

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bupivacaina Hiperbárica Physan 5mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Cada ampolla de 4 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de bupivacaína.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución incolora, transparente y libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en anestesia intratecal (subaracnoidea, espinal) en cirugía y procesos obstétricos. Indicado en cirugía abdominal inferior, ginecológica (incluyendo cesárea y parto vaginal normal), urológica y de extremidad inferior, incluyendo cirugía de cadera, con una duración de 1,5 – 3 horas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes a partir de 12 años

Las dosis aconsejadas a continuación deben tomarse como referencia para el uso en un adulto de peso y talla media. En el momento de decidir la dosis debe tenerse en cuenta el estado físico del paciente y la medicación concomitante, así como la mínima dosis necesaria para una anestesia apropiada. La duración varía con la dosis, y puede ser difícil prever la difusión segmental.

La dosis debe reducirse en pacientes de edad avanzada y en mujeres en estado avanzado de gestación.

Dosis recomendadas:

Las dosis indicadas en la tabla son las consideradas necesarias para producir un bloqueo apropiado y deberían tomarse como guía para la mayoría de los adultos. En relación con el inicio y duración de la acción, aparecen variaciones individuales.

Indicación	Concentración mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Inicio minutos	Duración horas
------------	------------------------	---------------	-------------	-------------------	-------------------

Urología	5,0	1,5 – 3	7,5 – 15	5 – 8	2 – 3
Cirugía abdominal inferior, ginecológica (incluyendo cesárea y parto normal), extremidad inferior, incluyendo cirugía de cadera	5,0	2 - 4	10 - 20	5 - 8	1,5 - 3

Recién nacidos, lactantes y niños de 6 a 12 años (o hasta 40 kg)

Bupivacaina Hiperbárica Physan 5mg/ml solución inyectable puede ser usada en niños.

La dosis debe ser calculada según la edad y el peso, hasta 2 mg/kg. En el caso de niños de elevado peso corporal debe realizarse una reducción gradual de la dosis basándose en el peso ideal.

Forma de administración

Vía de administración: intratecal.

El lugar de inyección aconsejado es por debajo de L3.

Es necesario tomar precauciones con el fin de prevenir reacciones de toxicidad aguda, evitando la inyección intravascular. Se aconseja realizar una aspiración antes y durante la administración. Una inyección intravascular accidental puede ser detectada por un aumento temporal del ritmo cardíaco.

La dosis máxima debe ser administrada muy lentamente, a un ritmo de 25-50 mg/min, o en incrementos de dosis, manteniendo un contacto verbal constante con el paciente. Si aparecen síntomas de toxicidad, debe cesarse inmediatamente la administración.

Deben evitarse dosis elevadas de anestésicos locales innecesarias. En general, el bloqueo completo de todas las fibras nerviosas de los nervios grandes requiere concentraciones elevadas del fármaco. En los nervios pequeños, o en el caso en que se requiera un bloqueo menos intenso (por ej. en el alivio de dolor en el parto) están indicadas concentraciones menores. El volumen de fármaco usado puede afectar el grado de diseminación de la anestesia.

Para la prolongación del bloqueo, puede usarse mediante inyección o perfusión a través de un catéter insertado.

4.3 Contraindicaciones

Bupivacaina Hiperbárica Physan 5mg/ml solución inyectable está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a hidrocloreto de bupivacaína o a otros anestésicos locales de tipo amida (como articaína, mepivacaína, prilocaína, etc) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Las soluciones de bupivacaína están contraindicadas en el caso de anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier), ya que el paso inadvertido de bupivacaína a la circulación sistémica puede dar lugar a reacciones sistémicas de toxicidad aguda.

