

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bupivacaína Aurovitas 2,5 mg/ml solución inyectable EFG

Bupivacaína Aurovitas 5 mg/ml solución inyectable EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Bupivacaína Aurovitas 2,5 mg/ml solución inyectable EFG:*

Cada ml contiene 2,5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Cada ampolla con 10 ml de solución contiene 25 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Excipiente con efecto conocido: cada ml de la solución inyectable de 2,5 mg/ml contiene aproximadamente 3,38 mg (0,15 mmol) de sodio.

*Bupivacaína Aurovitas 5 mg/ml solución inyectable EFG:*

Cada ml contiene 5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Cada ampolla con 10 ml de solución contiene 50 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Excipiente con efecto conocido: cada ml de la solución inyectable de 5 mg/ml contiene aproximadamente 3,19 mg (0,14 mmol) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución estéril acuosa transparente e incolora.

El pH de la solución es 4,0-6,5 y la osmolalidad es 270-330 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Bupivacaína se utiliza para la producción de anestesia local prolongada por infiltración percutánea, bloqueo nervioso periférico y bloqueo neural central (caudal o epidural) y para el alivio del dolor en el parto.

Bupivacaína está indicada para:

- Anestesia quirúrgica en adultos y niños mayores de 12 años.
- Tratamiento del dolor agudo en adultos y lactantes y niños mayores de 1 año.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos y niños mayores de 12 años

La siguiente tabla sirve de guía para la dosificación en las técnicas más comúnmente aplicadas en el adulto medio. Las cifras reflejan el intervalo de dosis medio esperado necesario. Para los factores que afecten a técnicas específicas de bloqueo y para los requisitos individuales del paciente se deben consultar los manuales estándar.

Nota. Cuando se utiliza un bloqueo prolongado, ya sea por perfusión continua o por administración en bolo repetida, se debe tener en cuenta el riesgo de alcanzar una concentración plasmática tóxica o dar lugar a una lesión nerviosa local.

La experiencia del médico y el conocimiento del estado físico del paciente son importantes para calcular la dosis necesaria. Se debe usar la dosis mínima necesaria para una anestesia adecuada. Se producen variaciones individuales en el inicio y duración de la acción.

### Recomendaciones de dosis en adultos

	Conc. (mg/ml)	Volumen/ Tasa (ml)	Dosis (mg)	Inicio (min)	Duración (horas) <sup>7)</sup>
<b>ANESTESIA QUIRÚRGICA</b>					
<b>Administración epidural lumbar<sup>1)</sup></b>					
Cirugía	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Cesárea	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
<b>Administración epidural torácica<sup>1)</sup></b>					
Cirugía	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
<b>Bloqueo epidural caudal<sup>1)</sup></b>					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
<b>Bloqueo de nervios mayores<sup>2)</sup></b> (p.ej. plexo braquial, femoral, ciático)					
	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
<b>Bloqueo de campo</b> (p.ej. bloqueo de nervios menores e infiltración)					
	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8
<b>TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO</b>					
<b>Administración epidural lumbar</b>					
Inyecciones intermitentes <sup>3)</sup> (p.ej. alivio del dolor postoperatorio)	2,5	6-15; Intervalo mínimo de 30 minutos	15-37,5; Intervalo mínimo de 30 minutos	2-5	1-2
Perfusión continua <sup>4)</sup>	1,25	10-15/h	12,5-18,8/h		
Perfusión continua, alivio del dolor en el parto <sup>4)</sup>	2,5	5-7,5/h	12,5-18,8/h	-	-
<b>Administración epidural torácica</b>					
Perfusión continua	2,5	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-
	1,25	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
<b>Bloqueo intraarticular<sup>6)</sup></b> (p.ej. después de una artroscopia de rodilla)					
	2,5	≤40	≤100 <sup>5)</sup>	5-10	2-4 h tras periodo de lavado
<b>Bloqueo de campo</b> (p.ej. bloqueo de nervios menores e infiltración)					
	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

Notas:

