Cook-Walte®

Marcaine®

(Bupivacaine Hydrochloride and Epinephrine Injection USP)
Bupivacaine Hydrochloride 0.5% and Epinephrine 1:200,000

This solution is intended for dental use.
Package Insert for Dosing Information/For complete prescribing information, see Product Monograph.

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form/Strength	All Non-medicinal Ingredients
Parenteral	Marcaine® (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) Sterile Solution 0.5% with epinephrine 1:200,000 (as bitartrate)	Sodium chloride, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid, monothiogylcerol, ascorbic acid, sodium lactate 60% solution, edetate calcium disodium, sodium metabisulfite and water for injection.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Adults (>18 years of age): Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) is indicated for the production of local or regional anesthesia and analgesia with the following procedures:
- Local infiltration procedures
- Peripheral nerve blocks.

Standard procedures for local infiltration, minor and major nerve blocks, 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

Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) is contraindicated:
- In patients with a hypersensitivity to bupivacaine or to any local anesthetic agent of the amide type or to other components of bupivacaine injections.
- 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 ADMINSTRATION).
- In severe shock and in heart block and when there is inflammation and/or sepsis near the site of the proposed injection.
- Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) is contraindicated in patients with a hypersensitivity to sodium metabisulfite (see **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**).

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 BLOCK TO BE PERFORMED, AND THEN ONLY AFTER ENSURING 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, UNDERVENTILATION FROM ANY CAUSE AND/OR ALTERED SENSITIVITY MAY LEAD TO THE DEVELOPMENT OF ACIDOSIS, CARDIAC ARREST AND, POSSIBLY, DEATH.

THE LOWEST DOSAGE OF LOCAL ANESTHETICS THAT RESULTS IN EFFECTIVE ANEASTHESIA 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.

The following precautions apply to all local anesthetics: Select needles of proper length and bevel for the technique employed. Inject slowly with frequent aspirations and, if blood is aspirated, relocate the needle. Inadvertent intravascular injection may cause serious complications. Absorption is more rapid when injections are made into highly vascular tissues. However, a negative aspiration is not 100% reliable.

Injection of repeated doses of bupivacaine may cause a significant increase in blood levels due to accumulation of the drug or its metabolites or slow metabolic degradation. Tolerance to elevated blood levels varies with the physical condition of the patient.

Major peripheral nerve blocks may imply the administration of a large volume of local anaesthetic in 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.

Epinephrine containing solutions should not be injected into tissues supplied by end arteries, for example, fingers and toes, ears, the nose, and the penis.

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 a sepsis at or near the injection site.

Cardiovascular

The decision to use a local anesthetic containing a vasoconstrictor in patients with peripheral vascular disease will depend on the physician's appraisal of the relative advantages and risks.

There have been reports of cardiac arrest or death during use of bupivacaine for peripheral nerve blockage. 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.

Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride 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.

Endocrine

Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride 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.

Injection in Head and Neck Area

Relatively small doses of local anesthetics 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 anesthetic with retrograde flow to the cerebral circulation. They may also be due to puncture of the dural sheath of the optic nerve during retrobulbar block with diffusion of any local anesthetic along the subdural space to the midbrain. 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**).

Hepatic

Because amide-type local anesthetics, such as bupivacaine, are metabolized by the liver, these drugs 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.

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 PRECAUTIONS,** 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 A**DVERSE 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.

Hyper-Sensitivity

Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) contains sodium metabisulfite, a sulfite that may cause allergic-type reactions including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. The overall prevalence of sulfite sensitivity in the general population is unknown and probably low. Sulfite sensitivity is seen more frequently in asthmatic than in non asthmatic people.

Special Populations

Debilitated and acutely ill patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.
Pregnant Women: Decreased pup survival in rats and an embryocidal effect in rabbits have been observed when bupivacaine hydrochloride was administered to these species in doses comparable, respectively, to 9 and 5 times the maximal recommended daily human dose (400 mg).
There are no adequate and well controlled studies in pregnant women of the effect of bupivacaine on the developing fetus. Bupivacaine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
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 most commonly encountered acute adverse experiences that demand immediate management are related to the Central Nervous System (CNS) and the cardiovascular system. These adverse reactions are generally dose-related and due to high plasma levels which may result from overdosage (see OVERDOSAGE),, rapid absorption from the injection site, diminished tolerance or from inadvertent intravascular injection. Factors influencing plasma protein binding, e.g., diseases which alter protein synthesis or competition of other drugs for protein binding, may diminish individual tolerances.

Central Nervous System: Restlessness, anxiety, dizziness, tinnitus, blurred vision, or tremors, may occur possibly proceeding 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, hyperacousis, 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 ventricular tachycardia and ventricular fibrillation, and cardiac arrest. Reactions due to systemic absorption may be either slow or rapid in onset. Cardiovascular collapse and 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, pruritis, 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 the administration and the physical condition of the patient. Neurological effects may be related to local anaesthetic techniques, with or without a contribution from the drug.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

General

As with all local anesthesias, the dosage varies and depends upon the area to be anesthetized, the vascularity of the tissues, the number of neuronal segments to be blocked, the depth of anesthesia and degree of muscle relaxation required, individual tolerance, the technique of anesthesia, and the physical condition of the patient. The lowest dosage and concentration needed to provide effective anesthesia should be administered.
In recommended doses, bupivacaine produces complete sensory block, but the effect on motor functions differs among concentrations.
- 0.50% provides nerve block, but muscle relaxation may be inadequate for operations in which complete muscle relaxation is essential.

