RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. NOM DU PRODUIT MÉDICINAL

BUPISEN 2,5 mg/mL, solution pour injection
Ampoules de 1 mL, de 2 mL, de 5 mL, de 10 mL et de 20 mL; seringues préremplies de 5 mL et de 10 mL

BUPISEN 5 mg/mL, solution pour injection
Ampoules de 1 mL, de 2 mL, de 5 mL, de 10 mL et de 20 mL; seringues préremplies de 5 mL et de 10 mL

BUPISEN 5 mg/mL, solution injectable hyperbare,
ampoule de 4 mL

BUPISEN 7,5 mg/mL solution injectable hyperbare
ampoule de 3 mL

BUPISEN 10 mg/mL solution injectable hyperbare
ampoule de 2 mL

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BUPISEN 2,5 mg/mL solution pour injection					
Principe actif :	Ampoule de 1mL	Ampoule de 2mL	Ampoule de 5mL et seringue préremplie	Ampoule de 10mL et seringue préremplie	Ampoule de 20mL
Chlorhydrate de bupivacaïne	2,5 mg	5 mg	12,5 mg	25 mg	50 mg
BUPISEN 5 mg/mL solution pour injection					
Principe actif :	Ampoule de 1mL	Ampoule de 2mL	Ampoule de 5mL et seringue préremplie	Ampoule de 10mL et seringue préremplie	Ampoule de 20mL
Chlorhydrate de bupivacaïne	5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
BUPISEN 5 mg/mL solution injectable hyperbare					
Principe actif :	4mL				
Chlorhydrate de bupivacaïne	20 mg				
BUPISEN 7,5 mg/mL solution injectable hyperbare					
Principe actif :	Ampoule de 3mL				
Chlorhydrate de bupivacaïne	22,5 mg				
BUPISEN 10 mg/mL solution injectable hyperbare					
Principe actif :	Ampoule de 2mL				
Chlorhydrate de bupivacaïne	20 mg				

Pour les excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BUPISEN peut être utilisé pour tous les types d'anesthésie périphérique :

- infiltration locale, bloc nerveux périphérique et anesthésie régionale
- bloc nerveux sympathique
- anesthésie péridurale et caudale
- anesthésie rachidienne (sous-arachnoïdienne)

BUPISEN est donc indiqué pour toutes les interventions de chirurgie générale, de chirurgie orthopédique, de chirurgie ophtalmologique, de chirurgie oto-rhino-laryngologique, de chirurgie dentaire, de chirurgie obstétrique et gynécologique, ainsi que de chirurgie dermatologique, qu'il soit utilisé seul ou en association avec une anesthésie générale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants de plus de 12 ans

BUPISEN est généralement administré aux doses efficaces les plus faibles, variant selon l'indication, de 2 à 3 mg à 100 à 150 mg, comme indiqué à titre indicatif dans le tableau ci-dessous :

Type d'anesthésie	Dose Concentration (mg/mL)	mL	mg
Bloc du trijumeau	2,5 5	1-5 0,5-4	2,5-12,5 2,5-20
Bloc axillaire	2,5 5	20-40 10-30	50-100 50-150
Bloc du ganglion stellaire	2,5	10-20	25-50
Bloc intercostal	2,5 5 La dose est exprimée par espace intercostal	4-8 3-5	10-20 15-25
Péridurale	2,5 5	30-40 10-20	75-100 50-100
Péridurale continue	2,5 5 Une dose initiale de 10 mL est administrée, suivie de doses de 3, 5 ou 8 mL toutes les 4 à 6 heures, en fonction des segments à anesthésier et de l'âge du patient.		
Bloc caudal	2,5 5	15-40 15-20	37,5-100 75-100
Bloc splanchnique	2,5	10-40	25-100
Bloc sympathique lombaire	2,5	10-40	25-100
Bloc pelvien	5	20-30	100-150
Rachidienne (sous-arachnoïdienne)	*10* *7,5* 5	*2* *2,6* 4	*20* *20* 20

Avertissement : Comme elles ne contiennent pas d'excipients de conservation, les ampoules et les seringues sont destinées à une seule administration. Tout résidu de solution doit être éliminé.

La dose maximale chez l'adulte pour une administration unique ne doit pas dépasser 150 mg, ce qui correspond à 30 mL de la solution à 5 mg/mL et à 60 ml de la solution à 2,5 mg/mL. De manière plus générale, la dose maximale sans danger, qui ne doit être dépassée ni chez l'adulte ni chez l'enfant, est de 2 mg/kg par administration unique.
Dans le cadre d'un traitement analgésique prolongé, on utilise généralement des doses comprises entre 0,25 et 1 mg/kg de poids corporel ; l'administration peut être répétée 2 à 3 fois par période de 24 heures.