- 1) La dosis incluye la dosis de prueba.
- 2) La dosis para el bloqueo de un nervio mayor se tiene que ajustar de acuerdo al lugar de administración y al estado del paciente. El bloqueo interescalénico y del plexo braquial supraclavicular se pueden asociar con una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local empleado; ver también la sección 4.4.
- 3) En total,  $\leq 400$  mg/24 h.
- 4) Esta solución se utiliza habitualmente para el tratamiento del dolor mediante administración epidural en combinación con un opioide adecuado. En total,  $\leq 400$  mg/24 h.
- 5) Si en el mismo paciente se utiliza más bupivacaína en cualquier otra técnica, no se debe superar el límite de dosis total de 150 mg.
- 6) Ha habido notificaciones postcomercialización de condrolisis en pacientes que recibieron una perfusión continua intraarticular postoperatoria de anestésicos locales. La solución inyectable de bupivacaína no está aprobada para esta indicación (ver sección 4.4).
- 7) Bupivacaína sin adrenalina.

En general, la anestesia quirúrgica (p.ej. administración epidural) requiere el uso de dosis y concentraciones más altas. Cuando se requiera un bloqueo menos intenso (p.ej. en el alivio del dolor en el parto), se indica el uso de una concentración menor. El volumen de medicamento utilizado afectará a la extensión de la difusión de la anestesia.

Para evitar la inyección intravascular, se debe repetir una aspiración antes y durante la administración de la dosis principal, que se debe inyectar de forma lenta o en dosis crecientes, a una velocidad de 25-50 mg/min, mientras se observan estrechamente las funciones vitales del paciente y se mantiene el contacto verbal con él. Una inyección intravascular inadvertida se puede reconocer por un aumento transitorio de la frecuencia cardíaca y una inyección intratecal accidental por signos de bloqueo espinal. Si aparecen síntomas tóxicos, se debe interrumpir inmediatamente la inyección (ver sección 4.8).

La experiencia actual indica que la administración de 400 mg durante 24 horas es bien tolerada en el adulto medio.

#### Pacientes pediátricos de 1 a 12 años

Los procedimientos de anestesia regional en pediatría deben ser realizados por médicos cualificados que estén familiarizados con esta población y con la técnica.

Las dosis incluidas en la tabla deben considerarse como guías para el uso en población pediátrica. Pueden ocurrir variaciones individuales. En niños con elevado peso corporal, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis, que se debe basar en el peso corporal ideal. Para los factores que afecten a técnicas específicas de bloqueo y para los requisitos individuales del paciente se deben consultar los manuales estándar.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para producir la anestesia deseada.

## Recomendaciones de dosis en niños de 1 a 12 años

	Conc. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg	Inicio (min)	Duración horas
<b>Tratamiento del dolor agudo (pre- y postoperatorio)</b>					
Administración epidural caudal	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administración epidural lumbar	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administración epidural torácica <sup>b)</sup>	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Bloqueo de campo (p.ej. bloqueo de nervios menores e infiltración)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0		
Bloqueo de nervios periféricos (p.ej. ilioinguinal- iliohipogástrico)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0	a) a)	

- a) El inicio y la duración del bloqueo de nervios periféricos dependen del tipo de bloqueo y de la dosis administrada.
- b) El bloqueo epidural torácico necesita administrarse por incremento de dosis hasta alcanzar el nivel de anestesia deseado.

En niños la dosificación se debe calcular de acuerdo al peso, con dosis máxima de 2 mg/kg.

Para evitar la inyección intravascular, se debe repetir una aspiración antes y durante la administración de la dosis principal. Ésta se debe inyectar de forma lenta en dosis crecientes, especialmente por las vías epidural torácica y lumbar, vigilando estrecha y continuamente las funciones vitales del paciente.

La infiltración peritonsilar se ha realizado en niños de más de 2 años con bupivacaína 2,5 mg/ml a una dosis de 7,5-12,5 mg por amígdala.

El bloqueo ilioinguinal-iliogástrico se ha realizado en niños de un año o más con bupivacaína 2,5 mg/ml a dosis de 0,1-0,5 ml/kg equivalentes a 0,25-1,25 mg/kg. Los niños de 5 años o más han recibido bupivacaína 5 mg/ml a dosis de 1,25-2 mg/kg.

