

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bupivacaína Accord 2,5 mg/ml solución inyectable EFG
Bupivacaína Accord 5 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2,5 mg/ml:

Cada ml contiene 2,5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 5 ml contiene 12,5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 10 ml contiene 25 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 20 ml contiene 50 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)

5 mg/ml:

Cada ml contiene 5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 2 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 4 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 5 ml contiene 25 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 10 ml contiene 50 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)
Cada 20 ml contiene 100 mg de hidrocloreuro de bupivacaína (como monohidrato)

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de Bupivacaína 2,5 mg/ml solución inyectable contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio.
Cada ml de Bupivacaína 5 mg/ml solución inyectable contiene 0,14 mmol (3,2 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora o casi incolora.
El pH de solución 4,0 a 6,5.
Osmolalidad de la solución es 270 – 320 mOsmol/kg H₂O

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bupivacaína Accord esta indicado para:

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

Bupivacaína se utiliza para la producción de anestesia local prolongada por infiltración percutánea, bloqueo intra-articular, bloqueo de los nervios periféricos, bloqueo neural central (caudal o epidural) y para calmar el dolor durante el parto.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosificación es variable y depende de la zona que vaya a anesthesiarse, la vascularidad de los tejidos, el número de segmento neuronales a bloquear, la tolerancia individual y la técnica de anestesia utilizada.

La experiencia actual indica una única dosis de hasta 150 mg de bupivacaína hidrocloreuro. Pueden

utilizarse subsecüentemente dosis de hasta 50 mg cada 2 horas. No debe excederse la dosis máxima de 2 mg/kg en ningún periodo de cuatro horas.

Adultos y niños de más de 12 años

La siguiente tabla es una guía para la dosificación en el adulto medio para las técnicas usadas más habitualmente.

Las figuras reflejan el rango de dosis esperado necesario. Los manuales estándar se deberán consultar para factores que afectan a técnicas de bloqueo específicas para requerimientos individuales de paciente.

B. N. Cuando se realizan bloqueos prolongados, ya sea por infusión continua o por administraciones en bolo repetidas, se deben considerar los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o la inducción de daño neural local.

La experiencia del facultativo y el conocimiento del estado físico del paciente es importante para calcular la dosis requerida. Debe usarse la dosis más baja requerida para una anestesia adecuada. Ocurren variaciones individuales en el inicio y en la duración de la anestesia.

Tabla 1 Recomendaciones de dosis para adultos

	Conc. (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg)	Inicio (min.)	Duración del efecto en horas ⁷
ANESTESIA QUIRÚRGICA					
Administración epidural lumbar¹					
Cirugía	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administración epidural lumbar¹					
Cesárea	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administración epidural torácica¹					
Cirugía	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Bloqueo epidural caudal¹					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Bloqueo de nervios mayores²					
(p.ej. plexo braquial, femoral, ciático)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Bloqueo de campo					
(p.ej. bloqueo de nervios menores e infiltraciones)	2,5	<60	<150	1-3	3-4
	5,0	≤30	≤150	1-10	3-8
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO					
Administración epidural lumbar					
Inyecciones intermitentes ³ (p.ej. alivio del dolor post-quirúrgico)	2,5	6-15 Intervalo mínimo de 30 minutos	15-37,5 Intervalo mínimo de 30 minutos	2-5	1-2
Administración epidural lumbar					
Infusión continua ⁴	1,25	10-15/h	12,5-18,8/h	-	-
	2,5	5-7,5/h	12,5-18,8/h	-	-
Administración epidural lumbar					
Infusión continua, alivio del dolor de parto ⁴	1,25	5-10/h	6,25-12,5/h	-	-
Administración epidural torácica					
Infusión continua ⁴	1,25	5-10/h	6,3-12,5/h	-	-
	2,5	4-7,5/h	10-18,8/h	-	-
Bloqueo intra-articular⁶					

(p.ej. inyección única tras una artroscopia de rodilla)	2,5	≤40	≤100 ⁵⁾	5-10	2-4 h después del lavado
Bloqueo de campo					
(p.ej. bloqueo de nervios menores e infiltración)	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

