medical history and physical evaluation suggest the existence of poorly controlled hyperthyroidism or advanced diabetes.

Epidural Anaesthesia

It is recommended that a test dose be administered initially and the effects monitored before the full dose is given (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). When clinical conditions permit, the test dose should contain epinephrine (15 to 25 µg) as this amount of epinephrine, if injected into a blood vessel, is likely to produce a transient response within 45 seconds consisting of an increase in heart rate and systolic blood pressure. Patients on beta-blockers may not manifest changes in heart rate, but blood pressure monitoring can detect an eviscent rise in systolic blood pressure.

During epidural administration, bupivacaine should be administered in incremental doses of 3 to 5 mL with sufficient time between doses to detect toxic manifestations of unintentional intravascular or intrathecal injection. Frequent aspirations for blood or cerebrospinal fluid (where applicable, i.e., when using a "continuous" intermittent catheter technique), should be performed before and during each supplemental injection because plastic tubing in the epidural space can migrate into a blood vessel or through the dura. A negative aspiration, however, does not ensure against an intravascular or intrathecal injection.

Injection in Head and Neck Area

Inadvertent intravascular or subarachnoid injection of small doses of local anaesthetics injected into the head and neck area, including retrobulbar, dental and stellate ganglion blocks, may produce adverse reactions similar to systemic toxicity seen with unintentional intravascular injections of larger doses. The injection procedures require the utmost care. Confusion, convulsions, respiratory depression and/or respiratory arrest, and cardiovascular stimulation or depression leading to cardiac arrest, have been reported. These reactions may be due to intra-arterial injection of the local anaesthetic with retrograde flow into the cerebral circulation. Patients receiving these blocks should remain under constant observation and monitoring for their cardiac and pulmonary functions. Resuscitative equipment and personnel for treating adverse reactions should be immediately available. Dosage recommendations should not be exceeded (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Ophthalmic Surgery

Retrobulbar injections may very occasionally reach the cranial subarachnoid space causing temporary blindness, cardiovascular collapse, apnoea, convulsions, etc. These reactions, which may be due to intra-arterial injection or direct injection into the central nervous system via the sheaths of the optic nerve, must be diagnosed and treated promptly.

Clinicians who perform retrobulbar blocks should be aware that there have been reports of respiratory arrest following local anaesthetic injection. Prior to retrobulbar block, as with all other regional procedures, the immediate availability of equipment, drugs, and personnel to manage respiratory arrest or depression, convulsions, and cardiac stimulation or depression should be assured (see also **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Injection in Head and Neck Area**). Retrobulbar injections of local anaesthetics carry a low risk of persistent ocular muscle dysfunction. The primary causes include trauma and/or local toxic effects on muscles and/or nerves. The severity of such tissue reactions is related to the degree of trauma, the concentration of the local anaesthetic and the duration of contact of the tissue to the local anaesthetic. For this reason, as with all local anaesthetics, the lowest effective concentration and dose of local anaesthetic should be used. Vasoconstrictors, and other additives may aggravate tissue reactions and should be used only when indicated.

Hepatic

Because amide-type local anaesthetics such as bupivacaine are metabolized by the liver, these drugs, especially repeat doses, should be used cautiously in patients with hepatic disease. Patients with severe hepatic disease, because of their inability to metabolize local anaesthetics normally, are at a greater risk of developing toxic plasma concentrations.

Neurologic

Psychomotor effects: Local anaesthetics may have a dose-dependent effect on mental function and coordination, causing temporary impairment of locomotion and alertness, even in the absence of overt CNS toxicity.

Pari-Epidural Considerations

It is essential that aspiration for blood or cerebrospinal fluid (where applicable) be done prior to injecting any local anaesthetic, for both the original dose and all subsequent doses, to avoid intravascular or subarachnoid injection. However, a negative aspiration does not ensure against an intravascular or subarachnoid injection.

The safety and effectiveness of local anaesthetics depend on proper dosage, correct technique, adequate precautions and readiness for emergencies. Regional or local anaesthetic procedures should always be performed in a properly equipped and staffed area. Resuscitative equipment and resuscitative drugs, including oxygen, should be available for immediate use (see **WARNINGS AND ADVERSE REACTIONS AND OVERDOSAGE**). During major regional nerve blocks, the patients should be in an optimal condition and have i.v. fluids running via an indwelling catheter to assure a functioning intravenous pathway. The clinician responsible should have adequate and appropriate training in the procedure to be performed, should take the necessary precautions to avoid intravascular injection (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**), and should be familiar with the diagnosis and treatment of side effects, systemic toxicity and other complications (see **ADVERSE REACTIONS AND OVERDOSAGE**).

Careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory vital signs (adequacy of ventilation) and the patient's state of consciousness should be performed after each local anaesthetic injection. It should be kept in mind at such times that restlessness, anxiety, incoherent speech, lightheadedness, numbness and tingling of the mouth and lips, metallic taste, tinnitus, dizziness, blurred vision, tremors, twitching, depression, or drowsiness may be early warning signs of central nervous system toxicity.

Renal

Local anaesthetics should be used with caution in patients in poor general condition due to severe renal dysfunction although regional anaesthesia is frequently indicated in these patients.

Special Populations

Dehydrated and acutely ill patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.

Pregnant Women: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women of the effect of bupivacaine on the developing foetus.

Bupivacaine has been used in a large number of pregnant women and women of childbearing age for surgical, gynaecological, or obstetric procedures. The incidence and degree of toxicity appears upon the procedure performed, in the type and amount of drug used, and the technique of drug administration. Adverse reactions in the parturient, foetus and neonate involve alterations of the central nervous system, peripheral and vasovagal tone and cardiac function.

Maternal hypotension has resulted from regional anaesthesia (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular**). Local anaesthetics produce vaso-dilation by blocking sympathetic nerves. It is extremely important to avoid aortocaval compression by the gravid uterus during administration of regional block to patients. Elevating the patient's legs and positioning her on her left side will help prevent decreases in

blood pressure. The foetal heart rate also should be monitored continuously, and electronic foetal monitoring is highly advisable. Epidural anaesthesia may alter the forces of parturition through changes in uterine contractility or maternal expulsive efforts. Epidural anaesthesia has been reported to prolong the second stage of labour by removing the parturient's urge to bear down or by interfering with motor function. The use of bupivacaine hydrochloride 0.25% has been shown to interfere less than the 0.5% solution. Obstetrical anaesthesia may increase the need for forceps assistance.

