

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levobupivacaína solución inyectable 2,5 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL de solución contiene 2,5 mg de levobupivacaína como levobupivacaína clorhidrato.
Cada ampolla de 10 mL contiene 25 mg de levobupivacaína como levobupivacaína clorhidrato.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por mL, equivalente al 0,18% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección/perfusión

Solución clara, incolora.

pH 4.0 – 6.0

Osmolaridad: 271 – 372 mOsmol/L

Vía de Administración: Epidural, Intratecal, Perineural e Infiltración (incluyendo uso peribulbar).

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Adultos y adolescentes (≥ 12 años)

Anestesia quirúrgica:

- Mayor, por ejemplo, epidural (incluyendo cesárea), intratecal, † bloqueo de nervio periférico.
- Menor, por ejemplo, infiltración local, bloqueo peribulbar en cirugía oftálmica.

Tratamiento del dolor:

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

Población pediátrica Niños (< 12 años)

Analgesia (bloqueo ilio-inguinal/ilio-hipogástrico).

No hay información disponible en población pediátrica menor de 6 meses de edad.

4.2 Posología y método de administración

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Hay experiencia limitada relativa a la seguridad del tratamiento con levobupivacaína durante ~~por~~ periodos superiores a 24 horas. Con el fin de minimizar el riesgo de complicaciones neurológicas graves, tanto el paciente como ~~y~~ la duración de la administración de levobupivacaína deben ser estrechamente monitorizados ~~monitoreados de cerca~~ (ver Sección 4.4).

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

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

Dosis máxima

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

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

Obstetricia

Para cesárea, no deben utilizarse concentraciones superiores a la solución de 5,0 mg/mL (ver sección 4.3). La dosis máxima recomendada es 150 mg.

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

Población pediátrica

En niños (<12 años), la dosis máxima recomendadas para analgesia (bloqueo ilio-inguinal/ilio-hipogástrico) es 1,25 mg/kg/lado. Se debe ajustar la dosis máxima teniendo en cuenta el tamaño, constitución corporal y estado físico del paciente/niño.

La seguridad y eficacia de levobupivacaína en niños para otras indicaciones no han sido establecidas.

Poblaciones especiales

Pacientes debilitados, ancianos o enfermos agudos, se deben administrar dosis reducidas de levobupivacaína adecuadas a su estado físico.

En el tratamiento del dolor postquirúrgico debe tenerse en cuenta, la dosis administrada durante la cirugía

No hay datos relevantes en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Tabla de dosis**Adultos y adolescentes (≥ 12 años)**

	Concentración (mg/mL) ¹	Dosis	Bloqueo Motor
Anestesia quirúrgica Bolo epidural (lento) para cirugía ² - Adultos	5,0-7,5	10-20 mL (50-150 mg)	Moderado a completo
Inyección epidural lenta para cesárea ³	5,0	15-30 mL (75-150 mg)	Moderado a completo
Intratecal	5,0	3 mL (15 mg)	Moderado a completo
Nervio periférico	2,5-5,0	1-40 mL (2,5-150 mg máx.)	Moderado a completo
Oftálmico (bloqueo peribulbar)	7,5	5-15 mL (37,5-112,5 mg)	Moderado a completo
Infiltración local - Adultos	2,5	1-60 mL (2,5-150 mg máx.)	No aplica
Manejo del dolor⁴			
Analgésia en el parto (bolo epidural ⁵)	2,5	6-10 mL (15-25 mg)	Mínimo a moderado
Analgésia en el parto (infusión epidural)	1,25 ⁶	4-10 mL/h (5-12,5 mg/h)	Mínimo a moderado
Dolor postoperatorio postquirúrgico	1,25 ⁶ 2,5 ⁶	10-15 mL/h (12,5-18,75 mg/h) 5-7,5 mL/h (12,5-18,75 mg/h)	Mínimo a moderado

¹ Levobupivacaína solución inyectable está disponible en soluciones de 2,5, 5,0 y 7,5 mg/mL.

² Distribuido en 5 minutos (ver también texto).

³ **Administrado** en 15-20 minutos.

⁴ En **los** casos **en que** levobupivacaína **se** combine con otros **fármacos** ej. Opiáceos en manejo del dolor, la dosis de levobupivacaína debe reducirse y es preferible usar una concentración menor (ej. 1,25 mg/mL).

⁵ El intervalo mínimo recomendado entre **las** inyecciones intermitentes es de 15 minutos.