- 1) La dosis incluye la dosis de prueba
- 2) La dosis para un bloqueo de nervio mayor debe ajustarse según el lugar de administración y el estado del paciente. El bloqueo interescalénico y del plexo braquial supraclavicular pueden asociarse a una mayor frecuencia de efectos adversos, con independencia del anestésico local utilizado, ver también la sección 4.4.
- 3) En total ≤ 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 ≤ 400 mg/24 h.
- 5) No se debe superar un límite total de 150 mg de bupivacaína si se administra bupivacaína adicional a través de otras técnicas.
- 6) Ha habido informes post-comercialización de condrolisis en pacientes que recibieron anestésicos locales por infusiones continuas intrarticulares durante el post-operatorio. Bupivacaína no está aprobado para esta indicación (ver sección 4.4).
- 7) Bupivacaína sin adrenalina

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

Con el fin de evitar la inyección intravascular se debe repetir una aspiración antes y durante la administración de la dosis principal, que debe inyectarse lentamente o en dosis ascendentes, a una velocidad de 25-50 mg/min, mientras se observan atentamente las funciones vitales del paciente y se mantiene contacto verbal. Una inyección intravascular inadvertida puede reconocerse por un incremento temporal en la frecuencia cardíaca y una inyección intratecal accidental por signos de bloqueo espinal. Si ocurren síntomas tóxicos, la inyección debe pararse inmediatamente (ver sección 4.8.1).

La experiencia actual indica que 400 mg administrados durante 24 horas son bien tolerados por el adulto medio.

Pacientes pediátricos entre 1 a 12 años

Los procedimientos de anestesia regional pediátrica deben realizarse por médicos cualificados que estén familiarizados con esta población y la técnica.

La dosis en la tabla deben considerarse como guías para el uso en población pediátrica. Pueden ocurrir variaciones individuales. En niños con un elevado peso corporal se realizara una reducción gradual de la dosificación y se basará en el peso corporal ideal. Los manuales deben consultarse para factores que afecten a las técnicas de bloqueo específico y para requerimientos individuales del paciente.

Debe utilizarse la dosis más baja requerida para la anestesia.

Tabla 2 Recomendaciones de dosificación para niños de entre 1 y 12 años

	Conc. (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg/kg)	Inicio (min.)	Duración del efecto en
--	------------------	-----------------	------------------	------------------	---------------------------

					horas
TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO (peri- y post-quirúrgico)					
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 ^{a)}	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Bloqueo de campo (p.ej. bloqueo de nervio menor e infiltración)	2,5		0,5-2,0		
	5,0		0,5-2,0		
Bloqueo de nervio periférico (p.ej. ilioinguinal-iliohipogástrico)	2,5		0,5-2,0	b)	
	5,0		0,5-2,0	b)	

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

En niños la dosificación debe calcularse en una base de peso de hasta 2 mg/kg.

Con el fin de evitar la inyección intravascular, debe repetirse la aspiración antes y durante la administración de la dosis principal. Ésta debería inyectarse lentamente y constantemente en dosis ascendentes, especialmente en las vías epidural torácica y lumbar, observando atentamente 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-ilioigástrico 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/kg para el bloqueo del pene.

La seguridad y eficacia de Bupivacaína Accord con y sin adrenalina en niños de edad <1 año no ha sido establecida. Solo se dispone de datos limitados.

La seguridad y eficacia de inyecciones por bolo epidural intermitente o infusiones continuas no se ha establecido. Solo se dispone de datos limitados.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a medicamentos anestésicos locales de tipo amida o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.
- Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)
- Bloqueo paracervical obstétrico
- Inyección de adrenalina que contenga bupivacaína en zonas de arterias terminales (p.ej. bloqueo del pene, bloqueo Oberst) que pueden causar necrosis tisular isquémica.

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

- Enfermedades activas del sistema nervioso central como meningitis, poliomyelitis, hemorragia intracraneal, degeneración subaguda combinada de la médula espinal debido a anemia perniciosa, intoxicación de la sangre (septicemia), trauma reciente en la espina dorsal y tumores cerebrales y medulares
- Tuberculosis de la médula espinal

- Infección piogénica de la piel en el lugar de la punción lumbar o en un lugar adyacente.
- Shock cardiogénico o hipovolémico
- Alteraciones en la coagulación o tratamientos anticoagulantes en curso.