Se ha usado bupivacaína 5 mg/ml a dosis totales de 0,2-0,5 ml/kg equivalentes a 1-2,5 mg/kg para el bloqueo del pene.

*No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bupivacaína con y sin adrenalina en niños menores de 1 año. Sólo se dispone de datos limitados.*

*No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la inyección en bolo epidural intermitente ni de la perfusión continua. Sólo se dispone de datos limitados.*

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a anestésicos locales de tipo amida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier).
- Bloqueo paracervical en obstetricia.

- La inyección de adrenalina que contenga bupivacaína en zonas de arterias terminales (p.ej. bloqueo del pene, bloqueo Oberst) puede producir necrosis tisular isquémica.

La anestesia epidural, independientemente del anestésico local utilizado, tiene sus propias contraindicaciones que incluyen:

- Enfermedad activa del sistema nervioso central, como meningitis, poliomielitis y hemorragia intracraneal, degeneración combinada subaguda de la médula espinal debida a anemia perniciosa y tumores cerebrales y espinales.
- Tuberculosis de la columna vertebral.
- Infección piogénica de la piel en el lugar de la punción lumbar o en un lugar adyacente.
- Shock cardiogénico o hipovolémico.
- Trastornos de la coagulación o tratamiento anticoagulante en curso.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han notificado casos de paro cardiaco durante el uso de bupivacaína para anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico en los que la reanimación ha sido difícil y requirió que se prolongara antes de que el paciente respondiera. Sin embargo, en algunos casos la reanimación ha resultado imposible, a pesar de la aparentemente adecuada preparación y tratamiento apropiado.

Al igual que todos los anestésicos locales, bupivacaína puede producir toxicidad aguda sobre el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular si se utiliza para procedimientos anestésicos locales que den lugar a altas concentraciones del medicamento en sangre. Este es especialmente el caso después de la administración intravascular no intencionada. Se ha notificado arritmia ventricular, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular repentino y muerte relacionados con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína.

Siempre que se administre anestesia local o general debe haber disponible un equipo de reanimación adecuado. El responsable clínico debe tomar las precauciones necesarias para evitar la inyección intravascular (ver sección 4.2).

Antes de realizar un bloqueo nervioso, se debe preparar una vía intravenosa con fines de reanimación. Los médicos deben haber recibido una formación adecuada en el procedimiento a realizar y deben estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de reacciones adversas, toxicidad sistémica u otras complicaciones (ver secciones 4.8 y 4.9).

El bloqueo de un nervio periférico mayor puede requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas muy vascularizadas, a menudo cercanas a grandes vasos, en las que existe un mayor riesgo de inyección intravascular y/o absorción sistémica, lo que puede dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.

Una sobredosis o inyección intravenosa accidental puede dar lugar a un aumento de las reacciones tóxicas.

La inyección de dosis repetidas de hidrocloreuro de bupivacaína puede producir aumentos significativos en los niveles sanguíneos con cada dosis repetida debido a la acumulación lenta del medicamento. La tolerancia varía con el estado del paciente.

Aunque la anestesia regional es con frecuencia la técnica anestésica óptima, algunos pacientes requieren una atención especial para reducir el riesgo de efectos adversos graves:

- A las personas de edad avanzada y a los pacientes con un mal estado general se les deben administrar dosis reducidas según su estado físico.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo debido a que la acción de los anestésicos locales puede dar lugar a una depresión de la conducción del miocardio.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.
- Pacientes en avanzado estado de gestación.
- Los pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona) deben estar bajo estrecha vigilancia y se debe monitorizar su ECG, debido a que los efectos cardíacos pueden ser acumulativos.

Los pacientes alérgicos a los anestésicos locales de tipo éster (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) no han mostrado sensibilidad cruzada a agentes de tipo amida como bupivacaína.

Algunos procesos de anestesia local pueden estar asociados a reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local utilizado.