The addition of epinephrine may potentially decrease uterine blood flow and contractility, especially after inadvertent injection into maternal blood vessels.

Nursing Women: Bupivacaine is excreted in the breast milk, but in such small quantities that there is generally no risk of affecting the infant at therapeutic doses. It is not known whether epinephrine enters breast milk or not, but it is unlikely to affect the breast-fed infant.

Pediatrics: Until further experience is gained in children younger than two years, administration of any presentation of bupivacaine injection in this age group is not recommended.

Geriatrics: Elderly patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.

ADVERSE REACTIONS

Reactions to bupivacaine are characteristic of those associated with other local-acting anaesthetics of the amide type.

Adverse reactions to local anaesthetics are very rare in the absence of overdose or inadvertent intravascular injection. The effects of systemic overdose and unintentional intravascular injections can be serious, but should be distinguished from the physiological effects of the nerve block itself (e.g. a decrease in blood pressure and bradycardia during epidural anaesthesia). Neurological damage, caused directly (e.g. nerve trauma) or indirectly (e.g. epidural abscess) by the needle puncture, is a rare but well recognised consequence of regional, and particularly epidural anaesthesia.

The most commonly encountered acute adverse experiences that demand immediate management are related to the central nervous system and the cardiovascular system. These adverse experiences are generally dose-related and due to high plasma levels which may result from overdose (see **OVERDOSAGE**), rapid absorption from the injection site, diminished tolerance or from inadvertent intravascular injection. In addition to systemic dose-related toxicity, unintentional subarachnoid injection of drug during the intended performance of caudal or lumbar epidural block or nerve blocks near the vertebral column (especially in the head and neck region) may result in underventilation or apnoea ("Total or High Spinal"). Also, hypotension due to loss of sympathetic tone and respiratory paralysis or underventilation due to cephalad extension of the motor level of anaesthesia may occur. This may lead to secondary cardiac arrest if untreated.

Central Nervous System: These are characterized by excitation and/or depression, restlessness, anxiety, dizziness, linitus, blurred vision or tremors may occur, possibly progressing to convulsions. However, excitement may be transient or absent, with depression being the first manifestation of an adverse reaction. This may quickly be followed by drowsiness merging into unconsciousness and respiratory arrest. Other central nervous system effects may be nausea, vomiting, chills, paraesthesia, numbness of the tongue, hyperacusis, lightheadedness, dysarthria and constriction of the pupils.

Cardiovascular System: High doses or unintentional intravascular injection may lead to high plasma levels and related depression of the myocardium, decreased cardiac output, heart block, hypotension, bradycardia, hypertension, ventricular arrhythmias, including atrial and tachycardia and ventricular fibrillation, and cardiac arrest. Reactions due to systemic absorption may be either slow or rapid in onset. Cardiovascular collapse and cardiac arrest can occur rapidly (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular and OVERDOSAGE** sections).

Allergic: Allergic type reactions are rare (<0.1%) and may occur as a result of sensitivity to local anaesthetics of the amide type. These reactions are characterized by signs such as urticaria, pruritus, erythema, angioneurotic oedema (including laryngeal oedema), tachycardia, sneezing, nausea, vomiting, dizziness, syncope, excessive sweating, elevated temperature, and in the most severe instances, anaphylactic shock.

Neurologic: The incidence of adverse neurologic reactions may be related to the total dose of local anaesthetic administered but is also dependent upon the particular drug used, the route of administration and the physical condition of the patient. Nerve trauma, neuropathy, spinal retention, diplopia and spinal cord dysfunction (e.g., anterior spinal artery syndrome, arachnoiditis, cauda equina syndrome, in rare cases paresis and paraplegia), have been associated with regional anaesthesia. Neurological effects may be related to local anaesthetic techniques, with or without a contribution from the drug.

High or Total Spinal Blockade: In the practice of caudal or lumbar epidural block, occasional unintentional penetration into the subarachnoid space by the catheter may occur, resulting in High or Total Spinal Blockade. Subsequent adverse effects may depend partially on the amount of drug administered subdually. Extensive loss of motor and sensory functions, loss of consciousness, and cardiovascular and respiratory depression may happen. The cardiovascular depression is caused by extensive sympathetic blockade which may result in profound hypotension and bradycardia, or even cardiac arrest. Respiratory depression is caused by blockade of the innervation of the respiratory muscles, including the diaphragm.

DRUG INTERACTIONS

Drug-Drug Interactions
See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** concerning solutions containing a vasoconstrictor.

Bupivacaine should be used cautiously in persons with known drug allergies or sensitivities.

Local anaesthetics and agents structurally related to amide-type local anaesthetics

Bupivacaine should be used with caution in patients receiving other amide-type local anaesthetics such as lidocaine, ropivacaine, mepivacaine and prilocaine since the toxic effects are additive.

Antiarrhythmic Drugs

Bupivacaine should also be used with caution with structurally related agents such as the antiarrhythmics, procainamide, disopyramide, tocainide, mexiletine and flecainide.

Class III Antiarrhythmic Drugs

Specific interaction studies with bupivacaine and class III anti-arrhythmic drugs (e.g. amiodarone) have not been performed, but caution is advised. Patients being treated with class III anti-arrhythmic drugs should be under close surveillance and ECG monitoring since cardiac effects may be additive.

Ergot-Containing Drugs

Bupivacaine with epinephrine or other vasopressors or vasoconstrictors should not be used concomitantly with ergot-type oxytocic drugs, because a severe persistent hypertension may occur and cerebrovascular and cardiac accidents are possible.

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors

Bupivacaine with epinephrine or other vasopressors or vasoconstrictors should be used with extreme caution in patients receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitors because severe prolonged hypertension may result. In situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential.

