FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levobupivacaína Altan 2,5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro contiene 2,5 mg de levobupivacaína (como hidrocloruro).
Cada ampolla de 10 ml contiene 25 mg de levobupivacaína (como hidrocloruro).
Excipientes: 3,5 mg/ml de sodio por ampolla.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.
Solución incolora, transparente.
pH: 4,0-6,5
Osmolalidad: 261-319 mOsmol/Kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
Anestesia quirúrgica

- Mayor, p. ej. epidural, (incluyendo para cesárea), intratecal, bloqueo de nervio periférico.
- Menor, p. ej. infiltración local, bloqueo peribulbar en cirugía oftálmica.

Tratamiento del dolor,

- Perfusión epidural continua, administración epidural de bolo único o múltiple para el tratamiento del dolor, especialmente dolor postquirúrgico o analgesia del parto.

Población pediátrica

Analgesia (bloqueo ilioinguinal/ iliohipogástrico).

No existen datos disponibles en población pediátrica menor de 6 meses.

4.2. Posología y forma de administración

La levobupivacaína debe administrarse únicamente por un médico que tenga el entrenamiento y la experiencia necesarios, o bajo su supervisión.

La siguiente tabla es una guía para la dosificación de los bloqueos realizados más frecuentemente. En analgesia (p.ej. administración epidural para el tratamiento del dolor) se recomiendan las concentraciones y dosis más bajas. Cuando se requiere anestesia profunda o prolongada con bloqueo motor completo (p.ej. bloqueo epidural o peribulbar) pueden emplearse las concentraciones más altas. Se recomienda una aspiración cuidadosa antes y durante la inyección para evitar la inyección intravascular.

Hay experiencia limitada relativa a la seguridad del tratamiento con levobupivacaina durante periodos superiores a 24 horas. Con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones neurológicas graves, tanto el paciente como la duración de la administración de levobupivacaina deben ser estrechamente monitorizados (ver sección 4. 4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La aspiración debe repetirse antes y durante la administración de una dosis en bolo, que debe inyectarse lentamente y en incrementos de dosis a una velocidad de 7,5-30 mg/min, mientras se monitorizan estrechamente las funciones vitales del paciente y se mantiene contacto verbal con el mismo.

Si aparecen síntomas tóxicos, se debe interrumpir inmediatamente la inyección.

Dosis máxima
La dosis máxima debe determinarse evaluando el tamaño y el estado físico del paciente, junto con la concentración del medicamento y el área y la vía de administración. Existe una variación individual en el comienzo y la duración del bloqueo. La experiencia obtenida en los ensayos clínicos muestra que el bloqueo sensitivo adecuado para cirugía se produce a los 10-15 minutos tras la administración epidural, con un tiempo de regresión en el rango de 6-9 horas.

La dosis única máxima recomendada es de 150 mg. Pueden requerirse dosis adicionales cuando se necesite un bloqueo motor y sensitivo sostenido para un procedimiento prolongado. La dosis máxima recomendada, para un período de tiempo de 24 horas, es de 400 mg. Para el tratamiento del dolor postquirúrgico, la dosis no debe sobrepasar los 18,75 mg/hora.

Obstetricia
Para cesárea, no deben utilizarse concentraciones superiores a la solución de 5mg/ml (ver sección 4.3). La dosis máxima recomendada es de 150 mg.

Para analgesia en el parto por perfusión epidural, la dosis no debe sobrepasar los 12,5 mg/hora.

Población pediátrica
En niños , la dosis máxima recomendada para analgesia (bloqueo ilioinguinal/ iliohipogástrico) es de 1,25 mg/kg/en cada lado. La dosis máxima debe ajustarse de acuerdo con el tamaño, la constitución corporal y el estado físico del paciente/niño.

No se han establecido la seguridad y eficacia de levobupivacaína en niños para otras indicaciones.

Poblaciones especiales
En pacientes debilitados, pacientes de edad avanzada o sumamente enfermos, se deben administrar dosis reducidas de levobupivacaína adecuadas a su estado físico.