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 anaesthetics is frequently indicated in these patients. Debilitated, elderly patients and acutely ill patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

The duration of anesthesia with bupivacaine is such that, for most procedures, a single dose is sufficient. Maximum dosage limit must be individualized in each case after evaluating the patient's size and physical status and the usual rate of systemic absorption from a particular injection site. Most experience to date is with single doses of bupivacaine, up to 225 mg with epinephrine 1:200 000 and 175 mg without epinephrine; more or less drug may be used depending on individualization of each case. The maximum doses of bupivacaine are considered to apply to a healthy, 70 kg young male, however, it is not recommended that they be exceeded in heavier persons.
At present there is insufficient clinical evidence with multiple dosage or intermittent dose techniques to permit precise recommendations for such procedures to be given. However, limited clinical experience in this area of use indicates that bupivacaine may be repeated in 3 to 6 hours; total daily doses have been up to 400 mg. The duration of anesthetic effect may be prolonged by the addition of a vasoconstricting substance, e.g. epinephrine.
When prolonged blocks are used, the risk of reaching 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 a 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.
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.

Children

Until further experience is gained, bupivacaine is not recommended for children younger than two years of age.

Table 1 Dosage recommendation in children (over two years of age) for bupivacaine with epinephrine

Type of block	Conc (%)	Each dose	
		mL/Kg	Mg/Kg
Local Infiltration	0.5	Up to 0.4	Up to 2

Note: the use of bupivacaine with epinephrine for anaesthesia and/or analgesia may be supplementary to light general anaesthesia.

OVERDOSAGE

Acute systemic toxicity from local anesthetics is generally related to high plasma levels encountered during therapeutic use of local anesthetics or to unintended subarachnoid or intravascular injection exceptionally rapid absorption from highly vascularized areas or overdosage and originates mainly in the central nervous and the cardiovascular systems (see **ADVERSE REACTIONS and WARNINGS AND PRECAUTIONS**). Central nervous system reactions are similar for all amide local anesthetics, while cardiac reactions are more dependent on the drug, both quantitatively and qualitatively.

Symptoms

Accidental intravascular injections of local anaesthetics may cause immediate (within seconds to a few minutes) systemic toxic reactions. In the event of overdose, systemic toxicity appears later (15-60 minutes after injection) due to the slower increase in local anaesthetic blood concentration.

Central nervous system toxicity is graded response with symptoms and signs of escalating severity. The first symptoms are usually circumoral paresthesia, numbness of the tongue, lightheadedness, hyperacousis, tinnitus and visual disturbances. Dysarthria, muscular twitching or tremors are more serious and precede the onset of generalized convulsions. These signs must not be mistaken for a neurotic behavior. Unconsciousness and grand mal convulsions may follow which may last from a few seconds to several minutes. Hypoxia and hypercarbia occur rapidly following convulsions due to the increased muscular activity, together with the interference with normal respiration and loss of the airway. In severe cases apnea may occur. Acidosis, hyperkalaemia, hypocalcaemia and hypoxia increase and extend the toxic effects of local anaesthetics.

Recovery is due to redistribution and subsequent metabolism and excretion of the local anaesthetic drug. Recovery may be rapid unless large amounts of the drug have been administered.

Cardiovascular system toxicity may be seen in severe cases and is generally preceded by signs of toxicity in the central nervous system.

Cardiovascular toxic reactions are usually related to depression of the conduction system of the heart and myocardium, leading to decreased cardiac output, hypotension, heart block, bradycardia and sometimes ventricular arrhythmias, including ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and cardiac arrest.

Treatment

The first consideration is prevention, best accomplished by careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory vital signs and the patient's state of consciousness after each local anesthetic injection. At the first sign of change, oxygen should be administered. If signs of acute systemic toxicity appear, injection of the local anaesthetic should be immediately stopped.

THE FIRST STEP IN THE MANAGEMENT OF SYSTEMIC TOXIC REACTIONS, AS WELL AS UNDERVENTILATION OR APNEA, CONSISTS OF THE IMMEDIATE ESTABLISHMENT AND MAINTENANCE OF A PATENT AIRWAY AND ASSISTED OR CONTROLLED VENTILATION WITH 100% OXYGEN AND A DELIVERY SYSTEM CAPABLE OF PERMITTING IMMEDIATE POSITIVE AIRWAY PRESSURE BY MASK OR ENDOTRACHEAL INTUBATION. This may prevent convulsions if they have not already occurred.

Supportive treatment of the cardiovascular system includes intravenous (i.v.) fluids and, when appropriate, vasopressors (such as epinephrine or ephedrine which enhance myocardial contractility).