Antidepressants (tricyclic, imipramine)

Bupivacaine with epinephrine or other vasopressors or vasoconstrictors should be used with extreme caution in patients receiving antidepressants of the tricyclic or imipramine types because severe prolonged hypertension may result. In situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential.

Neuroleptics (phenothiazines)

Neuroleptics such as phenothiazines may oppose the vasoconstrictor effects of epinephrine resulting in hypotensive responses and tachycardia.

Sedatives

If sedatives are used to reduce patient apprehension, they should be used in reduced doses, since local anaesthetic agents, like sedatives, are central nervous system depressants which in combination may have an additive effect.

General Anaesthetics – Inhalation agents (halothane, enflurane)

Solutions containing epinephrine should be used with caution in patients undergoing general anaesthesia with inhalation agents such as halothane and enflurane, due to the risk of serious dose-related cardiac arrhythmias. In deciding whether to use these products concurrently in the same patient, the combined action of both agents upon the myocardium, the concentration and volume of vasoconstrictor used, and the time since injection, when applicable, should be taken into account.

Prior use of chloroprocaine, or any other local anaesthetic, may interfere with subsequent use of bupivacaine. Because of this, and because safety of intercurrent use with bupivacaine and other local anaesthetics has not been established, such use is not recommended.

H₂-antagonists

The H₂-antagonists cimetidine and ranitidine have been shown to reduce the clearance of bupivacaine; ranitidine to a lesser degree than cimetidine. Concomitant administration may increase likelihood of toxicity of bupivacaine.

Drug-Food Interactions

Interactions of bupivacaine with food have not been established.

Drug-Herb Interactions

Interactions of bupivacaine with herbal products have not been established.

Drug-Laboratory Interactions

Interactions of bupivacaine with laboratory tests have not been established.

Drug-Lifestyle Interactions

Driving and Operating Machinery: Besides the direct anaesthetic effect, local anaesthetics may have a very mild effect on mental function and co-ordination even in the absence of overt CNS toxicity and may temporarily impair locomotion and alertness. Patients should be cautioned about driving a vehicle or operating potentially hazardous machinery on the day they receive local anaesthetic treatment.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Note: SteriMax Inc is currently not marketing bupivacaine hydrochloride with epinephrine solutions.

Dosing Considerations

The dosage varies and depends upon the area to be anesthetized, the number of neuronal segments to be blocked, the depth of anaesthesia and degree of muscle relaxation required, individual tolerance, tissue vascularity, and the technique of anaesthesia. The lowest concentration of anaesthetic and the lowest dosage needed to provide effective anaesthesia should be administered. The rapid injection of a large volume of local anaesthetic solution should be avoided and fractional doses should be used when feasible. In general, complete block of all nerve fibres in large nerves requires the higher concentrations of drug. In smaller nerves, or when a less intense block is required (e.g., in the relief of labour pain), the lower concentrations are indicated. The volume of drug used will affect the extent of spread of anaesthesia.

The use of bupivacaine with epinephrine will prolong the anaesthetic action.

There have been adverse event reports of irreversible chondrolysis in patients receiving intra-articular infusions of local anaesthetics following arthroscopic and other surgical procedures. **BUPIVACAINE INJECTION BP** is not approved for this use (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, General**).

Special Populations

Local anaesthetics should be used with caution in patients in poor general condition due to aging or other compromising factors such as advanced liver disease or severe renal dysfunction although regional anaesthesia is frequently indicated in these patients. Dehydrated, elderly patients and acutely ill patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Adults: The dosages in Table 1 are recommended as a guide for use in the average adult for the more commonly used techniques. The clinician's experience and knowledge of the patient's physical condition are of importance in calculating the required dose. When prolonged blocks are used, the risks of requiring a toxic plasma concentration or inducing a local neural injury must be considered. The maximum dosage limit must be determined by evaluating the size and physical condition of the patient and considering the usual rate of systemic absorption from the specific injection site. Experience to date indicates that 400 mg administered over 24 hours is well tolerated in average adults. Until further experience is gained, this dose should not be exceeded in 24 hours.

In order to avoid intravascular injection, aspiration should be repeated prior to and during administration of the main dose, which should be injected slowly or in incremental doses, at a rate of 25-50 mg/min, while closely observing the patient's vital functions and maintaining verbal contact. An inadvertent intravascular injection may be recognized by a temporary increase in heart rate and an accidental intrathecal injection by signs of a spinal block. If toxic symptoms occur, the injection should be stopped immediately.

Table 1: Dosage recommendations in adults for Bupivacaine hydrochloride with or without epinephrine isotonic solutions.

TYPE OF BLOCK	CONC. (%)	EACH DOSE (mg)	mg	DURATION (min) (h)	INDICATION	
Local infiltration	0.25	up to 60 ^b	up to 150 ^b	1-3	Surgical operations and postoperative analgesia.	
	0.5	up to 30 ^b	up to 75 ^b	1-3		
Epidural	0.5 ^c	3-5	15-25		Test dose.	
Lumbar epidural ^a	0.25	6-15	15-37.5	2-5	Labour and postoperative pain relief.	
	0.5	15-30	75-150	15-30		
Thoracic epidural ^a	0.25	5-15	12.5-37.5	10-15	Surgical operations.	
	0.5	5-10	25-50	10-15		
Caudal epidural ^a	0.25	20-30	50-75	1-2	Pain relief and diagnostic use.	
	0.5	20-30	100-150	2-3		
Inter- costal (nerve)	0.5	2-3	10-15	3-5	Pain relief for surgery, cardiac disease and trauma.	
Brachial Plexus	0.5	30	150	15-30		4-8
Sciatic	0.5	10-20	50-100	15-30	4-8	Surgical operations.
Digital ^d	0.25	1-5	2.5-12.5	2-5	3-4	Surgical operations.
Peripheral nerves	0.25	up to 40 ^b	up to 100 ^b	1-2	Therapeutic (pain relief).	
	0.5	up to 30 ^b	up to 75 ^b	5-10		Surgical operations.
Sympathetic Stellate block	0.25	5-15	12.5-37.5	10-20	3-6	Ischemic conditions or sympathetically maintained pains (e.g., visceral pain conditions such as pancreatitis or cancer, pain of herpes zoster).
Lumbar Para Lumbal block	0.25	10-20	25-50	10-20	3-6	
Coeliac block	0.25	20-40	50-100	10-20	3-6	