- Los anestésicos locales se deben usar con precaución para anestesia epidural en pacientes con deterioro de la función cardiovascular., ya que pueden tener menos capacidad de compensar los cambios funcionales asociados a la prolongación de la conducción A-V producida por estos medicamentos.
- Los efectos fisiológicos generados por un bloqueo neural central son más pronunciados en presencia de hipotensión. Los pacientes con hipovolemia debida a cualquier causa pueden desarrollar hipotensión repentina y grave durante la anestesia epidural. Por lo tanto, la anestesia epidural se debe evitar o realizarse con precaución en pacientes con hipovolemia no tratada o con una alteración del retorno venoso significativa.
- En muy raras ocasiones, la administración retrobulbar puede alcanzar el espacio subaracnoideo produciendo ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea y convulsiones.
- La inyección retro y peribulbar de anestésicos locales conlleva un bajo riesgo de disfunción permanente del músculo ocular. Las causas principales incluyen trauma y/o efectos tóxicos locales en los músculos y/o nervios. La gravedad de estas reacciones tisulares está relacionada con el grado del trauma, la concentración de anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por este motivo, como con todos los anestésicos locales, se debe usar la dosis y concentración efectiva más baja.
- Los vasoconstrictores pueden agravar las reacciones tisulares y se deben utilizar sólo cuando esté indicado.
- Pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y cuello, incluyendo bloqueo retrobulbar, dental y de ganglio estrellado, pueden producir toxicidad sistémica debido a una inyección intraarterial inadvertida.

Ha habido informes postcomercialización de condrolisis en los pacientes que recibieron una perfusión intraarticular continua postoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos notificados de condrolisis han tenido lugar en la articulación del hombro. Debido a los diversos factores contribuyentes y a la inconsistencia en la bibliografía científica con respecto al mecanismo de acción, no se ha establecido la causalidad. La perfusión intraarticular continua no es una indicación aprobada para la solución inyectable de bupivacaína.

Cuando bupivacaína se administra como inyección intraarticular, se aconseja prudencia cuando se sospecha de trauma intraarticular mayor o de grandes superficies afectadas en la articulación que se han generado debido al procedimiento quirúrgico, ya que puede acelerar la absorción y resultar en concentraciones plasmáticas más elevadas.

La anestesia epidural con cualquier anestésico local puede producir hipotensión y bradicardia que se deben prever y adoptar las precauciones apropiadas, que pueden incluir precargar la circulación con solución cristaloides o coloides. Si se desarrolla hipotensión, se debe tratar con un vasopresor como 10-15 mg de efedrina por vía intravenosa. Se puede producir hipotensión grave secundaria a hipovolemia debida a hemorragia o deshidratación o una oclusión aortocava en pacientes con ascitis masiva, grandes tumores abdominales o al final del embarazo. En pacientes con descompensación cardiaca se debe evitar la hipotensión marcada.

Los pacientes con hipovolemia por cualquier causa pueden desarrollar hipotensión repentina y grave durante la anestesia epidural.

La anestesia epidural puede producir parálisis intercostal y los pacientes con derrames pleurales pueden sufrir dificultad respiratoria. La septicemia puede aumentar el riesgo de formación de abscesos intrarraquídeos en el periodo posoperatorio.

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de hidrocloreuro de bupivacaína en niños menores de 1 año. Sólo se dispone de datos limitados.

No se ha documentado el uso de bupivacaína en el bloqueo intraarticular en niños de 1 a 12 años.

No se ha documentado el uso de bupivacaína en el bloqueo de nervios mayores en niños de 1 a 12 años.

Para la anestesia epidural, los niños deben recibir dosis crecientes adecuadas a su edad y peso, porque especialmente la anestesia epidural a nivel torácico podría causar hipotensión grave e insuficiencia respiratoria.

Bupivacaína 2,5 mg/ml solución inyectable contiene aproximadamente 0,15 mmol (3,38 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Bupivacaína 5 mg/ml solución inyectable contiene aproximadamente 0,14 mmol (3,19 mg) de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Bupivacaína se debe usar con precaución en pacientes que reciban otros anestésicos locales o agentes estructuralmente relacionados con los anestésicos locales de tipo amida, p.ej. algunos antiarrítmicos, como lidocaína y mexiletina, dado que los efectos tóxicos sistémicos son aditivos.