If necessary, use drugs to control convulsions. A bolus i.v. injection of a muscle relaxant (e.g. succinylcholine 1 mg/kg bw) will paralyze the patient without depressing the CNS or cardiovascular system and facilitate endotracheal intubation, controlled ventilation and secure optimal oxygenation. An anticonvulsant should be given i.v. if the convulsions do not stop spontaneously in 15-20 seconds. A bolus i.v. dose of diazepam (0.1 mg/kg) or thiopental (1-3 mg/kg) will permit ventilation and counteract central nervous system stimulation, but these drugs also depress CNS, respiratory, and cardiac function, add to possible depression, and may result in apnea. Thiopental will control convulsions rapidly, while the action of diazepam will be slower. Prolonged convulsions may jeopardize the patient's ventilation and oxygenation. I.V. barbiturates, anticonvulsant agents, or muscle relaxants should only be administered by those familiar with their use. For specific techniques and procedures, refer to standard textbooks.
Recent clinical data from patients experiencing local anesthetic-induced convulsions demonstrated rapid development of hypoxia, hypercarbia and acidosis with bupivacaine within a minute of the onset of convulsions. These observations suggest that oxygen consumption and carbon dioxide production are greatly increased during local anesthetic convulsions and emphasize the importance of immediate and effective ventilation with oxygen which may avoid cardiac arrest.
If cardiovascular depression is evident (hypotension, bradycardia), ephedrine 5-10 mg i.v. should be given and may be repeated, if necessary, after 2-3 minutes. Children should be given ephedrine doses commensurate with their age and weight.
Should circulatory arrest occur, immediate cardiopulmonary resuscitation should be instituted. Optimal oxygenation and ventilation and circulatory support as well as treatment of acidosis are of vital importance, since hypoxia and acidosis will increase the systemic toxicity of local anaesthetics. Epinephrine (0.1 -0.2 mg intravenous or intracardial injections) should be given as soon as possible and repeated, if necessary. A successful resuscitation may require prolonged efforts.
The supine position is dangerous in pregnant women at term because of aortocaval compression by the gravid uterus. Therefore, during treatment of systemic toxicity, maternal hypotension or fetal bradycardia following regional block, the parturient should be maintained in the left lateral decubitus position if possible, or manual displacement of the uterus off the great vessels should be accomplished. Resuscitation of obstetrical patients may take longer than resuscitation of non pregnant patients and closed-chest cardiac compression may be ineffective. Rapid delivery of the fetus may improve the response to resuscitative efforts.
If cardiac arrest should occur, a successful outcome may require prolonged resuscitative efforts.
For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

STORAGE AND STABILITY

Store Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) between 15 °C and 25 °C (59 °F and 77 °F). Do not freeze. Protect Marcaine (Bupivacaine Hydrochloride with Epinephrine) from light. Do not use if solution is coloured or contains a precipitate.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Due to the heat sensitivity of epinephrine, solutions of Marcaine (Bupivacaine HCl with epinephrine bitartrate 1:200 000 Injection USP) must not be autoclaved and should be protected from light. Do not use if solution is pinkish or darker than slightly yellow or contains a precipitate.

Adequate precautions should be taken to avoid prolonged contact between local anaesthetic solutions containing epinephrine (low pH) and metal surfaces (e.g. needles or metal parts of syringes), since dissolved metal ions, particularly copper ions, may cause severe local irritation (swelling, edema) at the site of injection and accelerate the degradation of epinephrine.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Forms

The solubility of bupivacaine is limited at pH >6.5. This must be taken into consideration when alkaline solutions, i.e. carbonates, are added since precipitation might occur. In the case of epinephrine containing solutions, mixing with alkaline solutions may cause rapid degradation of epinephrine.

Composition and Packaging

0.5% with epinephrine 1:200 000: Contains 5 mg bupivacaine hydrochloride per mL.

Single dose cartridges of 1.8 mL; boxes of 50.

These solutions are made isotonic with NaCl and the pH is adjusted with NaOH or HCl. The pH range for solutions with epinephrine is 3.8 to 4.2. Each mL of solution contains epinephrine bitartrate 0.0091 mg and, as non medicinal ingredients, sodium metabisulfite, monothioglycerol and ascorbic acid as antioxidants, sodium lactate buffer, edetate calcium disodium as stabilizer and water for injection.

Cook-Walte®

Sponsored by:
Septodont Inc., Cambridge, Ontario, Canada, N1R 6X3

Rev. 03/2018 (2430-0)

Cook-Waite®

Marcaïne®

(chlorhydrate de bupivacaïne et épinéphrine pour injection USP)
Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 % et épinéphrine 1:200 000

POUR INTERVENTIONS DENTAIRES. Notice pour l'information du dosage / Pour plus d'information posologique, voir la monographie.

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Parentérale	Marcaïne® (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) Solution stérile 0,5 % avec épinéphrine 1:200 000 (sous forme de bitartrate)	Chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, monothioglycérol, acide ascorbique, solution de lactate de sodium à 60 %, EDTA de calcium et de disodium, métabisulfite de sodium et eau ppi.

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

Adulte (> 18 ans) : Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) est indiqué pour la réalisation d'une anesthésie ou d'une analgésie, locale ou régionale, au cours des procédures suivantes :

- Procédures d'infiltration locale;
- Blocs nerveux périphériques.