Está contraindicada la inyección de soluciones de bupivacaína hidrocloreuro en áreas infectadas o inflamadas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han reportado casos de parada cardíaca durante el uso de bupivacaína para anestesia epidural o bloqueo de nervio periférico en los que los esfuerzos de resucitación han resultado difíciles y requirieron prolongarse antes de que el paciente respondiera. A pesar de ello, en algunos casos la resucitación fue imposible a pesar de las aparentemente adecuadas preparación y gestión.

Como todos los medicamentos anestésicos locales, bupivacaína puede causar toxicidad aguda en los sistemas nervioso central y cardiovascular si se utiliza para procedimientos de anestesia local que resulten en una elevada concentración de medicamento en sangre. Este es el caso especialmente después de una administración intravascular no intencionada o una inyección en áreas altamente vascularizadas. En conexión con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína se han reportado casos de arritmia ventricular, fibrilación ventricular, colapso cardíaco repentino y muerte.

Debe tenerse disponible un equipo de resucitación adecuado donde sea que se administre anestesia general o local. El clínico responsable debe tomar las precauciones necesarias para evitar la inyección intravascular (ver sección 4.2).

Antes de cualquier intento de bloqueo de nervio, se debe establecer un acceso intravenoso para posible resucitación. Los clínicos deberán haber recibido la formación adecuada en el procedimiento a llevar a cabo y deberán estar familiarizados con el diagnóstico y el tratamiento de efectos secundarios toxicidad sistémica o otras complicaciones (ver sección 4.8 y 4.9).

El bloqueo de nervios periféricos mayores puede requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas de elevada vascularidad, a menudo cercanas a grandes vasos donde hay un incremento en el riesgo de inyección intravascular y/o absorción sistémica. Esto puede conducir a elevadas concentraciones plasmáticas.

La sobredosis o la inyección intravenosa accidental pueden dar lugar a un aumento de las reacciones tóxicas.

Debido a la acumulación lenta del medicamento la inyección de repetidas dosis de bupivacaína puede causar aumentos significativos en los niveles sanguíneos. La tolerancia varía en función del estado del paciente.

A pesar de que la anestesia regional es por lo general la técnica anestésica óptima, algunos pacientes requieren especial atención para reducir el riesgo de efectos adversos peligrosos:

- A los pacientes de edad avanzada y los pacientes con pobre estado general se les debe administrar dosis reducidas acorde con su estado físico.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o total, debido al hecho de que los anestésicos locales pueden deprimir la conducción del miocardio.
- Bupivacaína hidrocloreuro debe utilizarse con precaución en paciente con epilepsia, pacientes con enfermedad hepática avanzada o con disfunción renal grave.
- Pacientes en avanzado estado de gestación.
- Los pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase III (p.ej. amiodarona) deben estar bajo estrecha vigilancia y se debe monitorizar su ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Los pacientes alérgicos a anestésicos locales de tipo éster (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) no han

mostrado sensibilidad cruzada con agentes de tipo amida como bupivacaína.

Algunos procedimientos con anestésicos locales pueden relacionarse con efectos adversos graves, independientemente del medicamento anestésico local utilizado.

- Los anestésicos locales deberían utilizarse con precaución para la anestesia epidural en pacientes con función cardiovascular alterada ya que pueden ser menos capaces de compensar los cambios relacionados con la prolongación de la conducción A-V producida por estos medicamentos.
- Los efectos fisiológicos generados por un bloqueo central neural son más pronunciado en presencia de hipotensión. Los pacientes con hipovolemia debida a cualquier causa pueden desarrollar hipotensión repentina y grave durante la anestesia epidural. La anestesia epidural debe, por lo tanto, evitarse o realizarse con precaución en pacientes con hipovolemia no tratada o con una alteración del retorno venoso significativa.
- Las inyecciones retrobulbares pueden muy raramente alcanzar el espacio subaracnoideo craneal causando ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones, etc.
- Las inyecciones retro- y peribulbares de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción persistente del músculo ocular. Las causas primarias incluyen trauma y/o efectos tóxicos locales en los músculos y/o en los 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, debe utilizarse la concentración y dosis de anestésico local más baja efectiva.
- Los vasoconstrictores pueden agravar las reacciones tisulares y deben utilizarse solo cuando está indicado.
- Las pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y cuello, incluyendo bloqueo retrobulbar, dental y de ganglio estrellado, puede producir toxicidad sistémica debido a inyección intraarterial inadvertida.
- Ha habido casos postcomercialización de condrolisis en pacientes que recibieron infusión continua de anestésicos locales intraarticulares durante el postoperatorio. La mayoría de los casos reportados de condrolisis han tenido lugar en la articulación del hombro. La causalidad no ha sido establecida debido a diversos factores contributivos y la inconsistencia de la literatura científica en cuanto al mecanismo de acción. La infusión continua intra-articular no es una indicación aprobada para Bupivacaína Accord.