⁶ Para información de dilución, ver sección 6.6.

Población pediátrica (< 12 años)

	Concentración (mg/mL) ¹	Dosis	Bloqueo Motor
Bloqueos Ilio-inguinal/ Ilio-hipogástrico en niños <12 años ²	2,5 5,0	0,5 mL/kg/lado (1,25 mg/kg/lado) 0,25 mL/kg/lado (1,25 mg/kg/lado)	No aplica

¹ Levobupivacaína solución inyectable está disponible en soluciones de 2,5, 5,0 y 7,5 mg/mL.

² No existen datos disponibles en población pediátrica menor de 6 meses.

Método de administración

Levobupivacaína 2,5 mg/ mL está indicada para uso epidural, intratecal, perineural (bloqueo nervio periférico) y para infiltración (incluyendo uso peribulbar) (ver tabla de dosis anterior).

Debe repetirse la aspiración antes y durante la administración de una dosis en bolo, que debe ser inyectada lentamente y en dosis incrementales, a una velocidad de 7,5 – 30 mg/min, mientras que se observa cercanamente las funciones vitales del paciente y manteniendo el contacto verbal.

Si ocurren síntomas tóxicos, la inyección debe detenerse inmediatamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Para instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Contraindicaciones generales relacionadas a la anestesia regional, a pesar del anestésico local usado, deben tomarse en cuenta.

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

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Todas las formas de anestesia local y regional con levobupivacaína deben realizarse en instalaciones bien equipadas y administrarse por personal entrenado y experimentado en la técnica anestésica requerida y ser capaz de diagnosticar y tratar cualquier efecto adverso no deseado que pueda ocurrir. Levobupivacaína puede causar reacciones alérgicas agudas, efectos cardiovasculares y daño neurológico (ver sección 4.8).

Levobupivacaína debe usarse para anestesia regional en pacientes con función cardiovascular alterada, ej. Arritmia cardíaca seria (ver sección 4.3).

La introducción de anestésicos locales ya sea por administración intratecal o epidural en el sistema nervioso central en paciente con enfermedades en el SNC preexistentes puede potencialmente exacerbar algunos de estos estados. Por lo tanto, debe ejercerse el juicio clínico cuando se contempla anestesia intratecal o epidural en tales pacientes.

Anestesia epidural

Durante la administración epidural de levobupivacaína, deben administrarse soluciones concentradas (0,5-0,75%) en dosis incrementales de 3 a 5 mL con tiempo suficiente entre dosis para detectar manifestaciones tóxicas de inyección intravascular no intencional o intratecal. Casos de bradicardia severa, hipotensión y compromiso respiratorio con paro cardíaco (algunos fatales), se han reportado en conjunto con anestésicos locales, incluyendo levobupivacaína. Cuando se inyecta una dosis grande, ej. en bloqueo epidural, se recomienda una dosis de prueba de 3 – 5 mL de lidocaína con adrenalina. Una inyección intravascular inadvertida puede entonces reconocerse por un incremento temporal en la frecuencia cardíaca y la inyección accidental intratecal por signos de bloqueo espinal.

Las aspiraciones de jeringa también deben realizarse antes y durante cada inyección complementaria en técnicas de catéter continua (intermitente). Una inyección intravascular es aún posible si las aspiraciones de sangre son negativas. Durante la administración de anestesia epidural, se recomienda que una dosis de prueba se administre inicialmente y los efectos se monitoreen antes de que se dé la dosis completa.

La anestesia epidural con cualquier anestésico local puede causar hipotensión y bradicardia. Todos los pacientes deben tener el acceso intravenoso establecido. La disponibilidad de fluidos apropiados, vasopresores, anestésicos con propiedades anticonvulsivantes, miorelajantes, y atropina, equipo de resucitación y la pericia, deben asegurarse (ver sección 4.9).

Analgesia Epidural

Ha habido reportes post comercialización de síndrome de cauda equina y eventos indicativos de neurotoxicidad (ver sección 4.8) temporalmente asociados con el uso de levobupivacaína por 24 horas o más para analgesia epidural. Estos eventos fueron más **graves** y en algunos casos llevaron a secuelas permanentes cuando se administró levobupivacaína por más de 24 horas. Por lo tanto, la

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

perfusión de levobupivacaína por un periodo que excede las 24 horas debe considerarse cuidadosamente y sólo ser usado cuando el beneficio sobrepasa el riesgo.