Remarque : Lorsque des blocs prolongés sont réalisés par l'administration répétée de bolus, il convient de tenir compte du risque d'atteindre des concentrations plasmatiques toxiques ou d'entraîner des lésions neuronales locales.

La dose à administrer doit être calculée en fonction de l'expérience du médecin et de sa connaissance de l'état clinique du patient. Il convient d'utiliser les doses efficaces les plus faibles permettant d'obtenir une anesthésie adéquate. Des variations individuelles peuvent être observées en ce qui concerne le début et la durée d'action. L'étendue de la diffusion de l'anesthésie peut être difficile à prévoir, car elle dépend du volume de médicament administré, en particulier dans le cas de solutions isobares.

Afin d'éviter toute injection intravasculaire accidentelle, il convient de procéder à une aspiration avant et pendant l'administration de la dose principale, laquelle doit être injectée lentement ou par doses progressives. Pendant l'intervention, les signes vitaux du patient doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et un contact verbal doit être maintenu. Si une anesthésie péridurale est nécessaire, il est recommandé d'administrer au préalable une dose d'essai de 3 à 5 mL de bupivacaïne avec adrénaline. Une injection intravasculaire accidentelle se manifeste par une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque ; une injection intrathécale accidentelle se reconnaît aux signes d'un bloc rachidien. Au premier signe de toxicité, l'administration doit être immédiatement interrompue (voir rubrique 4.8, Traitement de la toxicité systémique aiguë).

La densité de BUPISEN à 2,5 mg/mL et à 5 mg/mL est de 1,006 à 20 °C et de 0,997 à 37 °C.

Il faut éviter tout surdosage de l'anesthésique, et il ne faut jamais administrer deux doses maximales de l'anesthésique sans respecter un intervalle minimum de 24 heures.
Dans tous les cas, il convient d'utiliser les doses et les concentrations les plus faibles permettant d'obtenir l'effet souhaité.

BUPISEN à 5 mg/mL, solution injectable hyperbare
Nouveau-nés, nourrissons et enfants pesant plus de 40 kg
La solution hyperbare BUPISEN à 5 mg/mL peut être utilisée chez les enfants. L'une des différences entre les jeunes enfants et les adultes réside dans le volume relativement élevé de liquide céphalo-rachidien (LCR) chez les nourrissons et les nouveau-nés, ce qui nécessite une dose par kg relativement plus élevée pour obtenir le même niveau de blocage que chez les adultes.

Les procédures d'anesthésie régionale chez l'enfant doivent être réalisées par des médecins qualifiés, familiarisés avec cette population de patients et avec la technique utilisée.
Les doses indiquées dans le tableau ci-dessous doivent être considérées comme des recommandations pour l'usage pédiatrique. Des variations individuelles peuvent survenir.
Il convient de consulter les ouvrages de référence concernant tant les facteurs influençant les techniques de bloc spécifiques que pour les besoins individuels du patient.
Il convient d'utiliser la dose minimale nécessaire pour obtenir une anesthésie adéquate.

Posologie recommandée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants

Poids corporel (kg)	***Dose (mg/kg)***
< 5	*0,40 à 0,50 mg/kg*
5-15	*0,30 à 0,40 mg/kg*
15-40	*0,25 à 0,30 mg/kg*

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients ou à d'autres substances chimiquement apparentées, en particulier aux anesthésiques locaux du même groupe (type amide).
Le produit est également contre-indiqué en anesthésie régionale intraveineuse (bloc de Bier), car une libération accidentelle de bupivacaïne dans la circulation sanguine peut entraîner des réactions toxiques systémiques aiguës.
L'utilisation de la bupivacaïne à 7,5 mg/mL est contre-indiquée en anesthésie péridurale en obstétrique (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Les contre-indications générales à l'anesthésie intrathécale doivent être prises en considération :
- affections aiguës évolutives du système nerveux central, telles que la méningite, les tumeurs, la poliomyélite et l'hémorragie intracrânienne
- sténose rachidienne et affection évolutive de la colonne vertébrale (par exemple, spondylite, tuberculose ou tumeur) ou traumatisme récent (par exemple, fractures)
- septicémie
- anémie pernicieuse associée à une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle épinière
- infection cutanée pyogène au point d'injection ou dans la zone environnante
- choc cardiogénique ou hypovolémique
- troubles de la coagulation ou traitement anticoagulant en cours.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

La posologie totale doit être adaptée en fonction de l'état général du patient, de son âge et de ses antécédents médicaux pertinents.
Des cas d'arrêt cardiaque ou de décès ont été rapportés à la suite de l'utilisation de la bupivacaïne pour une anesthésie péridurale ou un bloc nerveux périphérique. Dans certains cas, la réanimation s'est avérée difficile, voire impossible, malgré une préparation apparemment adéquate et une prise en charge appropriée par le personnel intervenant. *Dans la majorité des cas, ces incidents sont survenus à la suite de l'utilisation de la solution à 7,5 mg/mL.*

L'anesthésie intrathécale ne doit être pratiquée que par des médecins possédant les compétences et l'expérience requises, ou sous leur supervision.