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones generales relacionadas con la anestesia intratecal:

- Enfermedad activa aguda del sistema nervioso central, como meningitis, tumor, poliomielitis y hemorragia intracraneal.
- Estenosis espinal y enfermedad activa (ej. espondilitis, tumor) o lesión reciente (ej. fractura) de la columna vertebral.
- Septicemia
- Infección pirogénica de la piel en el lugar de la punción o en posición adyacente.
- Disfunción cardiovascular, sobre todo bloqueo cardíaco o shock hipovolémico.
- Alteraciones de la coagulación, tratamiento anticoagulante en curso o alteraciones hematológicas tales como anemia perniciosa combinada con la degeneración subaguda de la médula espinal.
- Antecedentes de hipertermia maligna

- Dolor de espalda crónico
- Dolor de cabeza preexistente, sobre todo si existen antecedentes de migraña
- Líquido cefalorraquídeo hemorrágico
- Hipertensión o hipotensión
- Parestesias persistentes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos en los que ha tenido lugar un paro cardíaco o muerte durante el uso de bupivacaína en anestesia epidural o bloqueo del nervio periférico. En algunas ocasiones, la recuperación ha sido difícil o imposible a pesar de que la preparación y manipulación hayan sido apropiadas.

Los procedimientos de anestesia regional o local, exceptuando aquellos de naturaleza trivial, deben ser siempre llevados a cabo por profesionales debidamente formados y en áreas con acceso inmediato al equipo y medicamentos de reanimación. Cuando se llevan a cabo bloqueos mayores, debe insertarse previamente un catéter intravascular en el lugar de inyección del anestésico local. Los médicos deben recibir la formación adecuada según el procedimiento que deben realizar y estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios, la toxicidad sistémica y otras complicaciones. (Ver sección 4.9 "Sobredosis").

Algunos **procedimientos realizados con anestésicos locales** pueden ir asociados a reacciones adversas graves, independientemente del anestésico local utilizado, por ejemplo:

- El bloqueo nervioso central puede dar lugar a depresión cardiovascular, especialmente en presencia de hipovolemia. La anestesia epidural debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función cardiovascular.
- El bloqueo del nervio periférico mayor puede comportar la administración de volúmenes importantes en áreas muy vascularizadas, generalmente cercanas a vasos principales aumentando el riesgo de inyección intravascular y/o absorción sistémica, pudiendo dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas.
- La administración retrobulbar puede ocasionalmente alcanzar el espacio subaracnoideo dando lugar a ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones, etc. Esto debe ser rápidamente diagnosticado y tratado.
- La inyección retro y peribulbar de anestésicos locales conlleva un pequeño riesgo de disfunción permanente del músculo ocular, que puede ser producida por traumatismo y/o toxicidad local en los músculos y/o nervios. La gravedad de estas reacciones tisulares está relacionada con el grado de traumatismo, la concentración de anestésico local y el tiempo de exposición del tejido al anestésico local. Por este motivo, y para todos los anestésicos locales, deben usarse la concentración y dosificación efectivas más bajas. Los vasoconstrictores y otros aditivos pueden agravar las reacciones tisulares y únicamente deben usarse cuando sea apropiado.
- Las inyecciones en las regiones de la cabeza y el cuello pueden producirse inadvertidamente en una arteria, causando graves síntomas incluso a bajas dosis.

- El bloqueo paracervical puede causar, en algunas ocasiones, bradicardia/taquicardia fetal y debe realizarse una cuidadosa monitorización del ritmo cardiaco fetal.

Con el fin de reducir los efectos secundarios potencialmente peligrosos, es necesario prestar atención especial en algunos pacientes:

- Pacientes con bloqueo cardiaco 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 insuficiencia renal grave.
- Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados, en los que la probabilidad de que se produzca toxicidad sistémica es mayor; además, dosis repetidas pueden causar acumulación del fármaco o sus metabolitos o enlentecer el metabolismo. Por tanto, se deben utilizar dosis más reducidas.

Aviso importante: en estos pacientes está aconsejada la anestesia regional. Antes de someterlos a anestesia general, se debe intentar mejorar el estado del paciente previo a efectuar bloqueo de nervios mayores.

- *Población pediátrica*

La bupivacaína deberá utilizarse con precaución en niños menores de 12 años, debido a que también tienen una mayor probabilidad de toxicidad sistémica

- *Parto y embarazo*

Debido a que la administración epidural, subaracnoidea, paracervical o pudenda puede alterar la contractilidad uterina y/o los esfuerzos de expulsión, e incluso incrementar la necesidad de fórceps.