Es esencial que la aspiración de sangre o fluido cerebroespinal (cuando aplique) se haga previo a inyectar cualquier anestésico local, ambos antes de la dosis original y todas las dosis subsecuentes, para evitar la inyección intravascular o intratecal. Sin embargo, una aspiración negativa no asegura contra la inyección intravascular o intratecal. Levobupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que reciben otros anestésicos locales o agentes estructuralmente relacionados a anestésicos locales tipo amida, debido a que los efectos tóxicos de estas drogas son aditivos.

Bloqueo regional de nervios principales

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

Uso en área de la Cabeza y Cuello

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

Uso en cirugía oftálmica

Los clínicos que realicen bloqueos retrobulbares deben tener en cuenta que ha habido reportes de paro respiratorio después de la inyección del anestésico local. Previo al bloqueo retrobulbar, como con todos los otros procedimientos regionales, deben asegurarse la disponibilidad inmediata de equipos, drogas y personal para el manejo de paro o depresión respiratoria, convulsiones y estimulación o depresión cardíaca. Al igual que con otros procedimientos anestésicos, los pacientes deben ser constantemente monitoreados después de bloqueos oftálmicos por signos de estas reacciones adversas.

Condrólisis

Ha habido reportes post comercialización de condrolisis en pacientes recibiendo **perfusión** continua intraarticular postoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos reportados de condrolisis han involucrado articulaciones de hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la inconsistencia de literatura científica respecto del mecanismo de acción, no se ha establecido una causalidad. La **perfusión** continua intraarticular no es una indicación aprobada para levobupivacaína.

Poblaciones especiales

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Estudios *in vitro* indican que la isoforma CYP3A4 y la isoforma CYP1A2 median en el metabolismo de levobupivacaína. Aunque no se han conducido ensayos clínicos, el metabolismo de levobupivacaína puede afectarse por los inhibidores de CYP3A4 ej. ketoconazol, e inhibidores de CYP1A2 ej. metilxantinas.

Levobupivacaína debe usarse con precaución en pacientes recibiendo agentes antiarrítmicos con actividad anestésica local, ej. mexiletina, o agentes antiarrítmicos de clase III debido a que sus efectos tóxicos pueden ser aditivos.

No se han completado estudios clínicos para evaluar levobupivacaína en combinación con adrenalina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

Las soluciones de levobupivacaína están contraindicadas para uso en bloqueo paracervical en obstetricia. Basado en experiencia con bupivacaína, puede ocurrir bradicardia fetal después del bloqueo paracervical (ver sección 4.3).

Para levobupivacaína, no hay datos clínicos en embarazos expuestos en el primer trimestre. Estudios en animales no indican efectos teratogénicos, pero han mostrado toxicidad embriofetal a niveles de exposición sistémica en el mismo rango de las dosis de uso clínico (ver sección 5.3). El riesgo potencial para humanos es desconocido. Por lo tanto, no debe darse levobupivacaína durante el embarazo temprano a menos que sea claramente necesario.

Sin embargo, a la fecha, la experiencia clínica de bupivacaína para cirugía obstétrica (al término del embarazo o parto) es extensiva y no ha mostrado efectos fetotóxicos.

Lactancia

Se desconoce si levobupivacaína **o sus metabolitos** se excreta en la leche materna. Sin embargo, es probable que levobupivacaína sea pobremente transmitida en la leche materna, como para bupivacaína. Así, es posible amamantar después de una anestesia local.

Fertilidad

No hay o hay sólo información limitada disponible para evaluar el impacto de Levobupivacaína en la fertilidad.

4.7 Efectos en la habilidad de conducir y el uso de maquinarias

Levobupivacaína puede tener una gran influencia en la habilidad de conducir o usar maquinarias. Los pacientes deben advertirse de no conducir u operar maquinaria hasta que los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía se hayan pasado.

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas a la droga por levobupivacaína son consistentes con aquellas conocidas para su respectiva clase de medicamento. Los efectos adversos más comúnmente reportados son hipotensión, náusea, anemia, vómitos, mareos, dolor de cabeza, pirexia, dolor por procedimiento, dolor de espalda y síndrome de sufrimiento fetal en uso obstétrico (ver tabla a continuación).