En el tratamiento del dolor postquirúrgico debe tenerse en cuenta la dosis administrada durante la cirugía.
No hay datos relevantes en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla de dosis

	Concentración (mg/ml)[1]	**Dosis**	**Bloqueo motor**
Anestesia Quirúrgica **Bolo epidural (lento) para cirugía[2]** **-Adultos**	**5-7,5**	**10-20 ml (50-150 mg)**	**Moderado a completo**
Inyección epidural lenta para cesárea[3]	**5**	**15-30 ml (75-150 mg)**	**Moderado a completo**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Intratecal	**5**	**3 ml (15 mg)**	**Moderado a completo**
Nervio Periférico Bloqueo ilio-inguinal/ ilio-hipogástrico en niños<12 años[4]	**2,5-5 2,5 5**	**1-40 ml (2,5-150 mg máx.) 0,5 ml/kg/lado (1,25 mg/kg/lado) 0,25 ml/kg/lado (1,25 mg/kg/lado)**	**Moderado a completo No aplicable**
Oftálmica (bloqueo peribulbar)	**7,5**	**5-15 ml (37,5-112,5 mg)**	**Moderado a completo**
Infiltración local -Adultos	**2,5**	**1-60 ml (2,5-150 mg máx.)**	**No aplicable**
<u>Tratamiento del dolor</u>[5]			
Analgesia en el parto (bolo epidural[6])	**2,5**	**6-10 ml (15-25 mg)**	**Mínimo a moderado**
Analgesia en el parto (perfusión epidural)	**1,25 [7]**	**4-10 ml/h (5-12,5 mg/h)**	**Mínimo a moderado**
Dolor postquirúrgico	**1,25 [7] 2,5**	**10-15 ml/h (12,5-18,75 mg/h) 5-7,5 ml/h (12,5-18,75 mg/h)**	**Mínimo a moderado Mínimo a moderado**

[1] La solución inyectable y para perfusión de levobupivacaina está disponible en soluciones de 2,5-5-7,5 mg/ml
[2] Difundir durante 5 minutos (ver también el texto)
[3] Administrado durante 15-20 minutos
[4] No existen datos disponibles en población pediátrica menor de 6 meses.
[5] En los casos en que levobupivacaina se combine con otros fármacos, p.ej opioides, en el tratamiento del dolor, la dosis de levobupivacaina debe reducirse y es preferible usar una concentración menor (p. ej. 1,25 mg/ml)
[6] El intervalo mínimo recomendado entre las inyecciones intermitentes es de 15 minutos.
[7] Para información referente a diluciones, ver sección 6.6

4.3. Contraindicaciones

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia regional, independientemente del anestésico local utilizado.

Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad conocida a levobupivacaína, anestésicos locales de tipo amida (ver sección 4.8) o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas para anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier).

Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas en pacientes con hipotensión grave, como shock cardiogénico o hipovolémico.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas para uso en bloqueo paracervical en obstetricia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las formas de anestesia local y regional con levobupivacaína, se deben llevar a cabo en instalaciones bien equipadas, y ser administradas por personal entrenado y experimentado en las técnicas de anestesia requeridas, y que esté capacitado para diagnosticar y tratar cualquier efecto adverso indeseable que pueda producirse.

La levobupivacaina puede causar reacciones alérgicas agudas, efectos cardiovasculares y daños neuromusculares, ver sección 4.8.
Levobupivacaína se debe utilizar con precaución en anestesia regional en pacientes con deterioro de la función cardiovascular, p. ej., arritmias cardíacas graves (ver sección 4.3).

Ha habido informes post-comercialización de condrolisis en los pacientes que recibieron infusión intraarticular postoperatoria continua de anestésicos locales. La mayoría de los casos reportados de condrolisis han implicado a la articulación del hombro. Debido a múltiples factores contribuyentes y a la inconsistencia en la literatura científica en relación con el mecanismo de acción, la causa no ha sido establecida. La infusión continua intraarticular no es una indicación aprobada para la levobupivacaína.