La bupivacaïne, comme tous les anesthésiques locaux, lorsqu'elle est utilisée dans le cadre de procédures d'anesthésie locale entraînant des concentrations sanguines élevées du médicament, peut provoquer des effets toxiques aigus touchant le système nerveux central et le système cardiovasculaire, en particulier à la suite d'une administration intravasculaire accidentelle ou d'une 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 la suite de concentrations systémiques élevées de bupivacaïne. *Toutefois, aux doses habituellement utilisées pour l'anesthésie intrathécale, on ne s'attend pas à des*

concentrations systémiques élevées.

Les interventions sous anesthésie régionale doivent toujours être réalisées dans des locaux dotés d'un équipement adapté, par du personnel qualifié. Il convient de s'assurer de la disponibilité immédiate du matériel et des médicaments nécessaires à la surveillance et à la réanimation d'urgence.
Chez les patients devant subir des blocs anesthésiques majeurs ou recevoir des doses élevées du médicament, un cathéter intraveineux doit être mis en place avant l'administration de l'anesthésique local.
Le médecin doit avoir suivi une formation adéquate et complète à la procédure devant être utilisée et posséder une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des effets indésirables, de la toxicité systémique ou d'autres complications (voir rubriques 4.8 et 4.9).
Les blocs nerveux périphériques majeurs peuvent nécessiter l'administration d'un volume important d'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, souvent à proximité de gros vaisseaux sanguins, où le risque d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide est accru, ce qui peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées.
Bien que l'anesthésie régionale soit souvent la technique anesthésique de choix, certains patients nécessitent une attention particulière afin de réduire le risque d'effets indésirables graves :

- les patients âgés ou affaiblis ;
- les patients présentant un bloc cardiaque partiel ou complet, car les anesthésiques locaux peuvent altérer la conduction cardiaque ;
- les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une insuffisance rénale sévère ;
- les patientes en fin de grossesse ;
- *les patients hypovolémiques peuvent présenter une hypotension grave et soudaine au cours d'une anesthésie intrathécale, quel que soit l'anesthésique local utilisé. L'hypotension survient généralement après un bloc intrathécal chez l'adulte ;*
- les patients sous antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et une surveillance par ECG doit être envisagée, car les effets cardiaques peuvent être additifs.

Certaines techniques d'anesthésie locale peuvent être associées à des effets indésirables graves, quel que soit l'anesthésique local utilisé :
-Blocs nerveux centraux : peuvent entraîner une dépression cardiovasculaire, en particulier en cas d'hypovolémie. L'anesthésie péridurale doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant une fonction cardiovasculaire altérée ;
-Injections rétrobulbaires : peuvent, dans de très rares cas, atteindre l'espace sous-arachnoïdien cérébral, provoquant une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, une apnée, des convulsions, etc. De telles réactions doivent être diagnostiquées et traitées immédiatement ;
-Les injections rétrobulbaires et péribulbaires d'anesthésiques locaux : associées à un faible risque de dysfonctionnement persistant des muscles oculaires. Les causes principales comprennent un traumatisme et/ou des effets toxiques locaux affectant les muscles et/ou les nerfs. La gravité de ces réactions tissulaires est liée à l'ampleur du traumatisme, à la concentration de l'anesthésique local et à la durée d'exposition des tissus à ce dernier. Comme pour tous les anesthésiques locaux, il convient d'utiliser les doses et concentrations les plus faibles permettant d'obtenir l'effet souhaité. Les vasoconstricteurs peuvent aggraver les réactions tissulaires et ne doivent être utilisés qu'en cas d'indication.

Les anesthésiques locaux, même à faibles doses, lorsqu'ils sont injectés dans la tête et le cou, par exemple lors d'un bloc du ganglion stellaire, peuvent entraîner une toxicité systémique due à une injection intra-artérielle accidentelle ou à une absorption intravasculaire ou sous-arachnoïdienne.