Las reacciones adversas reportadas espontáneamente u observadas en estudios clínicos se detallan en la siguiente tabla. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se enumeran en orden de frecuencia, usando la siguiente convención:

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 $< 1/1,000$)

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Desconocidas (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Clase sistema órgano	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida No conocida	Reacción anafiláctica (en casos graves shock anafiláctico) Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente Frecuente No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Mareo Cefalea Convulsiones Pérdida de la conciencia Somnolencia Síncope Parestesia Paraplejia Parálisis ¹
Trastornos oculares	No conocida No conocida No conocida No conocida	Visión borrosa Ptosis ² Miosis ² Enoftalmos ²
Trastornos cardíacos	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Bloqueo Auriculo ventricular Parada cardíaca Taquiarritmia ventricular Taquicardia Bradycardia
Trastornos vasculares	Muy frecuente No conocida	Hipotensión Rubor ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida No conocida No conocida No conocida	Paro respiratorio Edema laríngeo Apnea Estornudo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente Frecuente No conocida No conocida	Náuseas Vómitos Hipoestesia oral Pérdida de control del esfínter ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida	Angioedema Urticaria Prurito Hiperhidrosis Anhidrosis ² Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente No conocida No conocida	Dolor de espalda Contracción muscular Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Disfunción de la vejiga ¹
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Frecuente	Síndrome de sufrimiento fetal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Priapismo ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Pirexia

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Investigaciones complementarias	No conocida No conocida	Disminución del gasto cardíaco Cambios en el electrocardiograma
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Frecuente	Dolor durante el procedimiento

¹ Esto puede ser un signo o síntoma de síndrome cauda equina (ver sección adicional 4.8 texto a continuación).

² Esto puede ser un signo o síntoma de síndrome de Horner transitorio (ver sección adicional 4.8 texto a continuación).

Las reacciones adversas con anestésicos locales del tipo amida, son raros, pero pueden ocurrir como resultado de sobredosis o inyección intravascular no intencional y pueden ser serios.

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

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

Los efectos cardiovasculares están relacionados a depresión del sistema de conducción del corazón y una reducción en la excitabilidad y conductividad miocárdica. Usualmente esto se precederá por una mayor toxicidad en el SNC, es decir, convulsiones, pero en casos raros, podría ocurrir paro cardíaco sin efectos prodromales en el SNC.

El daño neurológico es una rara pero bien reconocida consecuencia de la anestesia regional y particularmente epidural y espinal. Puede deberse a una lesión directa de los nervios espinales o la **médula** espinal, síndrome de la arteria espinal anterior, inyección de una sustancia irritante o de una solución no estéril. Raramente, éstas pueden ser permanentes.

Ha habido reportes de debilidad prolongada o trastornos sensoriales, algunos de los cuales pueden haber sido permanentes, en asociación con la terapia con levobupivacaína. Es difícil determinar si los efectos a largo plazo fueron el resultado de toxicidad del medicamento o un trauma no reconocido durante la cirugía u otro factor mecánico, tal como la inserción y manipulación de un catéter.

Se han recibido reportes de síndrome de cauda equina o signos y síntomas de lesión potencial en la base de la **médula** espinal o las raíces del nervio espinal (incluyendo parestesia de las extremidades inferiores, debilidad o parálisis, pérdida del control intestinal y/o control de la vejiga y priapismo) asociado con la administración de levobupivacaína. Estos eventos fueron más severos y en algunos casos no se resolvieron cuando se administró levobupivacaína por más de 24 horas (ver sección 4.4.).

Sin embargo, no se puede determinar si estos eventos se deben a un efecto de la levobupivacaína, trauma mecánico al cordón espinal o las raíces del nervio espinal, o colección de sangre en la base de la espina.

También ha habido reportes de síndrome de Horner transitorio (ptosis, miosis, enoftalmia, sudoración unilateral y/o ruborización) en asociación con el uso de anestésicos regionales, incluyendo levobupivacaína. Estos eventos se resuelven con la discontinuación de la terapia.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

4.9 Sobredosis

La inyección intravascular de anestésicos locales puede causar reacciones tóxicas inmediatas. En el evento de una sobredosis, las concentraciones peak plasmáticas pueden no alcanzarse sino hasta 2 horas después de la administración dependiendo del sitio de inyección, por lo tanto, los signos de toxicidad pueden retardarse. Los efectos de la droga pueden ser prolongados.