Les procédures standard pour infiltration locale, blocs nerveux (majeurs ou mineurs) doivent être respectées.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les sujets âgés doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

Population pédiatrique (< 2 ans) : L'administration d'une injection de bupivacaïne, sous quelque forme que ce soit, n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de deux ans en l'absence actuelle de connaissances suffisantes dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à la bupivacaïne ou à tout autre anesthésique local de type amide ou aux autres constituants des formes injectables de bupivacaïne.
- Pour l'anesthésie locorégionale intraveineuse (Bloc de Bier) dans la mesure où les fuites involontaires de bupivacaïne sur le garrot peuvent provoquer des réactions toxiques. L'arrêt cardiaque et le décès sont survenus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- En cas de choc sévère et de bloc cardiaque, et lorsqu'il y a une inflammation ou un sepsis à proximité du site proposé pour l'injection.
- Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au métabisulfite de sodium (voir **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS AYANT UNE BONNE HABITUDE DU DIAGNOSTIC ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ LIÉE À LA DOSE, AINSI QU'AUX AUTRES URGENCES MAJEURES POUVANT SURVENIR SECONDAIREMENT AU BLOC NERVEUX À EFFECTUER, ET SEULEMENT APRÈS S'ÊTRE ASSURÉ DE POUVOIR DISPOSER IMMÉDIATEMENT DU MATÉRIEL DE RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE, DE MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION D'URGENCE, Y COMPRIS D'OXYGÈNE ET DU PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR LA PRISE EN CHARGE APPROPRIÉE DES RÉACTIONS TOXIQUES ET DES URGENCES QUI LEUR SONT LIÉES (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE). UN RETARD DANS LA BONNE PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ DOSE-DÉPENDANTE, UNE VENTILATION INSUFFISANTE (QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE) ET/OU UNE ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT CONDUIRE AU DÉVELOPPEMENT D'UNE ACIDOSE, À UN ARRÊT CARDIAQUE ET, POTENTIELLEMENT, AU DÉCÈS.

LA DOSE D'ANESTHÉSIQUE LA PLUS BASSE POSSIBLE PROCURANT UNE ANESTHÉSIE EFFICACE OU UNE ANALGÉSIE DOIT ÊTRE UTILISÉE POUR ÉVITER DES TAUX PLASMATIQUES ÉLEVÉS ET DE GRAVES RÉACTIONS INDÉSIRABLES. LES INJECTIONS DOIVENT ÊTRE RÉALISÉES LENTEMENT OU PAR PALIERS EN ASPIRANT FRÉQUEMMENT AVANT ET AU COURS DE L'INJECTION POUR ÉVITER TOUTE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Les précautions suivantes s'appliquent à tous les anesthésiques locaux : Choisir des aiguilles ayant la bonne longueur et le bon biseau pour la technique employée. Injecter lentement en aspirant souvent, et si du sang est aspiré, déplacer l'aiguille. Une injection intravasculaire accidentelle peut provoquer des complications graves. L'absorption est plus rapide quand les injections sont faites dans des tissus hautement vascularisés. Cependant, une aspiration négative n'est pas fiable à 100 %.

L'injection répétée de doses de bupivacaïne peut entraîner une augmentation significative de ses taux sanguins en raison d'une accumulation du médicament ou de ses métabolites, ou d'une lente dégradation métabolique. La tolérance de concentrations sanguines élevées varie en fonction de l'état physique du patient.

Le bloc des nerfs périphériques principaux peut nécessiter l'administration d'un volume important d'anesthésique local dans des zones fortement vascularisées, souvent à proximité de grands vaisseaux, avec un risque majoré d'injection intravasculaire et/ou d'absorption systémique rapide pouvant conduire à des concentrations plasmatiques élevées.

Les solutions contenant de l'épinéphrine ne doivent pas être injectées dans des tissus vascularisés par des artères terminales, comme les doigts, les orteils, les oreilles, le nez et le pénis.

Les procédures d'anesthésie locale doivent être menées à distance suffisante d'une région inflammatoire. Les injections ne doivent pas être réalisées au travers d'un tissu enflammé ou en cas d'infection dans ou à proximité du site d'injection.

Cardiovasculaire

La décision d'utiliser un anesthésique local contenant un vasoconstricteur chez un patient ayant une maladie vasculaire périphérique dépendra de l'appréciation par le médecin des bénéfices par rapport aux risques.

Des arrêts cardiaques ou des décès ont été signalés au cours de l'utilisation de bupivacaïne pour un bloc nerveux périphérique. Dans certains cas, la réanimation a été difficile ou impossible en dépit d'une préparation et d'une prise en charge apparemment appropriée.

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été décrits en cas d'utilisation de la bupivacaïne dans des procédures d'anesthésie locale ayant pu aboutir à des concentrations systémiques élevées de la molécule.

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une hypertension sévère ou non traitée, une cardiopathie ischémique, une insuffisance vasculaire cérébrale, un bloc de branche, une maladie vasculaire périphérique et toute autre affection susceptible d'être aggravée par les effets de l'épinéphrine.

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant une bradycardie ou une altération des fonctions cardiovasculaires parce qu'ils pourraient avoir plus de difficultés à compenser les modifications fonctionnelles associées au ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire causée par les anesthésiques locaux de type amide.

Les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire complet ou partiel nécessitent une attention particulière dans la mesure où les anesthésiques locaux doivent déprimer la conduction myocardique. Pour réduire le risque de réactions indésirables potentiellement graves, il y a lieu d'essayer d'optimiser l'état du patient avant de procéder à des blocs nerveux importants. La posologie doit être adaptée en conséquence.

Système endocrinien

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) doit être utilisé avec prudence chez les patients dont les antécédents médicaux et l'évaluation physique suggèrent l'existence d'une hyperthyroïdie mal contrôlée ou d'un diabète avancé.