No se han realizado estudios específicos de interacción con bupivacaína y fármacos antiarrítmicos de clase III (p.ej. amiodarona), pero se recomienda tener precaución (ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos relativos al uso de bupivacaína en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado una disminución de la supervivencia de las crías y efectos embriotóxicos (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se debe administrar bupivacaína inyectable durante el embarazo, salvo que se considere que los beneficios superan los riesgos. El uso de soluciones de bupivacaína está contraindicado en el bloqueo paracervical en obstetricia debido a que se puede producir bradicardia fetal tras el bloqueo paracervical (ver sección 4.3).

##### Lactancia

Bupivacaína pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no existe riesgo de afectar al niño a dosis terapéuticas.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de bupivacaína sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Además del efecto anestésico directo, los anestésicos locales pueden tener un efecto muy leve sobre la función mental y la coordinación, incluso en ausencia de una toxicidad evidente del SNC, y pueden alterar temporalmente la locomoción y el estado de alerta.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La inyección subaracnoidea accidental puede dar lugar a una anestesia espinal muy alta, posiblemente con apnea e hipotensión grave.

El perfil de reacciones adversas de bupivacaína es similar al que presentan otros anestésicos locales de acción prolongada. Es difícil distinguir las reacciones adversas causadas por el fármaco por sí mismo de los efectos fisiológicos del bloqueo nervioso (p.ej. hipotensión y bradicardia) y acontecimientos causados directa (p.ej. lesión del nervio) o indirectamente (p.ej. absceso epidural) por la punción de la aguja.

El daño neurológico es una consecuencia rara pero conocida de la anestesia regional, especialmente de la anestesia epidural y raquídea. Puede deberse a varias causas, p.ej. lesión directa en la médula espinal o los nervios raquídeos, síndrome de la arteria raquídea anterior, inyección de una sustancia irritante o inyección de una solución no estéril. Pueden dar lugar a parestesia o anestesia en áreas localizadas, debilidad motora, pérdida del control de esfínteres y paraplejia, que ocasionalmente son permanentes.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con bupivacaína en ensayos clínicos con productos relacionados y en la experiencia postcomercialización, se enumeran a continuación por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )



Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

### Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM)

Sistema de clasificación de órganos	Clasificación de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas, reacción/choque anafiláctico (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, vértigo
	Poco frecuentes	Signos y síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, parestesia peribucal, adormecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida de consciencia, temblores, mareo, acúfenos, disartria, calambres musculares)
	Raras	Neuropatía, lesión del nervio periférico, aracnoiditis, paresia y paraplejia
Trastornos oculares	Raras	Diplopía
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia (ver sección 4.4)
	Raras	Paro cardiaco (ver sección 4.4), arritmias cardiacas
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión (ver sección 4.4)
	Frecuentes	Hipertensión (ver sección 4.5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Retención urinaria

Se ha observado disfunción hepática, con aumentos reversibles de SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, tras inyecciones repetidas o perfusiones prolongadas de bupivacaína. Si se observan signos de disfunción hepática durante el tratamiento con bupivacaína, se debe interrumpir la administración del fármaco.

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas al medicamento en niños son similares a las observadas en adultos; sin embargo, en niños puede resultar más difícil detectar signos precoces de toxicidad del anestésico local en caso de que el bloqueo se administre durante la anestesia general.

#### 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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## 4.9. Sobredosis

Las inyecciones intravasculares accidentales de anestésicos locales pueden producir reacciones tóxicas sistémicas inmediatas (de segundos a unos minutos). En caso de sobredosis, la toxicidad sistémica aparece más tarde (15-60 minutos después de la inyección) por el aumento más lento de las concentraciones del anestésico local en la sangre.

### Toxicidad sistémica aguda

Las reacciones tóxicas sistémicas afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) y al sistema cardiovascular. Estas reacciones están causadas por las altas concentraciones de un anestésico local en la sangre, que pueden aparecer por inyección intravascular (accidental), sobredosis o una absorción excepcionalmente rápida de áreas muy vascularizadas (ver sección 4.4). Las reacciones en el SNC son similares con todos los anestésicos locales tipo amida, mientras que las reacciones cardíacas dependen más del fármaco, tanto cuantitativa como cualitativamente.