^a For epidural blocks, 0.5 mg/kg test dose.
^b No more than 400 mg in 24 hours.
^c With epinephrine 1:200,000 (5 µg/mL).
^d Without epinephrine.
^e See **WARNINGS AND PRECAUTIONS**

****Note:** SteriMax Inc is currently not marketing bupivacaine hydrochloride with epinephrine solutions.

Children: Until further experience is gained, bupivacaine is not recommended for children younger than two years of age. For bolus administration or intermittent injections, unless stated otherwise (see Table 2), a dose of up to 2 mg/kg of bupivacaine hydrochloride with or without epinephrine is recommended. The dose administered will depend on the age and body weight of the patient, the site of surgery, and the condition of the patient. The addition of epinephrine will prolong the duration of the block by 50-100%.

Table 2: Dosage recommendations in children (over two years of age) for bupivacaine hydrochloride with or without epinephrine isotonic solutions.

TYPE OF BLOCK	CONC. (%)	EACH DOSE	
		mL/kg	mg/kg
Local infiltration	0.25	up to 0.8	up to 2
	0.5	up to 0.4	up to 2
Caudal epidural ^a	0.25	0.5	1.25 ^d
		0.6-1.0	1.5-2.5 ^d
Lumbar epidural	0.25	0.5-1.0	1.25-2.5
	0.5	0.3-0.5	1.5-2.5
Dorsal (penile)	0.25 ^a	0.1-0.2	0.25-0.5
	0.5 ^b	0.1-0.2	0.5-1.0
Intercostal	0.25 ^{b**}	0.8-1.2	2-3
	0.5 ^{**}	0.4-0.6	2-3

^a Without epinephrine.
^b With epinephrine 1:200,000 (5 µg/mL).
^c Consider both age and weight for calculation of dosages.
^d Onset: 20-30 minutes, Duration

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Bupivacaine injectable BP

Chlorhydrate de bupivacaine à 0,25% (2,5 mg/mL) et à 0,5% (5 mg/mL)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmacologique / teneur	Ingédients non médicamenteux
Parentérale	Solution stérile / chlorhydrate de bupivacaine à 2,5 et à 5 mg/mL	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique et eau pour injection Voir la rubrique FORMES PHARMACÉUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans)
L'utilisation de BUPIVACAINE INJECTABLE BP (chlorhydrate de bupivacaine) est indiquée en vue des interventions suivantes :

- bloc local
- bloc des nerfs majeurs ou nerfs périphériques
- bloc péridural en vue d'une chirurgie
- bloc péridural par perfusion continue ou bolus intermittent pour le soulagement des douleurs postopératoires ou des douleurs de l'accouchement (travail)

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

Personnes âgées de 65 ans

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

Enfants (< 2 ans)

Jusqu'à ce que l'on ait plus d'expérience avec les enfants de moins de 2 ans, l'administration de bupivacaine injectable n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de BUPIVACAINE INJECTABLE BP (chlorhydrate de bupivacaine) est contre-indiquée dans les cas suivants :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la bupivacaine ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant (voir FORMES PHARMACÉUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT),
- chez les patients ayant une hypersensibilité à tout autre anesthésique local de type amide;
- dans l'anesthésie régionale par voie intraveineuse (blocc de Bier) puisqu'une fuite accidentelle de bupivacaine en amont du garrot pourrait causer des réactions toxiques générales. Il y a eu des cas d'arrêt cardiaque et des décès (voir PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION);
- dans le bloc paracervical obstétrique, l'emploi de cette technique avec d'autres anesthésiques locaux ayant produit une bradycardie et la mort chez certains fœtus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
LES ANESTHÉSIOLOGIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET D'AUTRES URGENCES AIGÜES QUI POURRAIENT RÉSULTER DU BLOC EFFECTUE. IL FAUT S'ASSURER D'AVOIR À SA DISPOSITION IMMÉDIATE UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION CARDIO-RESPIRATOIRE, DES MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION DONT DE L'OXYGÈNE, ET LE PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR TRAITER CES RÉACTIONS TOXIQUES ET TOUTE URGENCE CONNEXE (voir EFFETS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE). TOUT RETARD DANS LE TRAITEMENT APPROPRIÉ D'UNE MANIFESTATION TOXIQUE RELIÉE À LA DOSE, UNE VENTILATION INADEQUATE, QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE, ET/OU UNE ALÉRIATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT SE SOLDER PAR L'ACCIDÈTE, L'ARRÊT CARDIAQUE ET POSSIBLEMENT, LA MORT.

L'INSERTION D'UNE CANULE INTRAVEINEUSE EST NECESSAIRE AVANT D'INJECTER L'ANESTHÉSIOLOGIQUE LOCAL POUR UN BLOC NERVEUX LOCAUX ET ENTRAÎNER DE L'HYPOTENSION OU DE L'HYPERTENSION, OU IL PEUT Y AVOIR TOXICITÉ GÉNÉRALE AIGÜE À LA SUITE D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE ACCIDENTELLE.

ON DOIT UTILISER LA DOSE LA PLUS FAIBLE D'ANESTHÉSIOLOGIQUE LOCAL POUVANT PROCURER UNE ANESTHÉSIE EFFICACE AFIN D'ÉVITER DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ÉLEVÉES ET DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES. ON DOIT PROCÉDER LENTEMENT ET PAR PALLES, AVEC ASPIRATIONS FRÉQUENTES AVANT ET PENDANT L'INJECTION, AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Cas rapportés de chondrolyse irréversible lors de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques après une chirurgie : Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une chirurgie arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales constitue un usage non approuvé. D'ailleurs, des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de chondrolyse irréversible chez les patients recevant de telles perfusions. La plupart des cas rapportés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse irréversible au niveau de l'articulation ginglymo-humérale ont été observés en association avec la perfusion, à la suite de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux avec et sans épinéphrine, administrés sur une période de 48 à 72 heures. L'apparition de symptômes tels que douleur articulaire, raideur articulaire et perte de mobilité articulaire peut varier, mais de tels symptômes pourraient survenir dès le 2^e mois après la chirurgie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour la chondrolyse irréversible. Les patients présentant une chondrolyse irréversible ont dû subir des interventions diagnostiques et thérapeutiques additionnelles, dont certaines une arthroscopie ou un remplacement de l'épaule.