La anestesia epidural puede causar hipotensión y bradicardia. Este riesgo puede ser reducido efectuando una precarga circulatoria con soluciones cristalinas o coloidales o inyectando vasopresores como 20 - 40 mg de efedrina i.m. La hipotensión debe tratarse previamente con 5 - 10 mg de efedrina intravenosa y repetir la administración en caso necesario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con agentes estructuralmente parecidos a los anestésicos locales tipo amida, ya que puede producirse aumento de los efectos tóxicos sistémicos.

La administración de heparina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y sustitutos plasmáticos, en particular dextranos, puede aumentar la tendencia a hemorragias por inyección de anestésicos locales.

Asimismo, puede ser necesario realizar controles del estado de la coagulación de los pacientes después de la medicación concomitante con AINEs.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante las primeras etapas del embarazo, bupivacaína solo debería ser administrada después de la consideración estricta de las indicaciones. Cuando se lleve a cabo la anestesia raquídea en el parto normal o por cesárea deben administrarse las dosis indicadas para este tipo de pacientes. No se han

descrito alteraciones específicas en el proceso reproductor, por ej. aumento de incidencias de

malformaciones, ver sección 5.3. Debe tenerse en cuenta que la dosis debe reducirse en pacientes en estado avanzado de gestación, ver también sección 4.2

Lactancia

Parece que la excreción de bupivacaína en leche materna es baja, pero no se conoce con exactitud su distribución en la leche materna. No se han documentado problemas en humanos a este respecto. Por ello, se deberá usar con precaución en madres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En función de la dosis y el lugar de administración, los anestésicos locales pueden afectar la función mental y alterar temporalmente la locomoción y la coordinación. Cuando se administre este medicamento el médico debe valorar en cada caso particular si la capacidad de reacción está comprometida y si el paciente puede conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En general, el perfil de las reacciones adversas de Inibsacain Hiperbárica 5 mg/ml solución inyectable es parecido al de otros anestésicos locales de larga duración administrados por vía intratecal. Las reacciones adversas causadas por el fármaco en sí son difíciles de distinguir de los efectos fisiológicos del bloqueo nervioso (por ej. disminución de la presión sanguínea, bradicardia, retención urinaria temporal), efectos causados directamente (por ej. hematoma espinal) o indirectamente (por ej. meningitis, absceso epidural) por la aguja de punción o efectos asociados a la pérdida de líquido cerebrospinal (por ej. cefalea tras punción dural).

Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Acontecimiento
Muy frecuentes (≥ 1/10)	Trastornos cardiacos	Bradicardia
	Trastornos vasculares	Hipotensión
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea tras punción dural
	Trastornos gastrointestinales	Vómitos
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria Incontinencia urinaria
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Paresia Disestesia
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular Dolor de espalda
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Trastornos cardiacos	Paro cardiaco
	Trastornos del sistema	Reacciones alérgicas Choque anafiláctico
	Trastornos del sistema nervioso	Bloqueo espinal total Paraplegia Parálisis Neuropatía
	Trastornos respiratorios	Depresión respiratoria

4.9 Sobredosis

Síntomas

No es probable que Bupivacaína Hiperbárica Physan 5mg/ml solución inyectable, usada según las indicaciones aconsejadas, dé lugar a elevados niveles sanguíneos que puedan causar toxicidad sistémica. No obstante, si se administran simultáneamente otros anestésicos locales, los efectos tóxicos son aditivos y pueden dar lugar a reacciones sistémicas tóxicas que pueden manifestarse:

Sobre el SNC

Caracterizados por anestesia de la lengua, pérdida de conciencia ligera, desvanecimiento, visión borrosa, cefalea, temblores seguidos por somnolencia, convulsiones e inconsciencia.

Sobre el aparato respiratorio

Taquipnea, seguida de apnea.

Sobre el aparato circulatorio

Depresión del inotropismo, hipotensión arterial.

A dosis elevadas vasodilatación, colapso, alteraciones de la conducción, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular, paro cardíaco.

Tratamiento

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda o bloqueo espinal total, debe cesarse inmediatamente la administración del anestésico local y deben tratarse de forma apropiada los síntomas cardiovasculares y neurológicos (convulsiones, depresión del SNC).