La administración de anestésicos locales en el sistema nervioso central, bien por administración intratecal o epidural, en pacientes con enfermedades del SNC preexistentes puede, potencialmente, agravar algunas de dichas enfermedades. Por tanto, se debe realizar una evaluación del estado clínico del paciente cuando se contemple la anestesia epidural o intratecal en dichos pacientes.

Anestesia epidural
Durante la administración epidural de levobupivacaína, se deben administrar soluciones concentradas (0,5-0,75%) en dosis crecientes de 3 a 5 ml, con suficiente tiempo entre dosis para poder detectar cualquier manifestación tóxica debida a una inyección intravascular o intratecal involuntarias. Se han notificado casos de bradicardia grave, hipotensión e insuficiencia respiratoria con fallo cardiaco (algunos de ellos mortales), en conjunción con anestésicos locales, incluyendo la levobupivacaína.

Cuando se inyecten dosis altas, por ejemplo en bloqueo epidural, se recomienda la administración de una dosis de prueba de 3-5 ml de lidocaína con adrenalina. Así, la inyección intravascular involuntaria se reconocerá por un incremento temporal del ritmo cardíaco, y la inyección intratecal accidental por signos de bloqueo espinal.

También se deben realizar aspiraciones con la jeringa antes y durante cada inyección adicional cuando se utilicen técnicas de catéter continuo (intermitente). No obstante, la inyección intravascular es posible incluso si las aspiraciones de sangre son negativas. Durante la administración de anestesia epidural, es recomendable administrar una dosis inicial de prueba y monitorizar los efectos antes de administrar la dosis completa.

La anestesia epidural con cualquier anestésico local puede causar hipotensión y bradicardia. Todos los pacientes deben tener establecida una vía intravenosa. Debe asegurarse la disponibilidad de los fluidos apropiados, vasopresores, anestésicos con actividad anticonvulsivante, miorelajantes y atropina, un equipo de reanimación y la presencia de un especialista (ver sección 4.9).

Analgesia epidural
Existen notificaciones post-comercialización de síndrome de cauda equina y casos indicativos de neurotoxicidad (ver sección 4.8) temporalmente asociadas al uso de levobupivacaina durante al menos 24 horas para analgesia epidural.

Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos se produjeron secuelas permanentes cuando

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

levobupivacaina se administró durante más de 24 horas. Por lo tanto, la perfusión de levobupivacaina por un periodo superior a 24 horas se debe considerar cuidadosamente y sólo usarse cuando el beneficio para el paciente supere claramente el riesgo.

Es esencial que se realice la aspiración de sangre o de líquido cefalorraquídeo (cuando proceda) antes de inyectar cualquier anestésico local, tanto antes de la dosis original como de las dosis posteriores, para evitar la inyección intravascular o intratecal. Sin embargo, una aspiración negativa no asegura contra la inyección intravascular o intratecal. La levobupivacaína se debe utilizar con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o agentes estructuralmente relacionados con los anestésicos locales tipo amida, ya que los efectos tóxicos de estos medicamentos son aditivos.

Bloqueo regional de nervios principales
El paciente debe tener una perfusión IV constante de fluidos, a través de un catéter permanente, para asegurar el funcionamiento de la vía intravenosa. Se debe utilizar la menor dosis eficaz de anestésico local para evitar altos niveles plasmáticos y reacciones adversas graves. Se debe evitar la inyección rápida de grandes volúmenes de solución de anestésico local, y por tanto, se deben utilizar dosis fraccionadas (incrementales) cuando sea posible.