On ne doit pas utiliser BUPIVACAINE INJECTABLE BP (chlorhydrate de bupivacaine) pour la perfusion intra-articulaire postopératoire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Doses répétées : L'injection de doses répétées d'anesthésiques locaux peut entraîner des hausses importantes des concentrations plasmatiques; à chaque dose répétée, en raison de la lente accumulation du médicament ou de ses métabolites, ou en raison d'une dégradation métabolique lente. La tolérance à ces concentrations plasmatiques élevées varie selon l'état physique du patient.

Blocs des nerfs majeurs périphériques : Les blocs des nerfs majeurs périphériques peuvent nécessiter l'administration d'un grand volume d'anesthésique local dans des régions très vasculaires, souvent à proximité de gros vaisseaux où il y a un risque accru d'injection intravasculaire et/ou d'absorption générale pouvant mener à de fortes concentrations plasmatiques.

Emploi de solutions parentérales contenant de l'épinéphrine : Le chlorhydrate de bupivacaine avec épinéphrine ne doit pas être employé dans des zones irriguées par des artères terminales, comme les orteils et orteils, le nez, les oreilles ou le pénis, ou dans toute autre zone où l'irrigation sanguine est restreinte.

Inflammation et sepsis : Les techniques d'anesthésie locale doivent être pratiquées à distance suffisante d'une région enflammée. Les injections ne doivent pas être effectuées dans le tissu enflammé ni en présence de sepsis au point d'injection ou à proximité.

Troubles cardiovasculaires
On a rapporté des cas d'arrêt cardiaque et des décès durant l'utilisation de bupivacaine pour l'anesthésie péridurale ou le bloc des nerfs périphériques. Dans certains cas, la réanimation s'est avérée difficile ou impossible malgré une préparation et une prise en charge apparemment adéquates.

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été rapportés lorsque la bupivacaine a été utilisée pour des techniques d'anesthésie locale pouvant avoir donné lieu à de fortes concentrations de bupivacaine dans la circulation générale.

Une anesthésie ou une analgésie péridurale peut mener à l'hypotension et à la bradycardie. On peut réduire ce risque en augmentant à préalable le volume circulatoire au moyen d'une solution cristalloïde ou colloïdale ou en injectant un vasopresseur. Il faut traiter l'hypotension rapidement avec un agent sympathomimétique par voie intraveineuse en répondant au besoin chez les enfants, on doit recourir à un traitement approprié en fonction de l'âge et du poids.

Il faut faire preuve de prudence quand on administre des solutions de bupivacaine avec épinéphrine à des patients qui pourraient avoir des antécédents d'hypertension grave ou non traitée, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance vasculaire cérébrale, d'un bloc cardiaque, de troubles vasculaires périphériques ou de toute autre affection pouvant être aggravée par les effets de l'épinéphrine.

Les anesthésiques locaux doivent aussi être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une dysfonction cardiaque vasculaire, car ces patients sont moins aptes à compenser les modifications fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction aortulo-ventriculaire produite par ces anesthésiques locaux de type amide.

Les patients présentant un bloc cardiaque partiel ou complet doivent faire l'objet d'une attention particulière étant donné que les anesthésiques locaux peuvent entraîner une dépression de la conduction myocardique. Pour réduire le risque d'effets indésirables potentiellement graves, il faut tenter d'optimiser l'état du patient avant de pratiquer un bloc majeur. La posologie doit être ajustée en conséquence.

Les blocs des nerfs centraux peuvent causer une dépression cardiovasculaire, en particulier en présence d'une hypovolémie. L'anesthésie péridurale doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée.

Troubles endocriniens
Les solutions de bupivacaine avec épinéphrine doivent être utilisées avec prudence auprès des patients dont les antécédents métaboliques et l'examen physique semblent indiquer la présence d'hyperthyroïdie inadéquatement maîtrisée ou de diabète avancé.

Anesthésie péridurale

On recommande d'administrer d'abord une dose-test et de surveiller les effets avant que la dose continue ne soit administrée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lorsque les conditions cliniques le permettent, la dose-test devrait contenir de l'épinéphrine (de 15 à 25 µg), étant donné que cette quantité d'épinéphrine, si elle est injectée dans un vaisseau sanguin, provoquera probablement en moins de 45 secondes une réaction passagère consistant en une accélération de la fréquence cardiaque et une élévation de la tension artérielle systolique. La fréquence cardiaque des patients sous bêta-bloquants pourrait demeurer inchangée et la tension artérielle pourrait ne pas augmenter, ce qui pourrait permettre de décèler une hausse passagère de la tension artérielle systolique. Pendant l'administration péridurale, la bupivacaine doit être administrée à des doses fractionnées de 3 à 5 mL, et il faut laisser suffisamment de temps entre chaque dose pour écèler toute manifestation toxique causée par une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle. Il faut procéder à de fréquents aspirations de sang ou de liquide céphalo-rachidien (s'il y a lieu, c.-à-d. quand on utilise une technique intermittente «continue») avant et pendant chaque injection supplémentaire, car le tube de plastique inséré dans l'espace épidual peut se déplacer dans un vaisseau sanguin ou pénétrer la dure-mère. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou intrathécale.