La anestesia epidural con un anestésico local puede causar hipotensión y bradicardia que se deben prever y adoptar las precauciones apropiadas. Si aparece hipotensión se debe tratar inmediatamente con un simpaticomimético por vía intravenosa, repetidamente si es necesario. 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 cardíaca se debe evitar la hipotensión marcada.

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

La anestesia epidural puede causar 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.

Cuando se administra bupivacaína como inyección intravenosa se recomienda precaución cuando se sospecha de un traumatismo intraarticular importante reciente o cuando entre la articulación haya extensas superficies en carne viva generadas por el procedimiento quirúrgico, ya que puede acelerar la absorción y resultar en mayores concentraciones plasmáticas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bupivacaína clorhidrato en niños menores de 1 año. Los datos disponibles son 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 principales 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.

Cada ml de solución inyectable contiene aproximadamente 0,15 mmol de sodio (si se usa la concentración de 2,5 mg/ml) o 0,14 mmol de sodio (si se usa la concentración de 5 mg/ml). Deberá tenerse en cuenta en los pacientes con una alimentación con control del sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos. No hay interacciones conocidas en la población pediátrica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay o son limitados los datos (menos de 300 casos de embarazo) sobre el uso de Bupivacaina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Bupivacaína en inyección sólo debe usarse durante el embarazo si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales para el feto.

Los efectos adversos en el feto debido al uso de anestésicos locales, como bradicardia fetal, parecen ser más aparentes en la anestesia de bloqueo paracervical. Estos efectos pueden ser debidos a que altas concentraciones de anestésico alcanzan el feto (ver sección 4.4).

Lactancia

Bupivacaína pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no existe riesgo de afectar al recién nacido a los niveles de dosis terapéuticas. Es, por lo tanto, posible dar el pecho después de anestesia local.

Fertility

No hay datos sobre el efecto de upivacaína hidrocloreuro en la fertilidad en humanos.

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 en la función mental y la coordinación, incluso en ausencia de toxicidad manifiesta en el SNC, y pueden alterar la locomoción y la vigilia temporalmente.

4.8. Reacciones adversas

La inyección subaracnoidea accidental puede producir anestesia raquídea muy alta, posiblemente con apnea e hipotensión grave.

El perfil de reacciones adversas de bupivacaína es similar al de 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., descenso de la presión arterial, bradicardia), acontecimientos causados directamente (p. ej., traumatismo nervioso) o indirectamente (p. ej., absceso epidural) por el pinchazo de una aguja.

El daño neurológico es una consecuencia rara, aunque bien identificada, de la anestesia regional y, especialmente, epidural y raquídea. Puede deberse a diversas causas, p. ej., lesión directa de médula espinal o nervios raquídeos, síndrome de arteria raquídea anterior, inyección de una sustancia irritante o inyección de una solución no estéril. Pueden dar lugar a áreas localizadas de parestesia o anestesia, debilidad motora, pérdida de control de esfínteres y paraplejía. 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 poscomercialización se presentan a continuación por clase de órgano o sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (mayor o igual a 1/10); frecuentes (mayor o igual a 1/100); poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000); raras (mayor o igual a 1/10000); muy raras (menor a 1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3
Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM)