Las reacciones adversas sistémicas seguidas de la sobredosis accidental o la inyección intravascular accidental con agentes anestésicos locales de larga acción involucran efectos en el SNC y cardiovasculares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

Efectos en el SNC

Las convulsiones deben tratarse inmediatamente con **tiopental** intravenosa o diazepam titulado según sea necesario. **Tiopental** y diazepam también deprimen las funciones del sistema nervioso central, respiratorio y cardíaco. Por lo tanto, su uso puede resultar en apnea. Los bloqueadores neuromusculares pueden usarse solo si el facultativo tiene la confianza de mantener una vía aérea patente y manejar un paciente completamente paralizado.

Si no se tratan prontamente, las convulsiones con subsecuente hipoxia y hipercarbia con depresión miocárdica de los efectos del anestésico local en el corazón pueden resultar en arritmias cardíacas, fibrilación ventricular o paro cardíaco.

Efectos Cardiovasculares

La hipotensión puede prevenirse o atenuarse pretratando con una carga de fluidos y/o el uso de vasopresores. Si ocurre hipotensión, debe tratarse con cristaloides intravenosos o coloides vasopresores y/o dosis incrementales de un vasopresor como efedrina 5-10 mg. Cualquier causa coexistente de hipotensión debe ser rápidamente tratada.

Si ocurre bradicardia severa, el tratamiento con atropina 0,3 – 1,0 mg normalmente restaurará la frecuencia cardíaca a un nivel aceptable.

La arritmia cardíaca debe tratarse según se requiera y la fibrilación ventricular debe tratarse mediante cardioversión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésico local, amida

Código ATC: N01B B10

Levobupivacaína es un anestésico local de larga acción. Bloquea la conducción nerviosa ampliamente en nervios sensoriales y motores interactuando con canales con voltaje sensible a canales de sodio en la membrana celular, pero también los canales de potasio y calcio son bloqueados. En adición, levobupivacaína interfiere con la transmisión y conducción del impulso en otros tejidos donde los efectos en los sistemas nervioso y cardiovascular son más importantes por la ocurrencia de reacciones adversas clínicas.

La dosis de levobupivacaína se expresa como base, mientras que en la bupivacaína racémica la dosis se expresa como sal de clorhidrato. Esto da lugar a aproximadamente 13% más sustancia activa en las soluciones de levobupivacaína comparado con bupivacaína. En estudios clínicos en las mismas concentraciones nominales, levobupivacaína mostró un efecto clínico similar al efecto de bupivacaína.

En un estudio clínico farmacológico usando un modelo de bloqueo del nervio **cubital**, levobupivacaína fue equipolente con bupivacaína.

Hay experiencia limitada de seguridad de la terapia con levobupivacaína por periodos que exceden las 24 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En estudios en humanos, la cinética de distribución de levobupivacaína después de la administración i.v. es esencialmente la misma que bupivacaína. La concentración plasmática de levobupivacaína después de la administración terapéutica depende de la dosis y, como la absorción desde el sitio de administración se ve afectada por la **vascularización** del tejido, de la vía de administración. **La experiencia en estudios clínicos ha mostrado que en los 10 a 15 minutos posteriores a la administración epidural se presenta un bloqueo sensorial adecuado para la cirugía, con un tiempo de regresión entre 6-9 horas.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

En un estudio clínico farmacológico donde 40 mg de levobupivacaína se dieron por administración intravenosa, la vida media fue de aproximadamente 80 ± 22 minutos, $C_{\text{máx}} 1,4 \pm 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ y $\text{AUC } 70 \pm 27$ $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$.

La media de $C_{\text{máx}}$ y $\text{AUC}(0-24\text{h})$ de levobupivacaína fue aproximadamente proporcional a la dosis después de una administración epidural de 75 mg (0,5%) y 112,5 mg (0,75%) y dosis siguientes de 1 mg/kg (0,25%) y 2 mg/kg (0,5%) usadas para bloqueo de plexo braquial. Después de la administración epidural de 112,5 mg (0,75%) la media de valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC fueron 0,58 $\mu\text{g/mL}$ y 3,56 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de levobupivacaína en el hombre fue evaluada *in vitro* y se encontró ser > 97% a concentraciones entre 0,1 y 1,0 $\mu\text{g/mL}$.

El volumen de distribución después de la administración intravenosa fue de 67 litros.

Biotransformación

No hay información relevante en paciente con daño hepático (ver sección 4.4.).