Injection dans la région de la tête et du cou

De relativement petites doses d'anesthésiques locaux injectées dans la région de la tête et du cou, y compris pour des blocs rétrobulbaires, dentaires ou du ganglion cervico-thoracique, peuvent provoquer des réactions indésirables semblables à la toxicité systémique observée avec les injections intravasculaires accidentelles de plus grandes doses. Les procédures d'injection nécessitent une attention extrême.

Un état confusionnel, des convulsions, une dépression respiratoire et/ou un arrêt respiratoire, une excitation ou une dépression cardiovasculaire aboutissant à un arrêt cardiaque ont été décrits. Ces réactions peuvent être causées par l'injection intra-artérielle de l'anesthésique local avec reflux vers la circulation sanguine cérébrale. Elles peuvent aussi être dues à la ponction de la gaine dure-mérienne du nerf optique au cours d'un bloc rétrobulbaire avec diffusion de l'anesthésique local le long de l'espace sous-dural jusqu'au mésencéphale. Les patients recevant de tels blocs doivent rester en observation et sous surveillance continues de leurs fonctions cardiaques et respiratoires. Le matériel de réanimation et le personnel nécessaire pour le traitement de ces réactions indésirables doivent être immédiatement disponibles. Les recommandations posologiques ne doivent pas être dépassées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Troubles hépatiques

Dans la mesure où les anesthésiques locaux de type amide, comme la bupivacaïne, sont métabolisés par le foie, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant une atteinte hépatique. En raison de leur incapacité à métaboliser normalement des anesthésiques locaux, les patients ayant une affection hépatique grave ont un risque plus élevé de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent du choix de la bonne dose, d'une technique correcte, de précautions appropriées et de la préparation pour répondre aux urgences éventuelles. Les procédures d'anesthésie régionale et locale ne doivent être effectuées que dans des locaux correctement équipés et disposant du personnel nécessaire.

Le matériel de réanimation et les médicaments de réanimation majeure, y compris l'oxygène, doivent être immédiatement disponibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**). Au cours de blocs nerveux régionaux majeurs, les patients doivent avoir un état de santé optimal; de plus, une perfusion par cathéter à demeure doit être en place pour assurer une voie intraveineuse fonctionnelle. Le clinicien responsable doit avoir la formation adaptée et appropriée pour la procédure à réaliser. Il doit prendre les précautions nécessaires pour éviter une injection intravasculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et doit avoir l'habitude du diagnostic et du traitement des effets indésirables, de la toxicité systémique et des autres complications (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE**).

Une surveillance constante et soigneuse des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (caractère adéquat de la ventilation) et de l'état de conscience du patient doit être effectuée après chaque injection d'anesthésique local. Il faut garder à l'esprit qu'à ce moment-là, certains symptômes peuvent être des signes d'alerte d'une toxicité sur le système nerveux central, notamment : agitation, anxiété, incohérence du discours, sensation de tête vide, engourdissement et fourmillements dans la bouche et les lèvres, goût métallique, acouphènes, étourdissements, vision floue, tremblements, secousses musculaires, dépression ou somnolence.

Troubles rénaux

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez des patients en mauvais état général lié à une altération sévère de la fonction rénale, même si une anesthésie régionale est souvent indiquée chez ces patients.

Hypersensibilité

Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) contient du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut provoquer des réactions de type allergique, y compris des symptômes d'anaphylaxie, mettant la vie en danger et des épisodes asthmatiques moins graves chez certaines personnes à risque. La prévalence globale de la sensibilité au sulfite dans la population générale est inconnue, mais est probablement faible. L'allergie aux sulfites est rencontrée plus souvent chez les sujets asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Populations particulières

Les patients très fragiles ou présentant une maladie aiguë doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

Femmes enceintes : Une baisse de la survie dans les portées de jeunes rats et un effet embryocide chez les lapins ont été observés quand du chlorhydrate de bupivacaïne était administré à ces espèces à des doses comparables à, respectivement, 9 et 5 fois la dose quotidienne maximum recommandée chez l'homme (400 mg).

Il n'existe aucune étude adaptée et bien contrôlée chez des femmes enceintes sur les effets de la bupivacaïne sur le fœtus en développement. La bupivacaïne ne doit être utilisée au cours de la grossesse que si le bénéfice espéré justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement : La bupivacaïne est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement faibles qu'il y a habituellement peu de risques d'affecter le nourrisson aux doses thérapeutiques. On ignore si l'épinéphrine passe dans le lait maternel ou non, mais il est peu probable qu'elle ait un impact sur le nourrisson nourri au sein.

Pédiatrie : L'administration d'une injection de bupivacaïne, sous quelque forme que ce soit, n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de deux ans en l'absence actuelle de connaissances suffisantes dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées : Les sujets âgés doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions à la bupivacaïne sont caractéristiques de celles associées aux autres anesthésiques d'action locale de type amide.

Les réactions indésirables aux anesthésiques locaux sont très rares en l'absence de surdose ou d'injection intravasculaire accidentelle.