Utilización en zonas de cabeza y cuello
Las dosis bajas de anestésico local inyectado en zonas de cabeza y cuello, incluyendo bloqueo retrobulbar, dental y de los ganglios cervicotorácicos, pueden provocar reacciones adversas similares a la toxicidad sistémica observada con inyecciones intravasculares accidentales de dosis mayores. Los procedimientos de inyección requieren sumo cuidado. Las reacciones se pueden deber a una inyección intraarterial del anestésico local con flujo retrógrado a la circulación cerebral. También se pueden deber a una punción de la duramadre del nervio óptico durante un bloqueo retrobulbar con difusión de algún anestésico local a través del espacio subdural al mesencéfalo. Los pacientes en los que se practiquen dichos bloqueos, deben tener monitorizadas la circulación y la respiración y ser constantemente observados. Debe haber disposición inmediata de equipos de reanimación y personal para tratar dichas reacciones adversas.

Utilización en cirugía oftálmica
Los médicos que realicen bloqueos retrobulbares deben ser conscientes de que ha habido notificaciones de parada respiratoria tras la inyección del anestésico local. Antes del bloqueo retrobulbar, así como para el resto de los procedimientos regionales, se debe garantizar que se tiene disposición inmediata de equipos, medicación y personal necesarios para controlar una parada o depresión respiratoria, convulsiones, y estimulación o depresión cardíaca. Al igual que con otros procedimientos anestésicos, los pacientes deben estar constantemente monitorizados tras un bloqueo oftálmico, para poder observar los signos de dichas reacciones adversas.

Poblaciones especiales
Pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos: Levobupivacaína se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos (ver sección 4.2).

Deterioro hepático: Como levobupivacaína se metaboliza en el hígado, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o con el flujo sanguíneo hepático reducido, p. ej. alcohólicos o cirróticos (ver sección 5.2).

Este medicamento contiene 1,5 mmol (35 mg) de sodio por ampolla, lo que deber á tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indican que la isoforma CYP3A4 y la isoforma CYP1A2 median en el metabolismo de levobupivacaína. Aunque no se han realizado ensayos clínicos, el metabolismo de levobupivacaína puede estar afectado por los inhibidores de CYP3A4, como p. ej. ketoconazol, y por inhibidores de CYP1A2, como p. ej. las metilxantinas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Levobupivacaína debe ser utilizada con precaución en pacientes que reciben fármacos antiarrítmicos con actividad anestésica local, como p. ej. mexiletina, o fármacos antiarrítmicos de clase III, debido a que sus efectos tóxicos pueden ser aditivos.

No se han concluido los ensayos clínicos para evaluar la combinación de levobupivacaína y adrenalina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
En obstetricia, las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas para su uso en el bloqueo paracervical. De acuerdo a la experiencia con bupivacaína, puede ocurrir bradicardia fetal tras el bloqueo paracervical (ver sección 4.3).

Para levobupivacaína, no hay datos clínicos de exposición en el primer trimestre del embarazo. Los estudios en animales no indican efectos teratogénicos pero han mostrado toxicidad embrio-fetal con niveles de exposición sistémica en el mismo rango que aquellos obtenidos en el uso clínico (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, levobupivacaína no debe ser administrado al principio del embarazo a menos que sea claramente necesario.

No obstante, hasta la fecha, la experiencia clínica de bupivacaína en cirugía obstétrica (al término del embarazo o en el parto) es extensa y no se han mostrado efectos fetotóxicos.

Lactancia
Se desconoce si levobupivacaína se excreta en la leche materna. No obstante, es probable que levobupivacaína pase a la leche materna escasamente, como bupivacaína. Por tanto, la lactancia materna es posible tras la anestesia local.

Fertilidad
No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Levobupivacaína.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Levobupivacaína puede tener una gran influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar maquinaria hasta que se hayan pasado todos los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Levobupivacaina son consecuentes con las reacciones adversas conocidas para sus respectivas clases de medicamentos. Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son hipotensión, nausea, anemia, vómitos, mareo, dolor de cabeza. Fiebre, dolor durante el procedimiento, dolor de espalda y síndrome de sufrimiento fetal en obstetricia (ver tabla de abajo)