Injection au niveau de la tête et du cou

L'injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne accidentelle de faibles doses d'anesthésiques locaux lors d'une injection au niveau de la tête et du cou pour produire, entre autres, un bloc rétrobrutaire, un bloc dentaire ou un bloc du ganglion stellaire, peut provoquer des effets indésirables semblables aux réactions toxiques observées après une injection intravasculaire accidentelle de doses élevées. La technique d'injection doit être effectuée avec le plus grand soin. On a signalé des réactions telles que confusion, convulsions, dépression respiratoire et/ou arrêt respiratoire et stimulation ou dépression cardiovasculaire menant à l'arrêt cardiaque. Ces réactions peuvent être causées par une injection intra-artérielle d'anesthésique local avec écoulement rétrograde vers la circulation cérébrale. Les patients qui ont subi de tels blocs doivent donc demeurer sous observation constante pour que l'on surveille leur fonction cardiaque et respiratoire. On doit disposer d'un équipement de réanimation et du personnel nécessaire pour traiter les effets indésirables sur-le-champ. Il ne faut pas dépasser la posologie recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chirurgie ophthalmique

Les injections rétrobulbaires peuvent entraîner, quoique très peu souvent, l'espace sous-arachnoïdien du crâne, entraînant une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions, etc. Ces réactions, pouvant être causées par une injection intra-artérielle ou une injection directe dans le système nerveux central, s'entendent des fibres du nerf optique, doivent être diagnostiqués et traités rapidement.

Les cliniciens qui effectuent un bloc rétrobulbaire doivent savoir qu'il y a eu des cas d'arrêt respiratoire suivant une injection d'anesthésique local. Tout comme avec les autres blocs régionaux, avant de procéder au bloc rétrobulbaire, il faut s'assurer d'avoir à sa disposition immédiate un équipement de réanimation, des médicaments et le personnel nécessaire pour traiter un arrêt ou une dépression respiratoire, des convulsions et une stimulation ou une dépression cardiovasculaires (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Injection au niveau de la tête et du cou).

Les injections rétrobulbaires d'anesthésiques locaux comportent un faible risque de dysfonction persistante des muscles oculaires. Les principes causes sont notamment un traumatisme et/ou des effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les fibres. La gravité de telles réactions tissulaires est liée à l'ampleur du traumatisme, à la concentration de l'anesthésique local administré et à la durée d'exposition du tissu à cet anesthésique. Pour cette raison, comme avec tous les anesthésiques locaux, on doit utiliser la concentration et la dose efficaces les plus faibles de l'anesthésique local. Les vasoconstricteurs et autres additifs pourraient aggraver les réactions tissulaires et devraient être utilisés seulement dans les cas indiqués.

Troubles hépatiques

Les anesthésiques locaux de type amide, tels que la bupivacaine, sont métabolisés dans le foie; ils doivent donc être utilisés avec prudence dans les cas de troubles hépatiques, surtout à doses répétées. Étant incapables de métaboliser les anesthésiques locaux normalement, les patients atteints d'une affection hépatique grave risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques élevées.

Troubles neurologiques

Effets psychomoteurs : Les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet prononcé à la dose sur la fonction mentale et la coordination, ce qui cause un trouble temporaire de la SNC et de la vigilance, même en l'absence de toxicité manifeste pour le SNC.

Considérations périopératoires
Il faut procéder à l'aspiration de sang ou de liquide céphalo-rachidien (s'il y a lieu) avant l'injection de tout anesthésique local, tant pour la dose initiale que pour les doses subséquentes, afin d'éviter une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne.

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent de l'administration d'une dose appropriée, de la précision de la technique, de précautions adéquates et de la promptitude à réagir lors de situations d'urgence. Les anesthésies régionales ou locales doivent toujours être pratiquées en présence du personnel et de l'équipement adéquats.

Il faut s'assurer d'avoir à sa disposition immédiate un équipement de réanimation et des médicaments de réanimation, dont de l'oxygène (voir MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE). Pour un bloc rétrobulbaire, il importe que le patient soit dans un état optimal et qu'il reçoive des solutions i.v. à l'aide d'un cathéter à demeure, afin qu'une voie intraveineuse reste disponible tout au long de l'intervention. Le clinicien responsable doit avoir reçu la formation adéquate et appropriée relativement à son retour à l'état effectué, doit prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une injection intravasculaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et avoir l'expérience requise dans le diagnostic et le traitement des effets indésirables, des manifestations de toxicité neurologique et de autres complications (voir EFFETS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE).

Après chaque injection d'anesthésiques locaux, il faut sur veiller de façon attentive et constante les signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (ventilation adéquate) et l'état de conscience du patient. Dans ces cas, on ne doit pas oublier que l'agitation, l'anxiété, un discours incohérent, la sensation de tête légère, l'engourdissement et le picotement de la bouche et des lèvres, un goût métallique, l'écoulement des larmes, des ébouriffements, une vision trouble, les tremblements, les soubresauts musculaires, la dépression ou la somnolence peuvent être des signes préoces d'alerte de réactions toxiques au niveau du système nerveux central.

Troubles rénaux

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

Cas particuliers

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

On recommande aussi une étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne sur le développement de la fœtus.

La bupivacaine a été utilisée chez un grand nombre de femmes enceintes et de femmes capables de procréer en vue de d'interventions chirurgicales, gynécologiques ou obstétricales. Jusqu'à présent, on n'a rapporté aucune perturbation spécifique du processus de reproduction, par exemple, aucune fréquence accrue de malformations.

Outefois, il ne faut utiliser la bupivacaine pendant la grossesse, ou si elle doit éviter l'utilisation de bupivacaine au terme de la grossesse, par anesthésie ou l'analgésie obstétricale.

Travail et accouchement : Les préparations de chlorhydrate de bupivacaine à 0,25% et à 0,5%, avec ou sans épinéphrine, peuvent être utilisées au terme de la grossesse pour l'anesthésie et l'analgésie obstétricales.