Les effets indésirables aigus le plus souvent rencontrés qui exigent une prise en charge immédiate sont liés au système nerveux central (SNC) et à l'appareil cardiovasculaire. Ces réactions indésirables sont généralement liées à la dose et dues à des concentrations plasmatiques élevées qui peuvent être la conséquence d'un surdosage (voir **SURDOSAGE**), d'une absorption rapide à partir du site d'injection, d'une tolérance diminuée ou d'une injection intravasculaire accidentelle. Les facteurs influençant la liaison aux protéines plasmatiques (par exemple, les maladies qui perturbent la synthèse des protéines ou la compétition d'autres médicaments pour la liaison aux protéines) peuvent diminuer la tolérance individuelle.

Système nerveux central : Agitation, anxiété, étourdissements, acouphènes, vision floue ou tremblements peuvent survenir, et précéder éventuellement des convulsions. Toutefois, l'excitation peut être transitoire ou absente, une dépression constituant la première manifestation de la réaction indésirable. Elle peut être rapidement suivie par un état de somnolence qui va se confondre dans la perte de conscience avec arrêt respiratoire. Les autres effets sur le système nerveux central peuvent être : nausées, vomissements, frissons, paresthésies, engourdissement de la langue, hyperacousie, étourdissements, dysarthrie et constriction des pupilles.

Appareil cardiovasculaire : De fortes doses ou une injection intravasculaire accidentelle peuvent conduire à des concentrations plasmatiques élevées et à une dépression liée du myocarde, une diminution du débit cardiaque, un bloc de branche cardiaque, une hypotension, une bradycardie, une hypertension, une arythmie ventriculaire (incluant tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire) et un arrêt cardiaque. Les réactions dues à une absorption systémique peuvent être d'apparition lente ou rapide. Un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **SURDOSAGE**).

Allergiques : Les réactions de type allergique sont rares (< 0,1 %) et peuvent survenir à la suite d'une sensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels que : urticaire, prurit, érythème, œdème de Quincke (incluant l'œdème laryngé), tachycardie, éternuements, nausées, vomissements, étourdissements, syncope, sueurs excessives, température élevée et, dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

Neurologiques : L'incidence des réactions neurologiques indésirables peut être rapportée à la dose totale d'anesthésique administrée, mais dépend aussi du médicament utilisé dans chaque cas, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. Les effets neurologiques peuvent être liés aux techniques d'anesthésie locale, avec ou sans la contribution du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales concernant l'administration

Généralités

Comme avec tous les anesthésiques locaux, la posologie varie et est fonction de plusieurs facteurs : la zone à anesthésier, la vascularisation des tissus, le nombre de segments nerveux à bloquer, la profondeur de l'anesthésie et le degré de relaxation musculaire requis, la tolérance individuelle, la technique d'anesthésie et l'état physique du patient. La posologie et la concentration les plus basses nécessaires pour l'obtention d'une anesthésie efficace doivent être utilisées.

Aux doses recommandées, la bupivacaïne provoque un blocage sensitif complet, mais l'action sur les fonctions motrices varie en fonction de la concentration.

- Une concentration de 0,50 % procure un bloc nerveux, mais la relaxation peut être insuffisante pour des interventions au cours desquelles une relaxation musculaire complète est essentielle.

Populations particulières

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez des patients en mauvais état général en raison de la rage ou d'autres facteurs compromettants tels qu'une maladie hépatique avancée ou un trouble rénal sévère bien que les anesthésies locorégionales soient souvent indiquées chez de tels patients.

Les patients âgés, très fragiles ou présentant une maladie aiguë doivent recevoir des doses réduites tenant compte de leur âge et de leur état physique.

Dose recommandée et adaptation de la posologie

La durée de l'anesthésie par la bupivacaïne est telle que, pour la majorité des procédures, une dose unique suffit. La limite maximum de dose doit être individualisée dans chaque cas après l'évaluation de la taille du patient et de son état physique, ainsi que de la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un site d'injection donné. À ce jour, une dose unique de bupivacaïne, jusqu'à 225 mg avec épinéphrine 1:200 000 et 175 mg sans épinéphrine, est utilisée dans la grande majorité des cas; il est possible d'individualiser la dose pour chaque cas avec un peu plus ou un peu moins de médicament. Les doses maximales de bupivacaïne à utiliser sont envisagées pour un homme jeune en bonne santé de 70 kilos; il n'est toutefois pas recommandé de dépasser cette dose chez des personnes pesant davantage. À l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de preuves cliniques avec des administrations multiples ou des techniques d'administration intermittente pour permettre des recommandations précises si de telles procédures sont utilisées. Cependant, une expérience clinique limitée dans ce domaine indique que la bupivacaïne peut être répétée au bout de 3 à 6 heures. Des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 400 mg ont été utilisées. La durée de l'action anesthésique peut être prolongée en ajoutant un agent vasoconstricteur comme l'épinéphrine.

Lors de l'utilisation de blocs prolongés, il faut envisager le risque d'atteindre une concentration plasmatique toxique ou d'induire une lésion nerveuse locale. La limite de posologie maximale doit être déterminée en évaluant la taille et l'état physique du patient, et en prenant en compte la vitesse habituelle d'absorption systémique à partir d'un site d'injection spécifique. L'expérience accumulée à ce jour indique qu'une dose de 400 mg administrés en 24 heures est bien tolérée chez des adultes moyens. Cette dose par 24 heures ne doit pas être dépassée tant que des connaissances supplémentaires n'auront pas été collectées. Pour éviter une injection intravasculaire, il y a lieu d'aspirer à la seringue avant et régulièrement pendant l'administration de la dose principale qui doit être injectée lentement ou par paliers, à une vitesse de 25 à 50 mg/min, tout en surveillant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Une injection intravasculaire accidentelle peut être identifiée devant une accélération transitoire du rythme cardiaque; une injection intrathécale accidentelle sera identifiée par des signes de bloc médullaire. L'injection doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue de symptômes de toxicité.

