

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inibsacain 5 mg/ml + 0,005 mg/ml solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 5 mg de hidrocloreuro de bupivacaína y 0,005 mg de epinefrina (adrenalina) (en forma de bitartrato).

Cada cartucho de 1,8 ml contiene 9 mg de hidrocloreuro de bupivacaína y 0,009 mg de epinefrina (adrenalina) (en forma de bitartrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cartucho de 1,8 ml contiene 0,9 mg de metabisulfito de sodio (E-223).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en cartucho.

Solución límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inducción de anestesia local en procedimientos dentales, por infiltración o bloqueo troncular, en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La concentración 0,5 mg/ml con adrenalina se recomienda para infiltración y para conseguir el bloqueo en las áreas maxilar o mandibular con una duración prolongada de la anestesia local, en casos tales como en procedimientos quirúrgicos orales que generalmente van asociados a un fuerte dolor postoperatorio.

Al igual que con otros anestésicos, la dosis a administrar varía en función del área que tiene que ser anestesiada, del número de segmentos neuronales a bloquear, de la tolerancia individual y de la técnica anestésica a utilizar.

Deberá utilizarse el menor volumen posible de solución necesario para obtener una anestesia eficaz. La dosificación debe ajustarse individualmente de acuerdo con la edad, el peso y el estado de salud de cada paciente.

Adultos

Suele ser suficiente una dosis media de 1,8 ml (9 mg de hidrocloreuro de bupivacaína) por zona de inyección para producir anestesia.

Se puede administrar, de forma ocasional, una segunda dosis de 1,8 ml (9 mg de hidrocloreto de bupivacaína), si fuera necesario, para producir una anestesia adecuada, después de pasados entre 2 y 10 minutos del comienzo de la acción. Se debe dejar un tiempo entre inyecciones.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inibsacain en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Dosis máxima recomendada

En el adulto sano se recomienda que la dosis total inyectada en todas las zonas, distribuida en una sesión dental no exceda de 90 mg (10 inyecciones de 1,8 ml).

Forma de administración

Vía de administración: uso dental.

Inyección local (bloqueo o infiltración).

Para uso exclusivo en anestesia dental. Para evitar una inyección intravenosa, deberá realizarse siempre una aspiración previa como mínimo en dos planos (rotación de la aguja en 180°), aunque un resultado negativo no descarta la inyección intravascular involuntaria e inadvertida.

La velocidad de la inyección no debe exceder de 1 ml por minuto.

Las reacciones sistémicas mayores, como resultado de una inyección intravascular accidental, pueden ser evitadas en la mayoría de los casos por una inyección técnica –después de la aspiración, inyección lenta de 0,1-0,2 ml y aplicación lenta del resto-, no antes de transcurridos 30 segundos a 1 minuto.

Los productos con fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Las soluciones de bupivacaína están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad conocida a hidrocloreto de bupivacaína o a otros anestésicos locales de tipo amida (como articaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, etc.) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Debido a que contiene adrenalina está contraindicado en pacientes con:

- Taquicardia paroxística
- Fibrilación auricular con frecuencia cardíaca rápida
- Glaucoma de ángulo estrecho.

En general, el uso de anestésicos está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con disfunciones graves de la conducción del impulso cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada y shock cardiogénico e hipovolémico.
- Pacientes con enfermedad nerviosa degenerativa activa.
- Pacientes con defectos de la coagulación.

El anestésico local no debe ser inyectado en regiones infectadas.

La administración por vía intravenosa está contraindicada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los anestésicos dentales locales contienen altas concentraciones de principio activo. Esto significa que una inyección rápida con alta presión puede provocar complicaciones incluso administrando pequeñas

cantidades (ver sección 4.9). El riesgo es especialmente elevado en caso de inyecciones intravasculares involuntarias, ya que el medicamento inyectado puede transferirse de forma retrógrada. La inyección intraarterial en la región de la cabeza y el cuello produce altas concentraciones de medicamento, que alcanzan al cerebro en mayor medida que en el caso de la inyección intravenosa. Se recomienda realizar una aspiración cuidadosa antes de la inyección para reducir el riesgo de inyección intravascular.