-Bloc paracervical : peut occasionnellement entraîner une bradycardie ou une tachycardie fœtale. Une surveillance attentive de la fréquence cardiaque fœtale est donc nécessaire.
-La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication approuvée pour Bupisen. Cependant, des cas de chondrolyse ont été rapportés après la mise sur le marché, exclusivement en Amérique du Nord, chez des

patients recevant une perfusion intra-articulaire postopératoire continue d'anesthésiques locaux. La majorité des cas de chondrolyse rapportés concernaient l'articulation de l'épaule. Aucun lien de causalité n'a été établi.

Une réaction indésirable rare mais grave pouvant survenir à la suite d'une anesthésie rachidienne est le bloc rachidien total ou haut, accompagné d'une dépression cardiovasculaire et respiratoire. La dépression cardiovasculaire est due à un blocage sympathique étendu entraînant une hypotension profonde et une bradycardie, voire un arrêt cardiaque. La dépression respiratoire peut être due au blocage de l'innervation des muscles respiratoires, y compris le diaphragme. Le risque de bloc spinal total ou haut est plus élevé chez les patients âgés et chez les patientes en fin de grossesse. La dose doit donc être réduite chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'apparition de lésions neurologiques est une complication rare de l'anesthésie intrathécale et peut se traduire par des paresthésies, une perte de sensibilité, une faiblesse motrice et une paralysie. Ces lésions sont parfois définitives.

La prudence est de mise chez les patients présentant des troubles neurologiques, tels que la sclérose en plaques, l'hémiplégie, la paraplégie et les troubles neuromusculaires, bien que l'anesthésie intrathécale ne soit pas considérée comme ayant d'effet indésirable sur ces affections. Avant d'instaurer le traitement, il convient de déterminer si le rapport bénéfice/risque est favorable pour le patient.

L'anesthésie péridurale peut entraîner une hypotension et une bradycardie. Ce risque peut être réduit par une précharge circulatoire à l'aide de solutions cristalloïdes ou colloïdales. L'hypotension doit être traitée immédiatement par l'administration, qui peut être répétée, d'un agent sympathomimétique par voie intraveineuse. Chez l'enfant, la posologie doit être adaptée en fonction de l'âge et du poids corporel.

En cas d'administration intra-articulaire de bupivacaïne, la prudence est de mise en cas de suspicion de traumatisme intra-articulaire majeur récent ou lorsque l'intervention chirurgicale a entraîné une exposition importante de l'articulation, car cela peut accélérer l'absorption et entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées.

Si une infiltration d'anesthésique local doit être réalisée dans des zones dépourvues de circulation collatérale (par exemple, les doigts, la base du pénis), il convient, par mesure de précaution, d'utiliser l'anesthésique sans vasoconstricteur afin de réduire le risque de nécrose ischémique. Si une ischémie modérée est souhaitée, la solution injectable de Bupisen à 0,50 % contenant de l'adrénaline peut être utilisée. Ce produit doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou des antidépresseurs tricycliques. Avant l'administration, le médecin doit évaluer l'état circulatoire du patient. L'utilisation d'une dose d'essai appropriée, contenant de préférence de l'adrénaline, est recommandée afin de permettre la détection rapide d'une injection intravasculaire ou intrathécale accidentelle. La solution anesthésique doit être injectée avec précaution, par petites doses, environ 10 secondes après l'aspiration. En particulier lorsque des zones fortement vascularisées doivent être infiltrées, il est recommandé d'attendre environ 2 minutes avant de procéder au bloc locorégional proprement dit.

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, et l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue dès l'apparition du premier signe avant-coureur (par exemple, des altérations de l'état de conscience).

Du matériel de réanimation adapté, des médicaments d'urgence et du personnel formé à la gestion des situations d'urgence doivent être immédiatement disponibles, car des réactions graves, parfois mortelles, ont été signalées dans de rares cas à la suite de l'administration d'anesthésiques locaux, même en l'absence d'antécédents d'hypersensibilité chez le patient.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Bupisen chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été établies. Seules des données limitées sont disponibles.
L'utilisation de la bupivacaïne pour un 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.
Chez les enfants, l'anesthésie péridurale doit être administrée par doses progressives adaptées à leur âge et à leur poids corporel, car l'anesthésie péridurale thoracique, en particulier, peut entraîner une hypotension sévère et une insuffisance respiratoire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des agents structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide, tels que certains antiarythmiques (par exemple, la lidocaïne, la mexilétine et la tocaïnide), car leurs effets toxiques systémiques sont additifs. La prudence est de mise chez les patients recevant des antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone), malgré l'absence d'études d'interaction spécifiques avec cette classe de médicaments (voir rubrique 4.4).
Le produit doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou des antidépresseurs tricycliques.