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente u observadas en ensayos clínicos se detallan en la tabla siguiente. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando el siguiente criterio: Efectos adversos muy frecuentes (≥1/10); Efectos adversos frecuentes (≥1/100, <1/10); Efectos adversos poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones Adversas**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica (en casos graves shock anafiláctico)
	No conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Frecuente	Cefalea
	No conocida	Convulsiones
	No conocida	Pérdida de la conciencia
	No conocida	Somnolencia
	No conocida	Síncope
	No conocida	Parestesia
	No conocida	Paraplejia
	No conocida	Parálisis[1]
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa
	No conocida	Ptosis[2]
	No conocida	Miosis[2]
	No conocida	Enoftalmos[2]
Trastornos cardíacos	No conocida	Bloqueo Auriculo ventricular
	No conocida	Parada cardíaca
	No conocida	Taquiarritmia ventricular
	No conocida	Taquicardia
	No conocida	Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
	No conocida	Rubor[2]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Parada respiratoria
	No conocida	Edema laríngeo
	No conocida	Apnea
	No conocida	Estornudo
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Náuseas
	Frecuente	Vómitos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	No conocida No conocida	Hipoestesia oral Pérdida del control del esfínter[1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Angioedema Urticaria Prurito Hiperhidrosis Anhidrosis[2] Eritema
Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente No conocida No conocida	Dolor de espalda Contracción muscular Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Disfunción de la vejiga[1]
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Frecuente	Sufrimiento fetal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Priapismo[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fiebre
Exploraciones complementarias	No conocida No conocida	Disminución del gasto cardíaco Cambios en el electrocardiograma
Lesiones traumáticas y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Frecuente	Dolor durante el procedimiento

[1] Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de cauda equina (ver texto adicional más abajo, sección 4.8)
[2] Puede ser un signo o síntoma del Síndrome de Horner transitorio (ver texto adicional más abajo, sección 4.8)

Las reacciones adversas con anestésicos locales de tipo amida son raras, pero pueden aparecer como resultado de una sobredosis o de una inyección intravascular no intencionada y pueden ser graves.

Se ha notificado sensibilidad cruzada entre los miembros del grupo de anestésicos locales tipo amida (ver sección 4.3).

La inyección intratecal accidental de anestésicos locales puede conducir a una anestesia espinal muy alta.

Los efectos cardiovasculares están relacionados con depresión del sistema de conducción cardíaco y reducción de la excitabilidad y contractilidad miocárdicas. Normalmente estos efectos están precedidos de toxicidad mayor del SNC, p. ej. de convulsiones, pero en casos raros, el paro cardíaco puede aparecer sin efectos prodrómicos en el SNC.

El daño neurológico es una consecuencia rara pero conocida de la anestesia regional, particularmente de la anestesia epidural y espinal. Puede ser debido a una lesión directa sobre la médula o los nervios espinales, a un síndrome de la arteria espinal anterior, a la inyección de una sustancia irritante o a la inyección de una solución no estéril. En casos raros, estos efectos pueden ser permanentes.

Se han notificado casos de debilidad prolongada o trastornos sensitivos, algunos de los cuales han sido permanentes, asociados al tratamiento con levobupivacaína. Es difícil determinar si los efectos a largo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

plazo fueron el resultado de la toxicidad del medicamento o de un trauma desapercibido durante la cirugía u otros factores mecánicos, tales como la inserción y manipulación del catéter.

Se han notificado casos del síndrome de cauda equina (cola de caballo) o signos y síntomas de daño potencial en la base de la médula espinal o de las raíces de los nervios raquídeos (incluyendo parestesia, debilidad o parálisis de las extremidades inferiores, pérdida de control del intestino y/o control de la vejiga y priapismo) asociados con la administración de levobupivacaína. Estas reacciones fueron más graves y en algunos casos no se resolvieron cuando levobupivacaína se administró durante más de 24 horas (ver sección 4.4).

Sin embargo, no se puede determinar si estas reacciones adversas se deben a un efecto de la levobupivacaína, del trauma mecánico de la médula espinal o las raíces de los nervios raquídeos, o del acumulo de sangre en la base de la columna vertebral.