En caso de inyección intraneural, debido a la alta presión, existe el riesgo de que el medicamento pueda transferirse por el nervio de forma retrógrada. Para evitar la inyección intraneural y prevenir daños a los nervios relacionados con el bloqueo nervioso, se deberá retirar la aguja suavemente si se produjera parestesia durante la inyección.

Los procesos de anestesia local deben ser siempre llevados a cabo por profesionales debidamente formados y contar con un equipo adecuado de reanimación (en particular una fuente de oxígeno), así como medicamentos anticonvulsivantes (benzodiazepinas o barbitúricos), atropina y vasopresores o adrenalina para una reacción alérgica o anafiláctica grave. Debería mantenerse el contacto verbal con el paciente y controlar los signos cardiovasculares.

Se debe aumentar la monitorización en pacientes con problemas de coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.

El retraso en el tratamiento adecuado de la toxicidad relacionada con la dosis, la disminución de la ventilación por alguna causa y/o la sensibilidad alterada, podrían llevar al desarrollo de acidosis, paro cardíaco y, posiblemente, muerte (ver secciones 4.8 “Reacciones adversas” y 4.9 “Sobredosis”).

Las soluciones con adrenalina deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión grave o no tratada, tirotoxicosis poco controlada, alteración cardíaca isquémica, bloqueo cardíaco, insuficiencia cerebrovascular, diabetes avanzada y cualquier otra condición patológica que pueda verse agravada por los efectos de la adrenalina. Estas soluciones deben ser usadas con precaución y en cantidades restringidas en zonas arteriales distales, como son los dedos, o aquellas que presentan un flujo sanguíneo comprometido (ver sección 4.5 “Interacciones”).

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

- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo, debido a que la acción de los anestésicos locales puede dar lugar a una depresión de la conducción del miocardio.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal severa.

Ancianos y pacientes debilitados en los que existe la probabilidad de que se produzca toxicidad sistémica; además, dosis repetidas pueden causar acumulación del fármaco o sus metabolitos o enlentecer el metabolismo. Por tanto, habría que utilizar dosis más reducidas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inibsacain en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en esta población.

Advertencias sobre excipientes

- Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.
- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho de 1,8 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las soluciones que contienen adrenalina deben ser evitadas o usadas con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento con antidepresivos tricíclicos, ya que podría producirse una hipertensión prolongada y grave. Asimismo, el uso de soluciones con adrenalina y fármacos oxitóxicos de tipo ergotaminas puede

causar hipertensión grave y persistente y accidentes cerebrovasculares y cardíacos. Las fenotiazinas y butirofenonas pueden reducir o invertir el efecto presor de la adrenalina.

Las soluciones que contienen adrenalina deben usarse con precaución en pacientes sometidos a anestesia general por inhalación de agentes como halotano, debido al riesgo de arritmias cardíacas severas.

Los beta-bloqueantes no cardioselectivos como el propranolol aumentan el efecto presor de la adrenalina, lo que puede conducir a una hipertensión grave y bradicardia.

Bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con agentes estructuralmente parecidos a los anestésicos locales (por ej. medicamentos antiarrítmicos de clase Ib), ya que puede producirse aumento de los efectos tóxicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al igual que con la mayoría de los medicamentos, se aconseja tomar las precauciones oportunas cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se han descrito alteraciones específicas en el proceso reproductor, por ej. aumento de incidencias de malformaciones (ver sección 5.3).

Durante las primeras etapas del embarazo solo debería administrarse tras una estricta consideración del balance entre los beneficios y los riesgos potenciales.

La adición de adrenalina puede potenciar la disminución del flujo sanguíneo uterino y la contractilidad, especialmente tras una inyección involuntaria en los vasos sanguíneos maternos.