Clase de órgano, aparato o sistema	Clasificación de la frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas, reacción/choque anafiláctico (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, mareo
	Poco frecuentes	Signos y síntomas de toxicidad en el SNC (convulsiones, parestesia peribucal, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida de la conciencia, temblor, mareo, acúfenos, disartria, fasciculaciones musculares)
	Raras	Neuropatía, lesión traumática de nervio periférico, aracnoiditis, paresia y paraplejía
Trastornos oculares	Raras	Diplopía
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradycardia (ver sección 4.4)
	Raras	Parada cardíaca (ver sección 4.4), arritmias cardíacas
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 elevaciones reversibles de SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, después de inyecciones repetidas o infusiones a largo plazo 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las inyecciones intravasculares accidentales de anestésicos locales pueden causar 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 aparato 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 sensación de mareo, parestesia peribucal, entumecimiento de la lengua, 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 tonicoclónicas 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 aparato 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, debe suspenderse 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) controlada o asistida. De producirse convulsiones, se deben tratar pronto por 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 miorreajante 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. Si, no obstante, existe hipotensión se debe administrar un vasopresor, de preferencia uno con actividad inotrópica; p. ej., 15-30 mg de efedrina por vía intravenosa. De producirse una parada circulatoria, debe instaurarse 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 líquidos intravenosos, vasopresores, inotrópicos o emulsión lipídica. Los niños deben recibir dosis adecuadas a su edad y peso.

La parada cardíaca 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

La bupivacaína clorhidrato es un anestésico local de acción prolongada del tipo amida, con efectos anestésicos y analgésicos. A dosis altas, produce anestesia quirúrgica y, a dosis más bajas, produce un bloqueo sensitivo (analgésia), con un bloqueo motor menos pronunciado.

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

La bupivacaína, igual que otros anestésicos locales, causa un bloqueo reversible de la propagación de los impulsos por las fibras nerviosas al impedir la entrada de iones de sodio a través de la membrana celular de las fibras nerviosas. Se considera que los canales de sodio de la membrana nerviosa son receptores de moléculas de anestésicos locales.

Los anestésicos locales pueden tener efectos similares en otras membranas excitables; p. ej., en el cerebro y el miocardio. Si llegan cantidades excesivas de fármaco a la circulación sistémica, pueden aparecer signos y síntomas de toxicidad, procedentes del sistema nervioso central y del aparato cardiovascular.

La toxicidad en el sistema nervioso central (ver sección 4.8.1) suele preceder a los efectos cardiovasculares porque la primera se produce con concentraciones plasmáticas menores. Los efectos directos de los anestésicos locales en el corazón incluyen conducción lenta, inotropismo negativo y, eventualmente, parada cardíaca.

Se pueden producir efectos cardiovasculares indirectos (hipotensión, bradicardia) después de la administración epidural que dependen del grado del bloqueo simpático concomitante.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bupivacaína tiene un pKa de 8,2 y un coeficiente de partición de 346 (25 °C en n-octanol/tampón fosfato pH 7,4). Los metabolitos tienen una actividad farmacológica inferior a la de la bupivacaína.

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

La bupivacaína muestra una absorción completa y bifásica desde el espacio epidural, con semividas del orden de 7 min y 6 h, respectivamente. La lenta absorción es limitante de la velocidad en la eliminación de la bupivacaína, lo que explica porqué la semivida aparente después de la administración epidural es más prolongada que después de la administración intravenosa.

Distribución y eliminación

La bupivacaína tiene una eliminación plasmática total de 0,58 l/min, un volumen de distribución en estado de equilibrio de 73 litros, una semivida terminal de 2,7 h y un índice de extracción hepática intermedia de 0,38 después de la administración i.v. Principalmente se une a la alfa-1-glicoproteína ácida con una unión plasmática del 96 %. La eliminación de la bupivacaína se produce totalmente por metabolismo hepático y es más sensible a los cambios en la función intrínseca de las enzimas hepáticas que a la perfusión hepática.

Población pediátrica

En niños, la farmacocinética es similar a la de los adultos.

Se ha observado un aumento de la concentración plasmática total durante la infusión epidural continua, que está relacionado con el aumento posoperatorio de alfa-1-glicoproteína ácida. La concentración de fármaco libre, es decir, farmacológicamente activo, es similar antes y después de la cirugía.