Levobupivacaína se metaboliza extensamente sin levobupivacaína inalterada detectada en la orina o heces. La 3- hidroxilevobupivacaína, **el metabolito principal** de levobupivacaína, se excreta en la orina como ácido glucurónico y conjugados de éster sulfato. Estudios *in vitro*, mostraron que las isoformas CYP3A4 y CYP1A2 median el metabolismo de levobupivacaína a desbutil-levobupivacaína y 3-hidroxilevobupivacaína, respectivamente. Estos estudios indican que el metabolismo de levobupivacaína y bupivacaína son similares.

No hay evidencia de racemización *in vitro* de levobupivacaína.

Eliminación

No hay información en pacientes con disfunción renal. Levobupivacaína es extensamente metabolizada y no se excreta levobupivacaína inalterada en la orina.

El aclaramiento medio total plasmático y la vida media terminal de levobupivacaína después de la **perfusión** intravenosa fue de 39 litros/hora y 1,3 horas, respectivamente.

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

En un estudio de toxicidad embriofetal en ratas, una incidencia aumentada de pelvis renal dilatada, uréteres dilatados, dilatación olfatoria ventricular y costillas extratorácico-lumbares, se observaron a la exposición de niveles sistémicos en el mismo rango de aquellos obtenidos en el uso clínico. No hubo malformaciones relacionadas al tratamiento.

Levobupivacaína no fue genotóxica en una batería de ensayos para mutagenicidad y clastogenicidad. No se han conducido pruebas de carcinogenicidad.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de excipientes

Cloruro de Sodio

Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH)

Ácido Clorhídrico (para ajuste de pH)

Agua para inyectables

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL

6.2 Incompatibilidades

Levobupivacaína puede precipitar con soluciones alcalinas y no debe diluirse o coadministrarse con inyecciones de bicarbonato de sodio.

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

6.3 Vida útil**2 años**

Luego de la primera apertura: El producto debe usarse inmediatamente.

Vida útil después de la dilución:

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado para Levobupivacaína diluida con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) a una concentración final de 0,625 mg/mL y 1,25 mg/mL, respectivamente, por 30 días a 2-8°C o 20°C – 25°C.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado para Levobupivacaína diluida con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) a una concentración final de 0,625 mg/mL y 1,25 mg/mL, respectivamente, por 30 días a 2-8°C o 20°C – 25°C.

-Con 8,4 µg/mL de clonidina clorhidrato, 50 µg/mL de morfina sulfato y 2-4 µg/mL de fentanilo citrato por 30 días a 2-8°C o 20°C – 25°C.

-Con sufentanilo añadido en la concentración de 0,4 µg/mL por 30 días a 2-8 °C o 7 días a 20 °C-25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso previo al uso, son de responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la dilución haya tomado lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**Almacenar a no más de 30°C**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Para condiciones de almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche y/o caja de cartón impresa y/o etiquetada que contiene ampolla de PP, sellada, con o sin envase blíster que consiste en una lámina inferior de una película de policarbonato y lamina superior de fibra de PEAD, etiquetada y/o impresa.

Presentaciones en empaque de ~~5, 10 o 20~~ **X** ampollas.

No todos los tamaños de empaque pueden comercializarse.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y otros manejos

Sólo para uso único. Descarte cualquier solución no usada.

No use a menos que el contenedor esté sin daños.

La solución/dilución debe inspeccionarse visualmente previo al uso. Sólo deben usarse soluciones claras **sin** partículas visibles.

Se debe elegir un blíster estéril cuando se requiera el uso de una ampolla de superficie estéril. La superficie de la ampolla no está estéril si se perfora el blíster.

Las diluciones de levobupivacaína con soluciones estándar debe hacerse con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución para inyección usando una técnica aséptica.

Clonidina 8,4 µg/mL, morfina 0,05 mg/mL, fentanilo 2-4 µg/ml y sufentanilo 0,4 µg/mL han demostrado ser compatibles con levobupivacaína en cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) solución para inyección.

Para la vida útil del medicamento diluido ver sección 6.3.

Cualquier medicamento no usado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

REF. N° RF1286770/19

REG. ISP N° F-25368/20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL
LEVOBUPIVACAÍNA SOLUCIÓN INYECTABLE 2,5 mg/mL**

Fabricado por Fresenius Kabi Norge AS, Svinesundsveien 80, 1788 Halden.

Bajo licencia de Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Alemania.

Importado y distribuido en Chile por Fresenius Kabi Chile Ltda. Pintor Cicarelli 235 – San Joaquín - Santiago-Chile.