4.6 Grossesse et allaitement
Grossesse
On estime qu'un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer ont reçu de la bupivacaïne. À ce jour, aucun trouble spécifique du processus de reproduction n'a été signalé (par exemple, aucune augmentation de l'incidence des malformations congénitales ; voir également la rubrique 5.2). *Chez les patientes en fin de grossesse, la dose utilisée pour l'anesthésie rachidienne doit être réduite (voir également la section 4.4).*

Les effets indésirables sur le fœtus dus aux anesthésiques locaux, tels que la bradycardie fœtale, semblent être plus marqués en cas de bloc paracervical. Ces effets pourraient s'expliquer par le fait que des concentrations élevées d'anesthésique atteignent le fœtus.

Allaitement
Comme pour les autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne peut être excrétée dans le lait maternel ; toutefois, la quantité excrétée est si faible qu'il n'y a généralement aucun risque pour le nouveau-né.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
Bupisen peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Outre leur effet anesthésique direct, les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet très léger sur les fonctions mentales et la coordination, même en l'absence de toxicité manifeste sur le système nerveux central, et peuvent altérer temporairement la motricité et la vigilance.

4.8 Effets indésirables
Généralités
Le profil d'effets indésirables du Bupisen est comparable à celui d'autres anesthésiques locaux à action prolongée. Les effets indésirables du médicament sont difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc nerveux lui-même (tels que la baisse de la pression artérielle, la bradycardie et la rétention urinaire temporaire), ainsi que des événements causés directement par l'injection (par exemple, traumatisme des fibres nerveuses, hématome rachidien), indirectement (par exemple, abcès épidural et méningite), ou

associés à une fuite de liquide céphalo-rachidien (par exemple, céphalée post-ponction durale). Les lésions neurologiques constituent une complication rare mais bien reconnue de l'anesthésie régionale, en particulier de l'anesthésie péridurale et rachidienne.

Tableau des effets indésirables associés à l'utilisation de Bupisen

Très fréquents (≥ 1/10)	Troubles vasculaires : hypotension Troubles gastro-intestinaux : nausées
Fréquents (≥1/100, < 1/10)	Troubles du système nerveux : paresthésies, étourdissements, céphalées post-ponction durale Troubles cardiaques : bradycardie Troubles vasculaires : hypertension Troubles gastro-intestinaux : vomissements Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire, incontinence urinaire
Peu fréquents(≥ 1/1,000, < 1/100)	Troubles du système nerveux : signes et symptômes de toxicité du système nerveux central (convulsions, paresthésie periorale, engourdissement de la langue, hyperacousie, troubles visuels, perte de conscience, tremblements, vertiges, acouphènes, dysarthrie, parésie, dysesthésie) *Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : faiblesse musculaire, douleurs dorsales.*
Rare (<1/1,000)	Troubles du système immunitaire : réactions allergiques, réactions anaphylactiques / choc anaphylactique Troubles du système nerveux : neuropathie, lésion des nerfs périphériques, arachnoïdite, parésie, paraplégie, bloc rachidien total involontaire, paralysie *Troubles oculaires : diplopie* Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, arythmies cardiaques Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dépression respiratoire

Parmi les autres effets indésirables signalés figurent des manifestations de stimulation du système nerveux central (agitation, désorientation, mydriase, augmentation du métabolisme et de la température corporelle, trismus, transpiration, tachypnée, bronchodilatation, vasodilatation) ainsi que des réactions allergiques accompagnées de manifestations locales (urticaire, prurit) ou systémiques (bronchospasme).

Toxicité systémique aiguë

Les réactions toxiques systémiques touchent principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire. Ces réactions sont dues à des concentrations sanguines élevées de l'anesthésique local à la suite 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 système nerveux central sont comparables à celles observées avec d'autres anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent dans une plus grande mesure, tant sur le plan quantitatif que qualitatif, du médicament lui-même.

Dans les conditions d'utilisation recommandées, Bupisen Iperbarica est peu susceptible d'entraîner des concentrations sanguines suffisamment élevées pour provoquer une toxicité systémique. Toutefois, en cas d'administration concomitante d'autres anesthésiques locaux, leurs effets toxiques sont additifs et peuvent entraîner une toxicité systémique.

La **toxicité du système nerveux central** se développe progressivement, avec des symptômes et des signes dont la gravité va croissant. Les premiers symptômes sont généralement une paresthésie péri-orale, un engourdissement de la langue, des étourdissements, une hyperacousie, des acouphènes et des troubles visuels. La dysarthrie, les contractions musculaires ou les tremblements constituent des manifestations plus graves qui précèdent l'apparition de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec des manifestations d'hyperexcitabilité neurologiques. Une perte de conscience et des crises convulsives peuvent ensuite survenir et durer de quelques secondes à plusieurs minutes.