Enfants

Dans l'attente de connaissances suffisantes, l'utilisation de la bupivacaïne n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de deux ans.

Tableau 1 - Recommandations posologiques chez les enfants (âgés de plus de deux ans) pour la bupivacaïne avec épinéphrine

Type de bloc	Conc. (%)	Chaque dose	
		mL/kg	mg/kg
Infiltration locale	0.5	Jusqu'à 0,4	Jusqu'à 2

Remarque : La bupivacaïne avec épinéphrine peut être utilisée pour une anesthésie ou une analgésie en complément d'une anesthésie générale légère.

SURDOSAGE

Une toxicité systémique aiguë liée aux anesthésiques locaux est généralement due à des concentrations plasmatiques élevées observées au cours de l'utilisation thérapeutique des anesthésiques locaux ou d'une injection accidentelle intravasculaire ou sous-arachnoïdienne, ou d'une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones vascularisées, ou d'un surdosage, et se traduit essentiellement par des signes du système nerveux central et du système cardio-vasculaire (Voir **réactions indésirables** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les réactions du système nerveux central sont semblables pour tous les anesthésiques locaux de type amide, alors que les réactions cardiaques dépendent davantage du médicament, à la fois sur le plan quantitatif et sur le plan qualitatif.

Symptômes

L'injection intravasculaire accidentelle d'un anesthésique local peut provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (dans un délai de quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison d'une augmentation plus lente de la concentration sanguine de l'anesthésique local.

La toxicité sur le système nerveux central est une réponse graduelle avec des signes et symptômes de sévérité croissante. Les premiers symptômes à apparaître sont habituellement des paresthésies péribuccales, un engourdissement de la langue, des étourdissements, une hyperacousie, des acouphènes et des troubles de la vision. Une dysarthrie, des secousses musculaires ou des tremblements sont plus graves et précèdent la survenue de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec un comportement névrotique. Une perte de connaissance et une crise de grand mal peuvent suivre, pouvant durer de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement après les convulsions à cause d'une augmentation de l'activité musculaire, et aussi à cause d'une perturbation de la respiration normale et la perte de perméabilité des voies respiratoires. Une apnée peut survenir dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie augmentent et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La guérison est due à la redistribution, au métabolisme subséquent ainsi qu'à l'excrétion de l'anesthésique local. La récupération peut être rapide, sauf si de grandes quantités de médicament ont été administrées.

La toxicité sur l'appareil cardiovasculaire peut être observée dans des cas graves, et elle est habituellement précédée par les signes de toxicité sur le système nerveux central.

Les réactions toxiques cardiovasculaires sont habituellement liées à une action dépressive sur le système de conduction cardiaque et le myocarde, conduisant à une baisse du débit cardiaque, une hypotension, un bloc de branche cardiaque, une bradycardie et parfois une arythmie ventriculaire (y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) et un arrêt cardiaque.

Traitement

Le premier élément à prendre en compte est la prévention, réalisée au mieux grâce à une surveillance constante et attentive des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque injection de l'anesthésique. Au premier signe de changement, il faut administrer de l'oxygène. Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'injection de l'anesthésique local doit être immédiatement arrêtée.

LA PREMIÈRE ÉTAPE DE LA PRISE EN CHARGE DE RÉACTIONS TOXIQUES SYSTÉMIQUES, COMME DE L'HYPOVENTILATION OU D'UNE APNÉE, EST D'ASSURER IMMÉDIATEMENT (PUIS DE MAINTENIR) LA LIBERTÉ DES VOIES AÉRIENNES DU PATIENT, D'UTILISER UNE VENTILATION ASSISTÉE OU CONTRÔLÉE AVEC DE L'OXYGÈNE PUR, ET ENFIN D'UTILISER UN SYSTÈME D'ADMINISTRATION PERMETTANT IMMÉDIATEMENT DE MAINTENIR UNE PRESSION POSITIVE DANS LES VOIES AÉRIENNES AU MASQUE OU PAR INTUBATION ENDOTRACHÉALE. Cela peut prévenir la survenue de convulsions s'il n'y en a pas déjà eu.

Le traitement de soutien du système cardiovasculaire comporte des liquides administrés par voie intraveineuse (IV) et, s'il y a lieu, des agents vasopresseurs (comme l'épinéphrine qui augmente la contractilité myocardique).