También se han notificado casos raros transitorios de síndrome de Horner (ptosis, miosis, enoftalmos, sudoración unilateral yo rubor) en asociación con el uso de anestesia regional, incluyendo la levobupivacaína. Esta reacción adversa se resuelve con la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website : www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La inyección intravascular accidental de anestésicos locales puede causar reacciones tóxicas inmediatas. En el caso de una sobredosis, las concentraciones plasmáticas máximas pueden no alcanzarse hasta 2 horas después de la administración dependiendo del lugar de la inyección y, por lo tanto, los signos de toxicidad pueden retrasarse. Los efectos del fármaco pueden ser prolongados.

Las reacciones adversas sistémicas después de una sobredosis o tras una inyección intravascular accidental notificadas con fármacos anestésicos locales de acción larga implican tanto efectos cardiovasculares como en el SNC.

Efectos en el SNC
Las convulsiones deben ser tratadas inmediatamente con tiopental o diazepam intravenosos ajustando las dosis según sea necesario.

Tiopental y diazepam también deprimen el sistema nervioso central, respiratorio y la función cardíaca. Por lo tanto su uso puede provocar apnea. Los bloqueantes neuromusculares sólo pueden utilizarse si el médico se asegura de mantener una vía aérea abierta y de que puede manejar a un paciente totalmente paralizado.

Si no se tratan enseguida, las convulsiones, con la subsiguiente hipoxia e hipercarbia más depresión miocárdica por los efectos del anestésico local sobre el corazón, pueden provocar arritmias cardíacas, fibrilación ventricular o paro cardíaco.

Efectos cardiovasculares
La hipotensión puede prevenirse o atenuarse mediante pretratamiento con un aporte de fluidos y/o el empleo de vasopresores. Si aparece hipotensión debe tratarse con cristaloides o coloides intravenosos y/o incrementos de dosis de un vasopresor como 510 mg de efedrina.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cualquier otra causa coexistente de hipotensión debe tratarse rápidamente.

Si aparece bradicardia severa, el tratamiento con 0,3-1,0 mg de atropina restablecerá normalmente la frecuencia cardíaca hasta un nivel aceptable.
La arritmia cardíaca se debe tratar según proceda y la fibrilación ventricular por cardioversión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos locales, amidas. Código ATC: N01B B10.

Levobupivacaína es un anestésico y analgésico local de acción larga. Bloquea la conducción nerviosa en los nervios sensoriales y motores en gran parte debido a la interacción con los canales de sodio voltaje dependientes de la membrana celular, pero también bloquea los canales de potasio y calcio. Además, levobupivacaína interfiere con la transmisión del impulso y la conducción en otros tejidos donde los efectos sobre los sistemas cardiovasculares y nervioso central son los más importantes para la aparición de las reacciones adversas clínicas.

La dosis de levobupivacaína está expresada como base, mientras que en el racemato de bupivacaína la dosis está expresada como sal hidrocloruro. Esto conlleva a un aumento de un 13% más de sustancia activa en las soluciones de levobupivacaína comparadas con las de bupivacaína. En los ensayos clínicos, a las mismas concentraciones nominales, levobupivacaína mostró un efecto clínico similar a bupivacaína. En un estudio de farmacología clínica empleando el modelo de bloqueo del nervio cubital, levobupivacaína fue equipotente con bupivacaína.

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con levobupivacaína durante más de 24 horas es limitada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La concentración plasmática de levobupivacaína después de la administración terapéutica depende de la dosis y, dado que la absorción desde el lugar de administración está afectada por la vascularización del tejido, de la vía de administración. La experiencia postcomercialización ha mostrado que en los 10 a 15 minutos posteriores a la administración epidural se presenta un bloqueo sensorial adecuado para la cirugía, con un tiempo de regresión entre 6-9 horas

Distribución
En estudios en humanos, las cinéticas de distribución de levobupivacaína después de la administración intravenosa son esencialmente las mismas que para bupivacaína.
Se evaluó in vitro la unión a proteínas plasmáticas de la levobupivacaína en el hombre, a concentraciones entre 0,1 y 1,0 µg/ml, y se encontró que era > 97%. El volumen de distribución por administración intravenosa fue de 67 litros.