**La toxicidad en el sistema nervioso central** es una respuesta gradual, con signos y síntomas de gravedad creciente. Los primeros síntomas son habitualmente parestesia peribucal, entumecimiento de la lengua, sensación de mareo, hiperacusia, acúfenos y alteraciones de la visión. La disartria, las fasciculaciones musculares o los temblores son más graves y preceden el inicio de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con una conducta neurótica. Pueden ir seguidos de inconsciencia y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que pueden durar de unos segundos a varios minutos. Después de las convulsiones se produce rápidamente hipoxia e hipercapnia por un aumento de la actividad muscular, junto con interferencia en la respiración y una posible pérdida de vías respiratorias funcionales. En casos graves se puede producir apnea. Aumentan la acidosis, la hiperpotasemia y la hipoxia y se amplían los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación se debe a la redistribución del anestésico local desde el sistema nervioso central y al posterior metabolismo y excreción. La recuperación puede ser rápida, salvo que se hayan inyectado grandes cantidades de fármaco.

**La toxicidad en el sistema cardiovascular** se puede observar en casos graves y, en general, está precedida por signos de toxicidad en el sistema nervioso central. En pacientes bajo sedación intensa o que están recibiendo anestesia general, pueden faltar los síntomas prodrómicos en el SNC. Se puede producir hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso parada cardíaca como consecuencia de las elevadas concentraciones sistémicas de anestésicos locales pero, en casos raros, se ha producido parada cardíaca sin los efectos prodrómicos en el SNC.

En niños, puede ser difícil detectar los primeros signos de toxicidad del anestésico local en casos en que el bloqueo se administra durante la anestesia general.

### Tratamiento de la toxicidad aguda

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, se debe suspender inmediatamente la inyección del anestésico local.

El tratamiento de un paciente con toxicidad sistémica consiste en detener las convulsiones y asegurar una ventilación adecuada con oxígeno, si es necesario, con ventilación (respiración) asistida o controlada. Si se producen convulsiones, se deben tratar rápidamente mediante la inyección intravenosa de 100-200 mg de tiopental o 5-10 mg de diazepam.

Las convulsiones prolongadas pueden poner en peligro la ventilación y oxigenación del paciente. En este caso, la inyección de un miorrelajante (p.ej., 1 mg/kg de peso corporal de succinilcolina) facilitará la ventilación y puede controlar la oxigenación. En estas situaciones se debe considerar la intubación endotraqueal temprana.

Una vez controladas las convulsiones y garantizada la ventilación adecuada de los pulmones, en general no se requieren otros tratamientos. No obstante, si existiese hipotensión se debe administrar un vasopresor, preferentemente uno con actividad inotrópica, p.ej., 15-30 mg de efedrina por vía intravenosa.

Si se produce una parada circulatoria, se debe instaurar la reanimación cardiopulmonar de inmediato. La oxigenación y ventilación óptimas y el soporte circulatorio, además del tratamiento de la acidosis, son fundamentales.

Si se produce depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia), se debe considerar el tratamiento adecuado con fluidos intravenosos, vasopresores, inotrópicos y/o emulsión lipídica. Los niños deben recibir dosis adecuadas a su edad y peso.

La parada cardiaca por bupivacaína puede ser resistente a la desfibrilación eléctrica y la reanimación debe continuar de forma enérgica durante un periodo prolongado.

Un bloqueo raquídeo alto o total que causa parálisis respiratoria e hipotensión durante la anestesia epidural se debe tratar garantizando y manteniendo la permeabilidad de las vías respiratorias y administrando oxígeno por ventilación asistida o controlada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos locales: amidas, código ATC: N01BB01.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Hidrocloruro de bupivacaína es un anestésico local de tipo amida de acción prolongada, con efectos tanto anestésicos como analgésicos. A altas dosis produce anestesia quirúrgica, mientras que a dosis bajas origina un bloqueo sensorial (analgesia) con un bloqueo motor menos pronunciado.

El inicio y la duración del efecto anestésico local de bupivacaína dependen de la dosis y del lugar de administración.

Bupivacaína, al igual que otros anestésicos locales, produce un bloqueo reversible de la propagación del impulso a lo largo de las fibras nerviosas impidiendo la entrada de los iones de sodio a través de la membrana celular de las fibras nerviosas. Los canales de sodio de la membrana nerviosa se consideran un receptor de los anestésicos locales.