Los efectos adversos fetales debidos a los anestésicos locales, como bradicardia fetal, parecen estar más relacionados con anestesia del bloqueo paracervical. Estos efectos pueden ser debidos a concentraciones elevadas de anestésico que alcanzan al feto.

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 bupivacaína es parecido al de otros anestésicos locales de larga duración. Las reacciones adversas causadas por fármacos en sí son difíciles de distinguir de los efectos fisiológicos del bloqueo nervioso (por ej. disminución de la presión arterial, bradicardia), efectos causados directamente (por ej. lesión del nervio) o indirectamente (por ej. absceso) por la aguja de punción.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se relacionan las reacciones adversas comunicadas con el uso de bupivacaína, teniendo en cuenta la frecuencia de aparición.

	<i>Muy frecuentes</i> ($\geq 1/10$)	<i>Frecuentes</i> ($\geq 1/100 < 1/10$)	<i>Poco frecuentes</i> ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	<i>Raras</i> ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones alérgicas, reacciones/choque anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, vértigo	signos y síntomas de toxicidad del SNC (convulsiones, parestesia circunmoral, adormecimiento de la lengua, hiperacusia, alteraciones visuales, pérdida de la conciencia, temblores, ligero dolor de cabeza, tinnitus y disartria)	neuropatía, lesión del nervio periférico, aracnoiditis
Trastornos oculares				diplopía
Trastornos cardiacos		bradicardia		Paro cardiaco, arritmias
Trastornos vasculares	hipotensión	hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos		
Trastornos renales y urinarios		retención urinaria		

Las reacciones adversas de adrenalina por vía sistémica están relacionadas con el efecto vasoconstrictor de dicho fármaco, que puede llevar a alteraciones cardiovasculares, hipertensión, hemorragia cerebral, etc.

No obstante, a las dosis contenidas en este medicamento y considerando la vía de administración (inyección local), resulta difícil que se produzcan los anteriormente descritos fenómenos de toxicidad. Deberían utilizarse volúmenes muy elevados de la sustancia y por vía intravenosa para que los mismos aconteciesen.

Adrenalina no incrementa la toxicidad de bupivacaína más allá del hecho farmacológicamente deseado de aumentar la presencia del agente anestésico de forma local para prolongar su periodo de acción. Dado los distintos perfiles de acción (anestésico y vasoconstrictor) y el perfil aditivo de ambas sustancias en la consecución de una región anatómica anestesiada e isquémica en la que trabajar adecuadamente, la toxicidad de la asociación es mínima no yendo más allá de la adición teórica de los perfiles de cada uno de los fármacos considerados independientemente.

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

Toxicidad sistémica aguda

En el caso de una inyección intravascular accidental, los efectos tóxicos son obvios en 1-3 minutos, mientras que en una sobredosificación, es posible que el pico de las concentraciones plasmáticas no se alcance hasta los 20-30 minutos, dependiendo del lugar de inyección, de manera que los signos de toxicidad se retrasan. Las reacciones tóxicas se originan, principalmente, en el sistema nervioso central y cardiovascular.

La toxicidad sobre el **sistema nervioso central** es una respuesta repentina con síntomas y signos de intensidad severa. Los primeros síntomas son parestesia, entumecimiento de la lengua, ligeros desvanecimientos, hiperacusia y tinnitus. Son importantes las alteraciones de la visión y temblores musculares que preceden el inicio de una convulsión generalizada. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. A continuación puede aparecer inconsciencia y convulsiones epilépticas que pueden durar desde unos segundos a varios minutos. Tras las convulsiones aparece rápidamente hipoxia e hipercapnia debido a un incremento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración normal y disminución de la ventilación. Puede aparecer algún caso de apnea grave. La acidosis incrementa los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación es debida a la redistribución del anestésico local por el sistema nervioso central y al metabolismo. La recuperación suele ser rápida, aunque se haya inyectado una gran cantidad de fármaco.