Les anesthésiques locaux traversent rapidement des réactions et, dans l'anesthésie par bloc péridural, ils peuvent provoquer des effets toxiques à des doses plus élevées que celles du bloc local (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La fréquence et le degré de toxicité dépendent de l'intervention effectuée, du type de la quantité de médicament utilisée et de la technique d'administration. Les effets indésirables observés chez la parturiente et le fœtus et le nouveau-né comprennent des modifications au niveau du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

On a rapporté des cas de hypertension maternelle à la suite d'une anesthésie régionale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires). Les anesthésiques locaux entraînent la vasodilatation en bloquant les nerfs

sympathiques. Au cours de l'administration d'un bloc régional aux parturientes, il est extrêmement important d'éviter la compression aorto-cave exercée par l'utérus gravide. On peut aider à prévenir les chutes de pression sanguine en relevant les jambes de la patiente et en la faisant allonger sur le côté gauche. La fréquence cardiaque fœtale doit aussi être surveillée constamment et pour ce faire, il est grandement recommandé d'utiliser un moniteur électronique.

L'anesthésie péridurale peut modifier les forces de la parturition par son effet sur la contractilité utérine ou les efforts expulsoirs de la mère. On a remarqué que l'anesthésie péridurale prolongait la seconde phase du travail en éliminant le besoin de pousser de la patiente ou en entravant la fonction motrice. Il a été démontré que le chlorhydrate de bupivacaine à 0,25% entrave moins la fonction motrice que la solution à 0,5%. L'anesthésie obstétricale peut accroître le besoin d'utilisation de forceps.

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

Allaitement : La bupivacaine est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement petites qu'il n'y a généralement aucun risque pour le nourrisson, aux doses thérapeutiques. Il n'a pas été déterminé si l'épinéphrine passe dans le lait maternel, mais il est peu probable que cela ait un effet sur le nourrisson.

Enfants : Jusqu'à ce qu'on ait plus d'expérience avec les enfants de moins de 2 ans ne soit acquise, l'administration de préparations de bupivacaine injectable n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables de la bupivacaine s'apparentent aux effets associés à d'autres anesthésiques locaux de type amide.

Les effets indésirables des anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdosage ou d'injection intravasculaire accidentelle. Les effets d'un surdosage général et d'injections intravasculaires accidentelles peuvent être sérieux, mais doivent être distingués des effets physiologiques du bloc nerveux même (par exemple, baisse de la tension artérielle et bradycardie pendant une anesthésie péridurale). Les lésions neurologiques résultant directement (par exemple, lésion au nerf) ou indirectement (par exemple, abcès épidual) de l'introduction de l'aiguille, sont une complication rare, mais reconnue, de l'anesthésie régionale, en particulier de l'anesthésie péridurale.

Les événements indésirables aigus exigant une prise en charge immédiate le plus souvent observés sont liés au système nerveux central et à l'appareil cardiovasculaire. Ces événements indésirables sont en général proportionnels à la dose et dus à des concentrations plasmatiques élevées pouvant résulter d'un surdosage (voir SURDOSAGE), d'une absorption rapide à partir du point d'injection, d'une diminution de la tolérance ou d'une injection intravasculaire accidentelle. En plus de la toxicité générale proportionnelle à la dose, l'injection sous-arachnoïdienne accidentelle de médicament durant un bloc péridural lombaire ou caudal, ou un bloc nerveux à proximité de la colonne vertébrale (surtout dans la région de la tête et du cou) peut se solder par l'hyperventilation ou l'apnée (bloc rachidien total ou haut). De plus, il pourrait se produire une hypotension résultant de la perte de tonus sympathique et de la paralysie respiratoire ou une hypotension due à la propagation vers la tête du niveau moteur de l'anesthésie. Si cette réaction n'est pas traitée, elle peut entraîner un arrêt cardiaque secondaire.

Système nerveux central : Ces manifestations sont caractérisées par l'excitation et/ou la dépression. Elles peuvent survenir sous forme d'agitation, d'anxiété, d'ébouriffements, d'écoulement, de vision trouble ou de tremblements, pouvant même aller jusqu'à des convulsions. Cependant, les manifestations excitatives peuvent être passagères, voire inexistantes, et la dépression sera le premier signe d'une réaction indésirable. Cela peut être rapidement suivi d'une sensation de somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire. D'autres effets centraux tels nausées, vomissements, étourdissements et vertiges, sueurs, hypotension, langue, hyperacousie, sensation de tête légère, dysarthrie et constriction des pupilles peuvent survenir.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent entraîner des concentrations plasmatiques élevées, de même qu'une dépression du myocarde, un affaiblissement du débit cardiaque, un bloc cardiaque, de l'hypotension, une bradycardie, de l'hypertension, des arythmies ventriculaires, y compris tachycardie et fibrillation ventriculaires, et l'arrêt cardiaque. Les réactions causées par l'absorption générale peuvent se manifester lentement ou rapidement. Un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires et SURDOSAGE).

Réactions allergiques : Les réactions de type allergique sont rares (< 0,1%) et peuvent résulter d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels que urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke (y compris œdème larngé), tachycardie, éternuements, vomissements, étourdissements et syncope, sudation excessive, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Réactions neurologiques : La fréquence des réactions neurologiques indésirables peut être associée à la dose totale de l'anesthésique local administré, mais elle dépend aussi du médicament utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. On a associé les lésions nerveuses, la neuropathie, la rétention urinaire, la diplopie, et un dysfonctionnement de la moelle épinière (par exemple, syndrome des artères spinales antérieures, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval et dans de rares cas, la paralysie et la parésie) à l'anesthésie régionale. Les effets neurologiques peuvent être dus à la technique d'administration, l'anesthésique local pouvant ou non être en cause.

Bloc rachidien total ou haut : Il arrive parfois qu'en effectuant un bloc péridural lombaire ou caudal, on pénètre accidentellement dans l'espace sous-arachnoïdien avec le cathéter, ce qui peut entraîner un bloc rachidien total ou haut. Les effets indésirables ultérieurs peuvent dépendre en partie de la quantité de médicament administré par voie sous-durale.

On pourrait se produire une perte significative des fonctions motrices et sensorielles, une perte de conscience et une dépression respiratoire et cardiovasculaire. La dépression cardiovasculaire est causée par l'ampleur du bloc sympathique, ce qui peut se solder par une hypotension et une bradycardie profondes, voire un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire est causée par le bloc de l'innervation des muscles respiratoires, dont le diaphragme.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS au sujet des solutions qui contiennent un vasoconstricteur.