À la suite de convulsions, une hypoxémie et une hypercapnie apparaissent rapidement en raison d'une activité musculaire accrue, d'une altération de la respiration et d'une éventuelle obstruction des voies respiratoires. Dans les cas graves, une apnée peut survenir. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxémie accentuent et potentialisent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le retour du patient à son état clinique initial résulte de la redistribution de l'anesthésique local loin du système nerveux central, suivie de son métabolisme et de son élimination. La récupération peut être rapide, à condition que de grandes quantités de médicament n'aient pas été administrées.

Dans les cas graves, des effets **cardiovasculaires** peuvent survenir, généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous sédation profonde ou sous anesthésie générale, des effets cardiovasculaires peuvent apparaître en l'absence de signes prodromiques au niveau du système nerveux central. En raison des concentrations systémiques élevées d'anesthésiques locaux, une hypotension, une bradycardie, des arythmies, voire un arrêt cardiaque peuvent survenir. Dans de rares cas, cependant, un arrêt cardiaque s'est produit sans effets prodromiques préalables au niveau du système nerveux central.

Population pédiatrique

Les effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux observés chez l'adulte ; toutefois, chez l'enfant, les premiers signes d'intoxication systémique aux anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter lorsque le bloc est réalisé dans le cadre d'une anesthésie générale.

Traitement de la toxicité systémique aiguë

L'administration de l'anesthésique local doit être interrompue immédiatement en cas d'apparition de signes de toxicité systémique aiguë ou de bloc rachidien total. Les symptômes de toxicité du système nerveux central (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités immédiatement par des mesures appropriées visant à maintenir la perméabilité des voies respiratoires et la respiration, associées à l'administration d'anticonvulsivants, tels que le diazépam à une dose de 10 à 20 mg par voie intraveineuse ;

les barbituriques ne sont pas recommandés, car ils peuvent aggraver la dépression médullaire. La circulation peut être soutenue par l'administration intraveineuse de corticostéroïdes à des doses appropriées ; des solutions diluées d'agonistes alpha- et bêta-adrénergiques à activité vasoconstrictrice (méphentermine, métaraminol et autres) ou de sulfate d'atropine peuvent également être ajoutées.

En cas d'arrêt circulatoire, il faut immédiatement procéder à une réanimation cardio-pulmonaire. Il est d'une importance vitale d'assurer une oxygénation optimale, de maintenir la ventilation et la circulation, et de traiter l'acidose.

En cas de dépression cardiovasculaire (hypotension, bradycardie), il convient d'envisager un traitement approprié à base de liquides intraveineux, de vasopresseurs, d'agents inotropes et/ou d'émulsion lipidique. Chez l'enfant, la posologie doit être adaptée en fonction de l'âge et du poids corporel.

En cas d'arrêt cardiaque, des mesures de réanimation prolongées peuvent s'avérer nécessaires pour obtenir une issue favorable.

Déclaration des effets indésirables présumés
Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Cela permet d'assurer un suivi continu du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé par l'entremise du système national de déclaration : https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Surdose
Une injection intravasculaire accidentelle d'anesthésiques locaux peut provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (en l'espace de quelques secondes à plusieurs minutes). En cas de surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tardivement (15 à 60 minutes après l'injection) en raison d'une augmentation plus lente des concentrations sanguines de l'anesthésique local (voir rubrique 4.8 « Toxicité systémique aiguë » et « Traitement de la toxicité systémique aiguë »).
Dans les conditions d'utilisation recommandées, Bupisen Iperbarica ne devrait pas entraîner de concentrations sanguines suffisamment élevées pour provoquer une toxicité systémique. Toutefois, en cas d'administration concomitante d'autres anesthésiques locaux, leurs effets toxiques sont additifs et peuvent entraîner une toxicité systémique (voir rubrique 4.8 « Toxicité systémique aiguë » et « Traitement de la toxicité systémique aiguë) ».

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques locaux - amides
ATC Code: N01BB01.
Le chlorhydrate de bupivacaïne (BUPISEN) est un anesthésique local de type amide à action prolongée.
La bupivacaïne administrée dans le cadre d'une anesthésie intrathécale se caractérise par un début d'action rapide et une durée d'action anesthésique moyenne à longue.

Le début et la durée de l'effet anesthésique local de la bupivacaïne dépendent de la dose et du site d'administration.

À l'instar d'autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne bloque de manière réversible la conduction nerveuse et empêche l'afflux d'ions sodium à travers la membrane cellulaire de la fibre nerveuse. Le canal sodique de la membrane de la fibre nerveuse est considéré comme le récepteur sur lequel agissent les anesthésiques locaux.