En casos graves pueden aparecer efectos sobre el **sistema cardiovascular**. Como resultado de concentraciones sistémicas elevadas puede darse hipotensión, bradicardia, arritmia y paro cardíaco.

Las reacciones cardiovasculares tóxicas están generalmente relacionadas con el sistema de conducción del corazón y el miocardio, dando lugar a una disminución del gasto cardíaco, hipotensión, bloqueo cardíaco, bradicardia y, en alguna ocasiones, arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y paro cardíaco. Generalmente esto va precedido o acompañado por toxicidad del SNC mayor, por ej. convulsiones, pero en algunas ocasiones el paro cardíaco se produce sin efecto prodrómicos del SNC. En pacientes sometidos a sedación severa o que están recibiendo anestesia general, no aparecen síntomas prodrómicos sobre el SNC.

Los síntomas de toxicidad aguda debidos a adrenalina y a su efecto vasoconstrictor incluyen reacciones cardiovasculares como sensación de calor, sudoración, aceleración cardíaca, dolor de cabeza, incremento de la presión sanguínea, angina de pecho, taquicardia, taquiarritmia y parada cardiovascular.

Tratamiento de la toxicidad aguda

En el caso de que aparezcan signos de toxicidad sistémica aguda, debe cesarse inmediatamente la administración del anestésico local.

El tratamiento será necesario si se producen convulsiones. Todos los fármacos y equipos deben estar inmediatamente disponibles. Los objetivos del tratamiento son mantener la oxigenación, parar las convulsiones y mantener la circulación. En caso necesario, se dará oxígeno y ventilación asistida (máscara y cámara de gas). Se administrará un anticonvulsivante vía i.v. si las convulsiones no desaparecen espontáneamente a los 15-20 segundos. Para cesar rápidamente las convulsiones se pueden usar 100-150 mg de tiopentona i.v. Como alternativa, pueden usarse 5-10 mg de diazepam i.v., pero su acción es más lenta. El suxametonio detiene rápidamente las convulsiones, pero requiere intubación traqueal y control de la ventilación, y solo debe ser usado si se está familiarizado con estos procesos.

Si se detecta depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia), se administrarán 5-10 mg i.v. de efedrina y se repetirá la dosis, en caso necesario, a los 2-3 minutos.

En el caso de que se produzca un paro circulatorio, debe instaurarse rápidamente la reanimación cardiopulmonar. Son de suma importancia una oxigenación y ventilación óptimas, soporte circulatorio y tratamiento de la acidosis, ya que la hipoxia y la acidosis pueden incrementar la toxicidad sistémica del anestésico local.

Si se produce shock anafiláctico, y se considera necesario, debe administrarse adrenalina (0,1-0,2 mg por vía intravenosa o intracardíaca) y repetir la dosis si no fuera suficiente con la dosis ya administrada.

Si aparece paro cardiaco, para obtener un buen resultado debe aplicarse un esfuerzo de reanimación prolongado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos locales, amidas. Código ATC: N01BB51

Bupivacaína es un anestésico local de tipo amida. Es, aproximadamente, cuatro veces más potente que la lidocaína. A concentraciones de 5 mg/ml presenta una larga duración de la acción, superior a las 12 horas tras el bloqueo del nervio periférico. El inicio del bloqueo es más lento que para la lidocaína, especialmente en el caso de que se anestesien nervios largos.

La adición del vasoconstrictor tipo adrenalina puede disminuir la velocidad de absorción.

Bupivacaína, al igual que otros anestésicos locales, da lugar a un bloqueo de la propagación del impulso a través de las fibras nerviosas, impidiendo la entrada de los iones de sodio a través de la membrana nerviosa. Los anestésicos locales tipo amida actúan a través de los canales de sodio de la membrana nerviosa.