El subsiguiente tratamiento consiste en parar las convulsiones y asegurar la respiración adecuada con oxígeno, si es necesario por respiración asistida. Si se producen convulsiones pueden tratarse con 5 -10 mg de diazepam.

Si existe hipotensión debe administrarse un vasopresor por vía intravenosa, preferentemente uno de actividad inotrópica, por ejemplo 15 - 30 mg de efedrina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La bupivacaína es un anestésico local de tipo amida. Administrada en anestesia intratecal presenta un inicio de acción inmediato y duración de acción de media a larga. La duración depende de la dosis.

La bupivacaína, al igual que otros anestésicos locales, da lugar a un bloqueo reversible de la propagación del impulso impidiendo la entrada de los iones de sodio a través de la membrana nerviosa.

Su difusión inicial en el espacio intratecal se ve afectada por la gravedad. Debido a una baja dosis la distribución intratecal da lugar a una concentración relativamente baja y la duración de la anestesia local tiende a ser relativamente corta. Las soluciones sin glucosa producen un nivel de bloqueo menor predecible, pero de una duración mayor.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bupivacaína es muy liposoluble con un coeficiente de partición aceite/agua de 27,5.

Bupivacaína presenta una absorción completa y bifásica desde el espacio subaracnoideo, con una semivida en las dos fases del orden de 50 y 408 minutos. El ritmo lento de absorción viene limitado por la eliminación, que explica por qué la semivida de eliminación tras la administración epidural parece más larga que tras la administración intravenosa. La concentración sanguínea tras el bloqueo intratecal es menor en comparación con la obtenida en otros procesos de anestesia regional, debido a la menor dosis necesaria para la anestesia intratecal. Generalmente, el incremento de la concentración plasmática máxima es aproximadamente de 0,4 mg/L por cada 100 mg inyectados. Esto significa que una dosis de 20 mg dará lugar a unos niveles plasmáticos del orden de 0,1 mg/L.

Distribución

Tras la administración i.v. de bupivacaína se observa un volumen de distribución de 73 L.

Biotransformación

El aclaramiento de bupivacaína es casi enteramente debido al metabolismo hepático, y depende del aumento del flujo sanguíneo hepático y de la actividad de los enzimas metabólicos. La proporción de extracción hepática es intermedia, de 0,40. Los principales metabolitos son la 2,6-pipecolixilidina (PPX) y sus derivados.

Eliminación

Tras la administración i.v. de bupivacaína se observa un aclaramiento plasmático de 0,58 L/min. La semivida de eliminación es de 2,7 h. Únicamente un 6% de bupivacaína es excretada inalterada.

Bupivacaína atraviesa la placenta y se alcanza el equilibrio en relación al fármaco libre. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, de manera que la concentración plasmática total es inferior en el feto que en la madre. Sin embargo, la concentración de fármaco libre es parecida en ambos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Basándose en los estudios convencionales realizados con bupivacaína desde el punto de vista de la seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única y repetidas, toxicidad en la reproducción, mutagénesis potencial y toxicidad local, no se han identificado riesgos para las personas aparte de los que pueden esperarse en el caso de la acción farmacodinámica de dosis elevadas (por ej. alteraciones del SNC y cardiotoxicidad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glucosa anhidra, hidróxido de sodio (E-524)/ácido clorhídrico (para el ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En general, se aconseja no mezclar las soluciones intratecales con ningún producto.

6.3 Periodo de validez

El periodo de validez es de 2 años.

El contenido de las ampollas debe ser usado inmediatamente tras su apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases clínicos de 50 o de 100 ampollas de vidrio tipo I (Ph. Eur.) de 4 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las soluciones no contienen conservantes y deben ser usadas inmediatamente tras su apertura. Todo resto de solución debe ser desechado.

Debido a que la especialidad contiene glucosa, puede aparecer caramelización durante la esterilización en autoclave. Por este motivo no debe re-esterilizarse.

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

LAPHYSAN S.A.U.

Anabel Segura, 11 Edificio B, Planta Baja, Puerta 3, Oficina 3

28108 Alcobendas

MADRID ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.163

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

AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: septiembre 2003

Fecha de la última renovación: septiembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018