Les anesthésiques locaux peuvent avoir des effets similaires sur d'autres membranes excitables, telles que

celles du cerveau et du myocarde. Des concentrations systémiques excessives du médicament peuvent entraîner l'apparition de symptômes et de signes de toxicité, touchant principalement les systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

La toxicité sur le système nerveux central survient à des concentrations plasmatiques plus faibles et précède généralement les effets cardiovasculaires (voir rubrique 4.8 « Traitement de la toxicité systémique aiguë »). Les effets directs des anesthésiques locaux sur le myocarde comprennent un ralentissement de la conduction, une inotropie négative et un arrêt cardiaque.

Des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent survenir après une administration péridurale ; ils sont liés à l'ampleur du blocage sympathique concomitant.

Bupisen Iperbarica à 5 mg/mL, Bupisen Iperbarica à 7,5 mg/mL et Bupisen Iperbarica à 10 mg/mL sont des solutions hyperbares (par rapport au liquide céphalo-rachidien) et leur diffusion initiale dans l'espace intrathécal est influencée par la gravité. Compte tenu de la faible dose administrée, la distribution intrathécale se traduit par des concentrations médicamenteuses relativement faibles, et la durée de l'effet anesthésique local a tendance à être relativement courte. Par rapport aux solutions hyperbares, les solutions sans glucose produisent des niveaux de blocage moins prévisibles, mais d'une durée plus longue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La bupivacaïne présente un pKa de 8,2 et un coefficient de partage de 346 (n-octanol/tampon phosphate à pH 7,4 et à 25 °C). L'activité pharmacologique des métabolites est inférieure à celle de la bupivacaïne.
La concentration plasmatique de la bupivacaïne dépend de la dose, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'injection.

La bupivacaïne présente une absorption complète et biphasique à partir de l'espace épidural, avec des demi-vies d'environ 7 minutes et 6 heures, respectivement. *La bupivacaïne hyperbare présente également une absorption complète et biphasique à partir de l'espace sous-arachnoïdien, avec des demi-vies d'environ 50 et 408 minutes pour les deux phases.* L'absorption lente est le facteur limitant de l'élimination de la bupivacaïne ; cela explique pourquoi la demi-vie apparente après administration péridurale ou sous-arachnoïdienne est plus longue que celle observée après administration intraveineuse.
Compte tenu de la faible dose requise pour l'administration intrathécale, les concentrations plasmatiques de bupivacaïne après un bloc intrathécal sont faibles par rapport à celles observées après d'autres techniques d'anesthésie régionale. En général, l'augmentation de la concentration plasmatique maximale est d'environ 0,4 mg/L pour chaque 100 mg injectés. Cela signifie qu'après l'administration de 20 mg, les concentrations plasmatiques seraient d'environ 0,1 mg/L.
La bupivacaïne présente une clairance plasmatique totale de 0,58 L/min, un volume de distribution à l'état d'équilibre de 73 L, une demi-vie terminale de 2,7 heures et un taux d'extraction hépatique intermédiaire de 0,38 après administration intraveineuse. Elle se lie principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide, avec un taux de liaison plasmatique de 96 %.
La clairance de la bupivacaïne s'effectue presque exclusivement par le biais de processus métaboliques hépatiques et est plus sensible aux variations de l'activité intrinsèque des enzymes hépatiques qu'à la perfusion hépatique.

La pharmacocinétique chez l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte.

Au cours d'une perfusion péridurale continue, on a observé une augmentation des concentrations plasmatiques totales, associée à une élévation postopératoire du taux d'alpha-1-glycoprotéine acide. La concentration de la fraction non liée, pharmacologiquement active, était similaire avant et après l'intervention chirurgicale.

La bupivacaïne traverse rapidement le placenta, et l'équilibre entre les fractions liées et non liées est rapidement atteint. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques chez le fœtus semble être inférieur à celui observé chez la mère ; cela se traduit probablement par une concentration plasmatique totale plus faible chez le fœtus.

La bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et par N-désalkylation en PPX, ces deux processus étant médiés par le cytochrome P450 3A4. Environ 1 % de la bupivacaïne est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures, et environ 5 % sous forme de PPX. Les concentrations plasmatiques de PPX et de 4-hydroxy-bupivacaïne pendant et après l'administration continue de bupivacaïne sont faibles par rapport à celles du composé d'origine.