La bupivacaine doit être utilisée avec prudence chez les patients dont les allergies ou la sensibilité aux médicaments sont connues.

Anesthésiques locaux et agents ayant une structure moléculaire semblable aux anesthésiques locaux : Les effets indésirables de bupivacaine peuvent être exacerbés si elle est utilisée avec prudence chez les patients qui prennent d'autres anesthésiques locaux de type amide, comme la lidocaïne, la ropivacaine, la mépivacaine et la prilocaine puisque les effets toxiques de ces médicaments sont additifs.

Antiarhythmiques

La bupivacaine doit être également utilisée avec prudence à l'administration concomitante d'autres agents ayant une structure moléculaire semblable comme les antiarhythmiques procainamide, disopyramide, localaïne, mexilétine et fécainide.

Antiarhythmiques de classe III

Des études d'interaction spécifiques portant sur la bupivacaine et les antiarhythmiques de classe III (par exemple, amiodarone) n'ont pas été effectuées, mais on recommande la prudence. Les patients traités avec des antiarhythmiques de classe III devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique étant donné que les effets cardiaques sont additifs.

Dérivés de l'arago de séle

On ne doit pas utiliser des solutions de bupivacaine avec épinéphrine ou d'autres vasopresseurs ou vasoconstricteurs en association avec des médicaments oxytiques de type ergot de seigle, car il peut survenir une hypertension grave et persistante ou des accidents vasculaires cérébraux ou cardiaques.

Inhibiteurs de la monamine-oxydase (IMAO)

On doit faire preuve d'une très grande prudence si on administre des solutions de bupivacaine avec épinéphrine ou d'autres agents vasopresseurs ou vasoconstricteurs à des patients prenant des inhibiteurs de la monamine-oxydase (IMAO) car une hypertension grave et prolongée peut en résulter. Dans les situations où le traitement concomitant est nécessaire, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite du patient.

Antidépresseurs (trihyline, imipramine)

On doit faire preuve d'une très grande prudence si on administre des solutions de bupivacaine avec épinéphrine ou d'autres agents vasopresseurs ou vasoconstricteurs à des patients prenant des antidépresseurs de types trihyline ou imipramine, car une hypertension grave et prolongée peut en résulter. Dans les situations où le traitement concomitant est nécessaire, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite du patient.

Neuroleptiques (phénothiazines)

Les neuroleptiques tels que les phénothiazines peuvent s'opposer aux effets vasoconstricteurs de l'épinéphrine et, par conséquent, entraîner des réactions hypotensives et de la tachycardie.

Sédatifs

Si l'on utilise des sédatifs pour diminuer la crainte du patient, on doit les administrer à doses réduites car les anesthésiques locaux, comme les sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central et leur association peut avoir un effet additif.

Anesthésiques généralux – Gaz anesthésiques (halothane, enfurane)

Il faut user de prudence lorsqu'on administre des solutions contenant de l'épinéphrine à des patients subissant une anesthésie générale par des agents administrés par inhalation, comme l'halothane et l'enfurane, en raison des risques d'arythmies cardiaques graves liées à la dose. Au moment de décider si l'on va utiliser ces produits en concomitance chez le même patient, il faut prendre en considération l'action combinée des deux agents sur le myocarde, la concentration et le volume du vasoconstricteur utilisé et, s'il y a lieu, le temps écoulé depuis l'injection.

L'usage antérieur de la chlorpromazine, ou de tout autre anesthésique local, peut interférer avec l'utilisation subséquente de la bupivacaine. Pour cette raison, et parce que l'innocuité de l'usage intercurrent d'autres anesthésiques locaux avec la bupivacaine n'a pas été établie, l'utilisation de la bupivacaine n'est pas recommandée dans ces circonstances.

Aoi-H₂

Il a été démontré que les anti-H₂ cimétidine et ranitidine réduisent la clairance de la bupivacaine, et peuvent entraîner un degré moindre que la cimétidine. Une administration concomitante pourrait accroître le risque de toxicité de la bupivacaine.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions entre la bupivacaine et les aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions entre la bupivacaine et les produits à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-tests de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions entre la bupivacaine et les tests de laboratoire.

Interactions médicament-mode de vie

Conduite et utilisation de machines lourdes : À part l'effet anesthésique direct, et même en l'absence de toxicité manifeste pour le SNC, les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet très léger sur la fonction mentale et la coordination, et peuvent entraîner temporairement la locution et la vigilance. Il faut dire au patient d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines lourdes le jour où il reçoit l'anesthésie locale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : SteriMax Inc. n'assure pas présentement la commercialisation de solutions de chlorhydrate de bupivacaine avec épinéphrine.

Considérations posologiques

Généralités
La posologie varie selon la région à anesthésier, le nombre de segments neuroaux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relâchement musculaire requis, la tolérance individuelle, la vascularité des tissus et la technique anesthésique. On doit administrer la plus faible concentration et la plus faible dose d'anesthésique capable de produire une anesthésie efficace. Il faut éviter l'injection rapide d'un grand volume d'anesthésique local; dans la mesure du possible, utiliser des doses fractionnées. En général, on doit utiliser des concentrations plus élevées de médicament pour effectuer le bloc complet de toutes les fibres nerveuses dans de gros nerfs, et des concentrations moins élevées dans des nerfs plus petits ou lorsqu'un bloc moins intense est nécessaire (par exemple, dans le soulagement des douleurs de l'accouchement). Le volume de médicament utilisé aura une incidence sur l'étendue de l'anesthésie.

L'utilisation de solutions de bupivacaine avec épinéphrine prolongera l'effet anesthésique. Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. L'utilisation de BUPIVACAINE INJECTABLE BP n'est pas approuvée à cette fin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Cas particuliers

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état de santé général est médiocre en raison de l'âge ou d'autres facteurs de risque tels qu'une hépatopathie avancée ou un dysfonctionnement rénal grave, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients.

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

Posologie recommandée et ajustement posologique