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

La toxicidad del sistema nervioso central (ver sección 4.9 "Sobredosis") precede generalmente a los efectos cardiovasculares, tal como ocurre a concentraciones plasmáticas bajas. Los efectos directos de los anestésicos locales sobre el corazón incluyen conducción lenta, inotropismo negativo y, ocasionalmente, paro cardiaco.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bupivacaína presenta un pKa de 8,1 y es más liposoluble que la lidocaína.

La absorción sistémica depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del lugar de inyección. La administración subcutánea es la que da una menor concentración.

La absorción es más lenta cuando se añade adrenalina. El empleo de adrenalina, desde un punto de vista farmacocinético, se basa en su capacidad para disminuir la tasa de absorción de bupivacaína y la posibilidad de aumentar la duración de acción del anestésico local.

Distribución

Bupivacaína presenta un volumen de distribución de 73 L. Se une principalmente a la glicoproteína alfa-1-ácida plasmática, en una proporción del 96%.

Metabolismo o Biotransformación

Presenta metabolización hepática mediante oxidación, N-desalquilación y otras rutas. Presenta una proporción de extracción hepática intermedia, de 0,40.

Eliminación

Bupivacaína presenta un aclaramiento plasmático total de 0,58 L/min y una semivida de eliminación de 2,7 h. Alrededor del 6% de bupivacaína se excreta de forma inalterada en la orina a las 24 h y, aproximadamente, el 5% corresponde al metabolito N-desalquilado, pipercolilxilidina (PPX). La semivida de eliminación final en el recién nacido se prolonga hasta las 8 horas. En niños de más de 3 meses la semivida de eliminación es similar a la de los adultos.

Bupivacaína atraviesa la placenta y se alcanza el equilibrio en relación al fármaco libre. El grado de unión plasmático 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.

Bupivacaína se presenta en la leche materna en concentraciones inferiores a las del plasma materno.

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).

La adición a la especialidad de adrenalina no parece modificar los datos preclínicos de seguridad, por lo que los resultados de la bupivacaína pueden extrapolarse a la asociación de los dos fármacos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, metabisulfito de sodio (E-223), ácido clorhídrico para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

La solubilidad de bupivacaína es limitada a pH > 6,5. Esto debe tenerse en cuenta en el caso de que deban añadirse soluciones alcalinas, por ej. carbonatos, ya que puede aparecer precipitación. La mezcla con soluciones alcalinas da lugar a una rápida degradación de la adrenalina.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez es de 18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cartuchos de vidrio que contienen 1,8 ml de solución inyectable, cerrados por un extremo por un pistón de bromobutilo y en el otro por un disco de bromobutilo recubierto por una cápsula de aluminio.

Se presenta en cajas que contienen 1 cartucho o 100 cartuchos (envase clínico) de 1,8 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las soluciones deben ser usadas inmediatamente tras su apertura.

Cartuchos para uso único. 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.

Debido a la inestabilidad de la adrenalina, los productos que la contienen no deben ser esterilizados.

La solución es incolora, transparente y libre de partículas, por lo que no debe ser usada si se presenta color rosáceo o más oscuro que amarillo débil o si contiene un precipitado.

Deben tomarse las precauciones apropiadas con el fin de evitar un contacto prolongado entre las soluciones anestésicas que contienen adrenalina (bajo pH) y las superficies metálicas (por ej. agujas y partes metálicas de las jeringas), ya que se disuelven los iones metálicos, principalmente iones de cobre, pudiendo causar irritación local (hinchazón, edema) en el lugar de inyección y degradación acelerada de la adrenalina).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

INIBSA DENTAL, S.L.U.
Ctra. Sabadell a Granollers, km.14,5
08185 Lliçà de Vall (Barcelona)
España
Teléfono: +34 938 609 500
Fax: +34 938 439 695
e-mail: info_medica@inibsa.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº reg.: 69.285

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

Fecha de la primera autorización: septiembre de 2007

Fecha de la última renovación: septiembre de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2020