Utiliser, si nécessaire, des médicaments pour contrôler les convulsions. L'injection d'un relaxant musculaire par bolus intraveineux (par exemple, succinylcholine 1 mg/kg de poids corporel) paralysera le patient sans déprimer le système nerveux central ou l'appareil cardiovasculaire et facilitera l'intubation endotrachéale, la ventilation contrôlée, garantissant une oxygénation optimale. Un anticonvulsivant doit être administré par voie intraveineuse si les convulsions ne cessent pas spontanément après 15 à 20 secondes. Une dose de diazépam en bolus intraveineux (0,1 mg/kg) ou de thiopental (1-3 mg/kg) permettra la ventilation et bloquera la stimulation du système nerveux central; cependant, ces médicaments dépriment également le SNC ainsi que les fonctions respiratoires et cardiaques, aggravant une possible dépression déjà présente, ce qui peut se traduire par la survenue d'une apnée. Le thiopental contrôlera rapidement les convulsions; l'action du diazépam sera plus lente. Des convulsions prolongées peuvent menacer la ventilation et l'oxygénation du patient. L'administration intraveineuse de barbituriques, d'anticonvulsivants ou de relaxants musculaires ne doit être pratiquée que par des personnes ayant l'habitude de les utiliser. Pour plus d'information sur les techniques et procédures spécifiques, se reporter aux ouvrages de référence.

Des données cliniques récentes collectées chez des patients présentant des convulsions induites par un anesthésique local ont démontré la progression rapide en une minute de l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose avec la bupivacaïne, après l'apparition des convulsions. Ces observations suggèrent que la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone sont très augmentées au cours des convulsions induites par un anesthésique local et elles mettent en lumière l'importance d'une ventilation immédiate et efficace avec de l'oxygène, ce qui peut éviter un arrêt cardiaque.

Si une dépression cardiovasculaire est évidente (hypotension, bradycardie), 5 à 10 mg IV d'épinéphrine doivent être administrés et éventuellement répétés, si nécessaire, après 2 à 3 minutes. Les enfants doivent recevoir de l'éphédrine en tenant compte de leur âge de leur poids.

Une réanimation cardiopulmonaire doit être immédiatement instituée en cas de survenue d'un arrêt circulatoire. Une oxygénation et ventilation optimales continues ainsi qu'un soutien circulatoire et le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale, car l'hypoxie et l'acidose augmenteront la toxicité systémique des anesthésiques locaux. De l'épinéphrine (0,1 à 0,2 mg en injection intraveineuse ou intracardiaque) doit être administrée dès que possible et répétée si nécessaire. Le succès de la réanimation peut nécessiter des efforts prolongés.

La position en décubitus dorsal est dangereuse chez les femmes enceintes à terme en raison de la compression de l'aorte et de la veine cave par l'utérus gravide. En conséquence, au cours du traitement d'une toxicité systémique, d'une hypotension maternelle ou d'une bradycardie fœtale à la suite d'un bloc régional, la parturiente doit être maintenue en décubitus latéral gauche si possible, ou il faut tenter de déplacer l'utérus manuellement pour libérer les grands vaisseaux. La réanimation des patientes obstétricales peut prendre davantage de temps que la réanimation des femmes qui ne sont pas enceintes; la compression cardiaque à thorax fermé risque d'être inefficace. L'accouchement rapide du fœtus peut améliorer la réponse aux efforts de réanimation.

En cas de survenue d'un arrêt cardiaque, un bon résultat peut nécessiter des efforts de réanimation prolongée.

Pour prendre en charge un surdosage présumé de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver Marcaïne (Chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F). Ne pas congeler. Tenir Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec épinéphrine) à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est colorée ou si elle contient un précipité.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRE

Compte tenu de la sensibilité de l'épinéphrine, les solutions de Marcaïne (chlorhydrate de bupivacaïne avec bitartrate d'épinéphrine 1:200 000 pour injection USP) ne doivent pas être passées à l'autoclave et doivent être protégées de la lumière. Ne pas utiliser si la solution a une coloration rosée ou semble plus foncée qu'un jaune pâle, ou si elle contient un précipité.

Des précautions appropriées doivent être prises pour éviter un contact prolongé entre les solutions d'anesthésique local contenant de l'épinéphrine (pH faible) et des surfaces métalliques (aiguilles et éléments métalliques des seringues, par exemple) car les ions métalliques dissous, notamment les ions de cuivre, peuvent provoquer une irritation locale sévère (enflure, œdème) au niveau du site de l'injection et accélérer la dégradation de l'épinéphrine.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

La solubilité de la bupivacaïne est limitée à un pH > 6,5. Cela doit être pris en compte lorsque des solutions alcalines (des bicarbonates) sont ajoutées, car une précipitation pourrait alors avoir lieu. Dans le cas de solutions contenant de l'épinéphrine, un mélange avec des solutions alcalines peut provoquer une dégradation rapide de l'épinéphrine.

Composition et conditionnement

0,5 % avec épinéphrine 1:200 000 : Contient 5 mg de chlorhydrate de bupivacaïne par millilitre.

Flacons unitaires de 1,8 mL; boîtes de 50.

Ces solutions sont rendues isotonique avec du NaCl et le pH est ajusté avec de la soude ou de l'acide chlorhydrique. La plage de pH pour les solutions contenant de l'épinéphrine est de 3,8 à 4,2. Chaque millilitre de solution contient 0,0091 mg de bitartrate d'épinéphrine ainsi que des ingrédients non médicamenteux : métabisulfite de sodium, monothioglycérol et acide ascorbique comme antioxydant, lactate de sodium comme tampon, EDTA de calcium et de disodium comme stabilisateur, et de l'eau pour injection.

Cook-Waite®

Le commanditaire:
Septodont Inc., Cambridge, Ontario, Canada N1R 6X3

Révisé 03/2018 (2430-0)