Los anestésicos locales presentan un efecto similar en otras membranas excitables, p.ej. en el cerebro y en el miocardio. Si una cantidad excesiva de fármaco alcanza la circulación sistémica, pueden aparecer síntomas y signos de toxicidad, principalmente en los sistemas nervioso central y cardiovascular.

La toxicidad en el sistema nervioso central (ver sección 4.8) precede generalmente a los efectos cardiovasculares, ya que la toxicidad en el sistema nervioso central se produce a concentraciones

plasmáticas más bajas. Los efectos directos de los anestésicos locales sobre el corazón incluyen conducción lenta, inotropismo negativo y, ocasionalmente, paro cardíaco.

Dependiendo del grado de bloqueo simpático concomitante, pueden aparecer efectos cardiovasculares indirectos (hipotensión, bradicardia) después de la administración epidural.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Bupivacaína tiene un pKa de 8,2 y un coeficiente de reparto de 346 (n-octanol/tampón fosfato de pH 7,4; a 25°C). Los metabolitos tienen actividad farmacológica, que es menor que la de bupivacaína.

La concentración plasmática de bupivacaína depende de la dosis, vía de administración y vascularización del lugar de inyección.

Bupivacaína muestra una absorción completa y bifásica desde el espacio epidural, con una semivida de 7 minutos y 6 horas, respectivamente. La absorción lenta es el factor limitante de la eliminación de bupivacaína, lo que explica por qué la semivida aparente después de la administración epidural es más larga que tras la administración intravenosa.

### Distribución y eliminación

Bupivacaína presenta un aclaramiento plasmático total de 0,58 l/min, un volumen de distribución en el estado estacionario de 73 l, una semivida terminal de 2,7 h y una tasa de extracción hepática intermedia de 0,38 tras la administración intravenosa. Se une principalmente a la alfa-1 glucoproteína ácida plasmática en una proporción del 96%. El aclaramiento de bupivacaína es debido casi exclusivamente al metabolismo hepático y es más sensible a los cambios en la función intrínseca de las enzimas hepáticas que a la perfusión hepática.

### *Población pediátrica*

La farmacocinética en niños es similar a la de adultos.

Durante la perfusión epidural continua se ha observado un aumento en la concentración plasmática total, que se relaciona con un aumento postoperatorio de la alfa-1 glucoproteína ácida. La concentración libre, es decir, farmacológicamente activa, es similar antes y después de la cirugía.

Bupivacaína atraviesa fácilmente la placenta, alcanzándose rápidamente el equilibrio con la concentración libre. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que da lugar a unas concentraciones plasmáticas totales menores en el feto.

Bupivacaína es ampliamente metabolizada en el hígado, principalmente por hidroxilación aromática a 4-hidroxi-bupivacaína y N-desalquilación a PPX, ambas mediadas por el citocromo P4503A4. Alrededor del 1% de bupivacaína se elimina en orina como fármaco inalterado a las 24 h y aproximadamente el 5% como PPX. Las concentraciones plasmáticas de PPX y 4-hidroxi-bupivacaína durante y después de la administración continua de bupivacaína son bajas en comparación con el fármaco original.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y subcrónica, los datos preclínicos no muestran ningún riesgo especial diferente a los ya mencionados en otras partes de este documento.

No se ha determinado el potencial mutagénico y carcinogénico de bupivacaína.

Bupivacaína atraviesa la placenta. En los estudios de toxicidad sobre la reproducción, se ha observado una disminución de la supervivencia de la descendencia en ratas y mortalidad embrionaria en conejos con dosis de bupivacaína que eran cinco o nueve veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. Un estudio en monos rhesus sugirió un comportamiento postnatal alterado después de la exposición a bupivacaína al nacer.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio transparente tipo I de 10 ml.

Cada caja contiene 1, 5, 10, 20 y 100 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso.

Sólo se deben utilizar las soluciones transparentes, prácticamente libres de partículas. La solución no utilizada se debe desechar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Eugia Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana, FRN 1914

Malta

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Diciembre 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).