5.3 Données précliniques de sécurité

D'après les études pharmacologiques classiques portant sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité à dose unique et à doses répétées, la toxicité reproductive, le potentiel mutagène et la tolérance locale, aucun risque pour l'homme n'a été identifié, hormis ceux attendus compte tenu des effets pharmacodynamiques de doses élevées de bupivacaïne (par exemple, signes touchant le système nerveux central et cardiotoxicité).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, et Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection :
chlorure de sodium, eau pour injection.
BUPISEN à 5 mg/mL , solution injectable hyperbare, BUPISEN à 7,5 mg/mL, solution injectable hyperbare, Bupisen à 10 mg/mL, solution injectable hyperbare :
Glucose, eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

La solubilité de la bupivacaïne à des pH supérieurs à 6,5 est limitée. Il convient d'en tenir compte lors de l'ajout de solutions alcalines, telles que les carbonates, car une précipitation peut se produire.

6.3 Durée de conservation

Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, et Bupisen à 5 mg/mL solution pour injection :
2 ans lorsqu'il est conservé dans son emballage d'origine dans les conditions de conservation recommandées.
BUPISEN à 5 mg/mL, solution injectable hyperbare, et BUPISEN à 7,5 mg/mL, solution hyperbare pour injection, Bupisen à 10 mg/mL, solution injectable hyperbare :
3 ans lorsqu'il est conservé dans son emballage d'origine dans les conditions de stockage recommandées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu du récipient

Ampoules en verre neutre contenant 1, 2, 5 et 10 mL de solution injectable à 2,5 mg/mL et à 5 mg/mL, conditionnées en boîtes de 10 ampoules.
Ampoules en verre neutre contenant 20 mL de solution injectable à 2,5 mg/mL et à 5 mg/mL, conditionnées en boîtes de 5 ampoules.
Seringues préremplies à usage unique contenant 5 et 10 mL d'une solution injectable à 2,5 mg/mL et à 5 mg/mL, conditionnées en boîtes contenant une seringue.
Ampoule en verre neutre contenant 4 mL d'une solution injectable hyperbare à 5 mg/mL, conditionnée dans un emballage stérile individuel.
Ampoule en verre neutre contenant 3 mL d'une solution injectable hyperbare à 7,5 mg/mL, conditionnée en emballage stérile individuel.

Ampoule en verre neutre contenant 2 mL d'une solution injectable hyperbare à 10 mg/mL, conditionnée en emballage stérile individuel.

6.6 Précautions particulières d'élimination du médicament utilisé

Ces solutions ne contiennent pas d'agents de conservation, sont à usage unique et doivent être utilisées immédiatement après leur ouverture. Tout médicament non utilisé restant après l'administration doit être éliminé.

Les ampoules de Bupisen ne doivent pas être restérilisées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE LA MISE EN MARCHÉ

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 1 mL – A.I.C. No. 034171013;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 2 mL – A.I.C. No. 034171025;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 5 mL – A.I.C. No. 034171037;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 10 mL – A.I.C. No. 034171049;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 5 ampoules de 20 mL – A.I.C. No. 034171052;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 1 seringue préremplie de 5 mL – A.I.C. No. 034171114;
Bupisen à 2,5 mg/mL, solution pour injection, 1 seringue préremplie de 10 mL – A.I.C. No. 034171126;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 1 mL – A.I.C. No. 034171076;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 2 mL – A.I.C. No. 034171088;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 5 mL – A.I.C. No. 034171090;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 10 ampoules de 10 mL – A.I.C. No. 034171102;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 5 ampoules de 20 mL – A.I.C. No. 034171064;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 1 seringue préremplie de 5 mL – A.I.C. No. 034171138;
Bupisen à 5 mg/mL, solution pour injection, 1 seringue préremplie de 10 mL – A.I.C. No. 034171140.
Bupisen à 5 mg/mL, solution injectable hyperbare, 1 ampoule de 4 mL en emballage stérile A.I.C. No. 034171227
Bupisen à 7,5 mg/mL, solution injectable hyperbare, 1 ampoule de 3 mL en emballage stérile A.I.C. No. 034171215
Bupisen à 10 mg/mL, solution injectable hyperbare, 1 ampoule de 2 mL en emballage stérile A.I.C. No. 034171203

9. DATE DE L'AUTORISATION INITIALE OU DE SON RENOUVELLEMENT

BUPISEN à 2,5 mg/mL et BUPISEN à 5 mg/mL en ampoules : janvier 2000/janvier 2010
BUPISEN à 2,5 mg/mL et BUPISEN à 5 mg/mL en seringues préremplies : avril 2004/janvier 2010
BUPISEN à 5 mg/mL, solution injectable hyperbare : 14/07/2009
BUPISEN à 7,5 mg/mL, solution injectable hyperbare : 14/07/2009
BUPISEN à 10 mg/mL, solution injectable hyperbare : 14/07/2009

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Le 5 août 2023