La bupivacaína atraviesa con facilidad la placenta y alcanza rápidamente el equilibrio con respecto a la concentración de fármaco libre. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es inferior al de la madre, dando lugar a concentraciones plasmáticas totales menores en el feto.

La bupivacaína se metaboliza extensamente en el hígado, predominantemente por hidroxilación aromática a 4-hidroxibupivacaína y N-desalquilación a PPX, mediadas ambas por el citocromo P4503A4. Alrededor del 1 % de bupivacaína se excreta por la orina como fármaco inalterado en 24 h y aproximadamente el 5 % como PPX. Las concentraciones plasmáticas de PPX y 4-hidroxibupivacaína durante y después de la administración continua de bupivacaína son bajas en comparación con el fármaco no metabolizado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales distintos a los ya indicados en este documento según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y subcrónica. No se ha determinado el potencial mutagénico y carcinogénico de la bupivacaína. La bupivacaína atraviesa la placenta. En estudios de toxicidad para la reproducción, se observó un descenso de la supervivencia de la descendencia de ratas y letalidad embrionaria en conejos con dosis de bupivacaína de cinco o nueve veces mayores a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos. Un estudio en *macaco Rhesus* sugiere una alteración de la conducta posnatal después de la exposición a bupivacaína al nacer.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (E524) (para el ajuste del pH).
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la dilución: se ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 7 días a 20 °C - 25 °C en envases sin PVC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación una vez abierta quedarán bajo la responsabilidad del usuario y no deben exceder las 24 horas a 2 - 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución, etc. se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar ni congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio transparente tipo I y viales de vidrio transparente tipo I con tapón de caucho y precinto *flip-off*.

Bupivacaína solución inyectable de 2,5 mg/ml

- Las ampollas de 5 ml de banda blanca se suministran en envases de 5 y 10 ampollas
- Las ampollas de 10 ml de banda verde se suministran en envases de 5, 10, 15 y 20 ampollas
- Los viales de 20 ml con tapón de caucho de clorobutilo y precinto *flip-off* naranja se suministran en envases de 1 vial

Bupivacaína solución inyectable de 5 mg/ml

- Las ampollas de 2 ml de anillo naranja se suministran en envases de 5 y 10 ampollas
- Las ampollas de 4 ml de banda roja se suministran en envases de 5 y 10 ampollas
- Las ampollas de 5 ml de banda azul se suministran en envases de 5 y 10 ampollas
- Las ampollas de 10 ml de banda amarilla se suministran en envases de 5, 10, 15 y 20 ampollas
- Los viales de 20 ml con tapón de caucho de clorobutilo y precinto *flip-off* rojo se suministran en envases de 1 vial

Es posible que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

De un solo uso.

Usar inmediatamente después de abrir.

Se deben usar únicamente soluciones transparentes, prácticamente libres de partículas. La solución no utilizada se debe desechar.

Método para preparar la concentración de 1,25 mg/ml:

Bupivacaína solución inyectable de 2,5 mg/ml

- Extraer 250 ml de diluyente de la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente e inyectar 250 ml de bupivacaína solución inyectable de 2,5 mg/ml en la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente para obtener una concentración final de 1,25 mg/ml.
- La bolsa/frasco de diluyente se debe agitar suavemente para obtener la uniformidad del fármaco.

Bupivacaína solución inyectable de 5 mg/ml

- Extraer 125 ml de diluyente de la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente e inyectar 125 ml de bupivacaína solución inyectable de 5 mg/ml en la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente para obtener una concentración final de 1,25 mg/ml.
- La bolsa/frasco de diluyente se debe agitar suavemente para obtener la uniformidad del fármaco.

Método para preparar la concentración de 2,5 mg/ml:

Bupivacaína solución inyectable de 5 mg/ml

- Extraer 250 ml de diluyente de la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente e inyectar 250 ml de bupivacaína solución inyectable de 5 mg/ml en la bolsa/frasco sin PVC de 500 ml de diluyente para obtener una concentración final de 2,5 mg/ml.
- La bolsa/frasco de diluyente se debe agitar suavemente para obtener la uniformidad del fármaco.

Bupivacaína es compatible una vez mezclada con solución inyectable de cloruro sódico 0,9 % p/v (9 mg/ml) y Ringer lactato. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edificio Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2017/Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020