Metabolismo o Biotransformación
Levobupivacaína se metaboliza extensamente sin detectarse levobupivacaína inalterada en orina o heces. La 3-hidroxilevobupivacaína, el metabolito principal de levobupivacaína, se excreta en orina como conjugados éster con ácido glucurónico y sulfato. Los estudios in vitro mostraron que las isoformas CYP3A4 y CYP1A2 están implicadas en el metabolismo de levobupivacaína a desbutil-levobupivacaína y 3-hidroxilevobupivacaína, respectivamente. Estos estudios indican que el metabolismo de levobupivacaína y bupivacaína son similares.

No existe evidencia de racemización *in vivo* de levobupivacaína.

Eliminación

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Después de la administración intravenosa, la recuperación de levobupivacaína fue cuantitativa con una media total de alrededor del 95%, recuperándose en orina (71%) y heces (24%) en 48 horas.

La media del aclaramiento plasmático total y la vida media final de levobupivacaína, después de la perfusión intravenosa fueron 39 litros/hora y 1.3 horas, respectivamente.

En un estudio de farmacología clínica en el que se administraron 40 mg de levobupivacaína por vía intravenosa, la semivida media fue aproximadamente 80 + 22 minutos, la Cmax 1,4 + 0,2 μg/ml y el AUC 70 + 27 μg●min/ml.

Linealidad/ No linealidad
Las medias de la Cmax y el AUC (0-24h) de levobupivacaína fueron aproximadamente proporcionales a la dosis después de la administración epidural de 75 mg (0,5%) y 112,5 mg (0,75%), y después de dosis de 1 mg/kg (0,25%) y 2 mg/kg (0,5%) utilizadas para bloqueo del plexo braquial. Después de la administración epidural de 112,5 mg (0,75%) los valores medios de Cmax y AUC fueron 0,58 μg/ml y 3,56 μg●hr/ml respectivamente.

Insuficiencia renal y hepática
No hay datos relevantes en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal. Levobupivacaína se metaboliza extensamente, y la levobupivacaína inalterada no se excreta en orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de toxicidad embriofetal en ratas, a niveles de exposición sistémica en el mismo rango que aquellos obtenidos en la práctica clínica, se observó un aumento de la incidencia de dilatación de pelvis renal, uréteres y ventrículo olfatorio, y de costillas extra toraco-lumbares. No hubo malformaciones relacionadas con el tratamiento.

Levobupivacaína no mostró genotoxicidad en una batería estandar de ensayos de mutagenicidad y clastogenicidad. No se han realizado ensayos de carcinogenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Levobupivacaína puede precipitar si se diluye con soluciones alcalinas y no debe diluirse o administrarse conjuntamente con inyecciones de bicarbonato sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Caducidad del producto sin abrir: 3 años.

Caducidad después de la primera apertura: El producto debe ser utilizado inmediatamente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Caducidad después de la dilución en solución de cloruro sódico 0,9%: Se ha demostrado estabilidad química y física para su utilización durante 7 días a 20-22ºC. Se ha demostrado estabilidad química y física durante su utilización junto con clonidina, morfina o fentanilo durante 40 horas a 20-22º C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su uso y las condiciones antes de su utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación del producto diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio tipo I de 10 ml en envases de 5 y 10 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envases de un solo uso. Desechar cualquier solución no utilizada.

La solución/dilución debe ser inspeccionada visualmente antes de su utilización. Sólo se deben utilizar las soluciones claras sin partículas visibles.

Las diluciones de soluciones estándar de levobupivacaína deben realizarse con solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) empleando técnicas asépticas.

Clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml y fentanilo 4 µg/ml se han mostrado compatibles con levobupivacaína en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A. C/ Cólquide, Nº 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma,
28231 Las Rozas (Madrid) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78240

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2013
Fecha de la renovación de la autorización: Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS