

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levobupivacaína NORMON 2,5 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Levobupivacaína NORMON 5 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levobupivacaína NORMON 2,5 mg/ml solução injetável ou para perfusão:
Cada ml contém 2,5 mg de levobupivacaína (sob a forma de cloridrato).
Cada ampola contém 25 mg de levobupivacaína (sob a forma de cloridrato) em 10 ml.
Excipientes com efeito conhecido: 2,8 mg/ml de sódio por ampola.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Levobupivacaína NORMON 5 mg/ml solução injetável ou para perfusão:
Cada ml contém 5 mg de levobupivacaína (sob a forma de cloridrato).
Cada ampola contém 50 mg de levobupivacaína (sob a forma de cloridrato) em 10 ml.
Excipientes com efeito conhecido: 2,8 mg/ml de sódio por ampola.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável ou para perfusão
Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade

Anestesia cirúrgica

- Em grande cirurgia, por exemplo no bloqueio epidural (incluindo para cesarianas), intratecal, de nervos periféricos.
- Em pequena cirurgia, por exemplo para infiltração local, bloqueio peribulbar em cirurgia oftalmológica.

Gestão da dor

Perfusão epidural contínua, administração única ou múltipla de bólus epidural para gestão da dor, especialmente no pós-operatório ou analgesia no trabalho de parto.

Crianças (com menos de 12 anos de idade)

O uso de levobupivacaína em crianças com menos de 12 anos de idade está apenas indicada para analgesia (bloqueios ilioinguinais e ilioipogástricos).

4.2 Posologia e modo de administração

A levobupivacaína só deve ser administrada por, ou sob a supervisão de, um médico com a formação e experiência adequada em anestesia.

Posologia

O quadro seguinte é um guia de dosagens para os bloqueios mais comumente utilizados. Para analgesia (por ex: administração epidural para gestão da dor), são recomendadas concentrações e doses menores. Quando é necessária uma anestesia mais profunda ou prolongada com intenso bloqueio motor (por ex.: bloqueio epidural ou peribulbar), podem ser usadas concentrações mais elevadas. Recomenda-se a aspiração cuidadosa antes e durante a injeção para evitar a injeção intravascular.

É limitada a experiência da segurança com o tratamento com levobupivacaína por períodos excedendo 24 horas.

De modo a minimizar o risco de complicações neurológicas graves, o doente e a duração de administração de levobupivacaína devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

A aspiração deve ser repetida antes e durante a administração da dose de bólus, que deverá ser injetada lentamente e em doses crescentes à velocidade de 7,5-30 mg/min ao mesmo tempo que se observam com regularidade as funções vitais do doente e se mantém um contacto verbal com o mesmo.

Se ocorrerem sintomas tóxicos, deve parar-se imediatamente a injeção.

Dose máxima

A dose máxima deve ser determinada pela avaliação do tamanho e estado físico do doente, juntamente com a concentração do fármaco, a zona e via de administração. Verifica-se variação individual no início e durante o bloqueio. A experiência dos ensaios clínicos revela um início do bloqueio sensorial adequado para a cirurgia 10-15 minutos após a administração epidural, com um tempo de normalização de cerca de 6-9 horas.

A dose máxima recomendada é de 150 mg. Quando se pretende manter um bloqueio motor e sensorial para um procedimento prolongado, podem ser necessárias doses adicionais. A dose máxima recomendada durante um período de 24 horas é de 400 mg. Para o controlo da dor pós-operatória, a dose não deve exceder 18,75 mg/h.

Obstetrícia

Em procedimentos de obstetrícia (incluindo cesarianas) não devem ser usadas concentrações superiores à da solução de 5,0 mg/ml (ver secção 4.3). A dose máxima recomendada é de 150 mg.

Para analgesia no trabalho de parto por perfusão epidural, a dose não deve exceder 12,5 mg/hora.

População pediátrica

Em crianças (menos de 12 anos de idade), a dose máxima recomendada para analgesia (bloqueios ilioinguinais/ ilioipogástricos) é de 1,25 mg/kg/local.

A dose máxima deve ser ajustada de acordo com o tamanho, estrutura corporal e estado físico do doente/criança.

A segurança e eficácia da levobupivacaína em crianças não foram estabelecidas para outras indicações.

Populações especiais

A doentes debilitados, idosos ou com doenças agudas devem ser administradas doses menores de levobupivacaína, adequadas ao seu estado físico.

Na gestão da dor pós-operatória, deve ser tida em consideração a dose administrada durante a cirurgia.

Não existem dados relevantes em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabela Posológica

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade

| | Concentração (mg/ml) ¹ | Dose | Bloqueio motor |
|---|-----------------------------------|--|---------------------|
| Anestesia Cirúrgica | | | |
| Bolus epidural (lento) para cirurgia ² - Adultos | 5,0-7,5 | 10-20 ml (50-150 mg) | Moderado a completo |
| Injeção epidural lenta em cesarianas ³ | 5,0 | 15-30 ml (75-150 mg) | Moderado a completo |
| Intratecal | 5,0 | 3 ml (15 mg) | Moderado a completo |
| Nervo periférico | 2,5-5,0 | 1-40 ml (2,5-150 mg máx.) | Moderado a completo |
| Oftalmológico (bloqueio peribulbar) | 7,5 | 5-15 ml (37,5-112,5 mg) | Moderado a completo |
| Infiltração local - Adultos | 2,5 | 1-60 ml (2,5-150 mg máx.) | Não aplicável |
| Gestão da dor ⁴ Analgesia no trabalho de parto (bólus epidural 5) | 2,5 | 6-10 ml (15-25 mg) | Mínimo a moderado |
| Analgesia no trabalho de parto (perfusão epidural) | 1.25 6 | 4-10 ml/h (5-12,5 mg/h) | Mínimo a moderado |
| Dor pós-operatória | 1,256 2,5 | 10-15 ml/h (12,5-18,75mg/h) 5-7,5ml/h (12,5-18,75mg/h) | Mínimo a moderado |

¹ Levobupivacaína solução injectável ou para perfusão está disponível nas soluções a 2,5, 5,0 e 7,5 mg/ml.

- 2 Administrada durante 5 minutos (ver também texto).
- 3 Administrada durante 15-20 minutos.
- 4 Nos casos em que a levobupivacaína é associada a outros fármacos, por ex.: opioides no tratamento da dor, a dose de levobupivacaína deve ser reduzida, sendo preferível a utilização de uma concentração mais baixa (por ex.: 1,25 mg/ml).
- 5 O intervalo mínimo recomendado entre as injeções intermitentes é de 15 minutos.
- 6 Para informação sobre diluição, ver secção 6.6.

População pediátrica

| | Concentração (mg/ml) ¹ | Dose | Bloqueio motor |
|---|-----------------------------------|---|----------------|
| Anestesia Cirúrgica | | | |
| Bloqueio Ilioinguinal/Ilioipogástrico em crianças com menos de 12 anos de idade | 2,5 5,0 | 0,5 ml/kg/local (1,25 mg/kg/local) 0,25 ml/kg/local (1,25 mg/kg/local) | Não aplicável |

1 Levobupivacaína solução injectável ou para perfusão está disponível nas soluções a 2,5, 5,0 e 7,5 mg/ml.

Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Deverão ser consideradas as contraindicações gerais relacionadas com a anestesia regional, independentemente do anestésico local usado.

As soluções de levobupivacaína estão contraindicadas em doentes com uma hipersensibilidade conhecida à levobupivacaína, anestésicos locais do tipo amida (ver secção 4.8) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

As soluções de levobupivacaína estão contraindicadas para anestesia regional intravenosa (bloqueio de Bier).

As soluções de levobupivacaína estão contraindicadas em doentes com hipotensão grave, tais como choque cardiológico ou hipovolémico.

As soluções de levobupivacaína estão contraindicadas para uso no bloqueio paracervical em obstetrícia (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as formas de anestesia local e regional com levobupivacaína devem ser efetuadas em instalações bem equipadas e administradas por profissionais treinados

e com experiência nas técnicas de anestesia necessárias, e capazes de diagnosticar e tratar quaisquer efeitos adversos que possam ocorrer.

A levobupivacaína pode causar reações alérgicas agudas, efeitos cardiovasculares e lesão neurológica (ver secção 4.8).

A levobupivacaína deve ser usada com precaução na anestesia regional em doentes com função cardiovascular diminuída, por ex. arritmias cardíacas graves (ver secção 4.3).

A administração de anestésicos locais pela via de administração intratecal ou epidural no sistema nervoso central, em doentes com doenças preexistentes do SNC, pode exacerbar potencialmente algumas destas situações clínicas. Consequentemente, deve proceder-se a uma avaliação clínica quando se considerar uma anestesia epidural ou intratecal nesses doentes.

Anestesia Epidural

Durante a administração epidural da levobupivacaína, as soluções concentradas (0,5 – 0,75%) devem ser administradas em doses incrementadas de 3 a 5 ml com tempo suficiente entre as doses para detetar manifestações tóxicas de injeções intravasculares ou intratecais inadvertidas. Foram notificados casos de bradicardia grave, hipotensão e compromisso respiratório com paragem cardíaca (alguns dos quais fatais) associados a anestésicos locais, incluindo a levobupivacaína. Quando for injetada uma dose elevada, por ex. no bloqueio epidural, recomenda-se administrar uma dose teste de 3-5 ml de lidocaína com adrenalina. Uma injeção intravascular inadvertida pode então ser reconhecida por um aumento temporário na frequência cardíaca e a injeção intratecal accidental por sinais de um bloqueio espinal.

Podem também ser efetuadas aspirações com uma seringa antes e durante cada injeção suplementar através de técnicas contínuas (intermitentes) com cateter. Uma injeção intravascular é ainda possível mesmo que as aspirações de sangue sejam negativas. Durante a administração da anestesia epidural, recomenda-se que a dose teste seja administrada inicialmente, e os efeitos monitorizados antes da administração da dose total

A anestesia epidural com qualquer anestésico local pode causar hipotensão e bradicardia. Todos os doentes devem ter um acesso intravenoso estabelecido. Deve assegurar-se que estejam disponíveis fluídos apropriados, vasopressores, anestésicos com propriedades anticonvulsivantes, miorrelaxantes e atropina, equipamento de ressuscitação e técnicos experientes (ver secção 4.9).

Analgesia Epidural

Têm havido notificações pós-comercialização da síndrome de cauda equina e acontecimentos indicativos de neurotoxicidade (ver secção 4.8) temporariamente associadas com o uso de levobupivacaína por pelo menos 24 horas para analgesia epidural. Estes acontecimentos foram mais graves e em alguns casos conduziram a sequelas permanentes quando se administrhou levobupivacaína durante mais de 24 horas. Portanto deve – se considerar cuidadosamente a perfusão de levobupivacaína durante períodos superiores a 24 horas e esta só deve ser usada nos casos em que os benefícios para o doente são superiores aos riscos.

Para evitar a injeção intravascular ou intratecal, é essencial que a aspiração de sangue ou líquido cefalorraquídiano (quando aplicável) se realize antes da injeção de

qualquer anestésico local, seja a dose inicial ou as doses subsequentes. No entanto, uma aspiração negativa não previne uma injeção intravascular ou intratecal.

A levobupivacaína deve ser utilizada com precaução em doentes que recebem outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados com anestésicos locais tipo amida, uma vez que os efeitos tóxicos destes medicamentos são aditivos.

Bloqueios do nervo regional principal

O doente deve receber fluídos intravenosamente através de um cateter interno, de modo a assegurar uma via intravenosa funcionante. Deve ser usada a dose mais baixa de anestésico local que resulta numa anestesia eficaz, de modo a evitar níveis plasmáticos elevados ou efeitos secundários graves. Deve evitarse a injeção rápida de um grande volume de solução anestésica local e, quando possível, devem usar-se doses fracionadas (incrementais).

Uso na Zona da Cabeça e PESCOÇO

Pequenas doses de anestésicos locais administradas na zona da cabeça e pescoço, incluindo bloqueios retrobulbar, dental e dos gânglios estrelados, podem produzir reações adversas semelhantes à toxicidade sistémica observada com injeções intravasculares inadvertidas de doses mais elevadas. Os procedimentos de injeção requerem cuidados extremos. As reações podem ser devidas a injeção intra-arterial do anestésico local com fluxo retrógrado para a circulação cerebral. Podem também ser devidas a punção do revestimento dural do nervo óptico durante o bloqueio retrobulbar com difusão de qualquer anestésico local ao longo do espaço subdural para o mesencéfalo. Os doentes que recebem estes bloqueios devem estar sujeitos a monitorização da circulação e respiração e devem ser observados constantemente. Devem estar imediatamente disponíveis equipamento de ressuscitação e técnicos para tratar as reações adversas.

Uso na Cirurgia Oftálmica

Os médicos que efetuam bloqueios retrobulbares devem estar conscientes de que foram descritos casos de paragem respiratória, após injeção de anestésicos locais. A exemplo do que acontece com todos os outros procedimentos regionais, antes do bloqueio retrobulbar, deverá assegurar-se disponibilidade imediata de equipamento, medicamentos e técnicos para tratar a paragem ou depressão respiratória, convulsões e estimulação ou depressão cardíaca. Como acontece com outros procedimentos de anestesia, os doentes devem ser constantemente monitorizados após os bloqueios oftalmológicos para sinais destas reações adversas.

Populações especiais

Indivíduos debilitados, idosos e gravemente doentes: a levobupivacaína deve ser usada com precaução em indivíduos debilitados, idosos ou gravemente doentes (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática: visto que a levobupivacaína é metabolizada no fígado, deverá ser usada com precaução nos doentes com doença hepática ou com perfusão hepática diminuída, por ex.: alcoólicos ou cirróticos (ver secção 5.2).

Este medicamento contém 1,22 mmol (28 mg) de sódio na solução da ampola, o que deve ser tido em consideração nos doentes com dieta com controlo de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos in vitro indicam que as isoformas CYP3A4 e CYP1A2 fazem a mediação do metabolismo da levobupivacaína. Embora não tenham sido efetuados estudos clínicos, o metabolismo da levobupivacaína pode ser afetado pelos inibidores da CYP3A4, por ex.: cetoconazol e inibidores da CYP1A2, por ex.: metilxantinas.

A levobupivacaína deverá ser usada com precaução em doentes tratados com antiarrítmicos com atividade anestésica local, por ex: mexiletina ou antiarrítmicos de classe III, visto que os seus efeitos tóxicos podem ser aditivos.

Não foram completados quaisquer estudos clínicos para avaliar a levobupivacaína em associação com adrenalina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

A quantidade de dados sobre a utilização de levobupivacaína é limitada ou inexistente.

Gravidez

As soluções de levobupivacaína estão contraindicadas para uso no bloqueio paracervical em obstetrícia. Com base na experiência com bupivacaína pode ocorrer bradicardia fetal após bloqueio paracervical (ver secção 4.3).

Não existem dados clínicos sobre o uso da levobupivacaína durante o primeiro trimestre de gravidez. Estudos efetuados em animais não revelaram efeitos teratogénicos mas revelaram toxicidade embriofetal em níveis de exposição sistémica da mesma ordem que os obtidos no uso clínico (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano. Portanto, a levobupivacaína só poderá ser administrada durante o início da gravidez, se absolutamente necessário.

No entanto, até à data, a experiência clínica com bupivacaína em cirurgia obstétrica (no termo da gravidez ou no parto) é extensa e não revelou efeito fetotóxico.

Amamentação

Desconhece-se se a levobupivacaína é excretada no leite humano. No entanto, como a bupivacaína, é possível que a levobupivacaína seja fracamente excretada no leite materno. A amamentação é pois possível após anestesia local.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A levobupivacaína pode ter uma influência importante na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes deverão ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até todos os efeitos da anestesia e os efeitos imediatos da cirurgia terem passado.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas para a levobupivacaína são consistentes com as que se conhecem para a respetiva classe de medicamentos. As reações adversas mais frequentemente descritas são hipotensão, náuseas, anemia, vômitos, tonturas, cefaleias, pirexia, dor resultante da técnica anestésica, dor lombar e síndrome de sofrimento fetal quando usado em obstetrícia (ver quadro abaixo).

As reações adversas notificadas espontaneamente ou observadas em ensaios clínicos são descritas no quadro seguinte. As reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, dentro de cada sistema de classe de órgãos, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, <1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, <1/100$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência | Reação Adversa |
|--|--|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Muito frequentes | Anemia |
| Doenças do sistema imunitário | Desconhecido Desconhecido | Reações alérgicas (em casos graves choque anafilático) Hipersensibilidade |
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes Frequentes Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido | Tonturas Cefaleias Convulsões Perda de consciência Sonolência Síncope Parestesia Paraplegia Paralisia1 |
| Afeções oculares | Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido | Visão turva Ptose2 Miose2 Enoftalmia 2 |
| Cardiopatias | Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido | Bloqueio auriculovertricular Paragem cardíaca Taquiarritmia ventricular Taquicardia Bradicardia |
| Vasculopatias | Muito frequentes Desconhecido | Hipotensão Rubor2 |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido | Paragem respiratória Edema laríngeo Apneia Espirros |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes Frequentes Desconhecido Desconhecido | Náuseas Vómitos Hipoestesia oral Perda de controlo no esfínter1 |

| | | |
|---|--|---|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido | Angioedema Urticária Prurido Hiperidrose Anidrose2 Eritema |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Frequentes Desconhecido Desconhecido | Dor lombar Contração muscular Fraqueza muscular |
| Doenças renais e urinárias | Desconhecido | Disfunção na bexiga1 |
| Situações na gravidez, no puerpério e perinatais | Frequentes | Síndrome de sofrimento fetal |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Desconhecido | Priapismo1 |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes | Pirexia |
| Exames complementares de diagnóstico | Desconhecido Desconhecido | Diminuição do débito cardíaco Alterações no eletrocardiograma |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Frequentes | Dor no procedimento |

1 Pode ser um sinal ou sintoma de síndrome de cauda equina (ver informação adicional na secção 4.8 no texto abaixo).

2 Pode ser um sinal ou sintoma de síndrome de Horner transitório (ver informação adicional na secção 4.8 no texto abaixo).

As reações adversas com anestésicos locais de tipo amida são raras, mas podem ocorrer como resultado de sobredosagem ou de injeção intravascular não intencional e podem ser graves.

Foi descrita sensibilidade cruzada nos doentes do grupo que recebeu o anestésico local tipo amida (ver secção 4.3).

A injeção intratecal accidental de anestésicos locais pode originar uma anestesia espinal muito alta.

Os efeitos cardiovasculares estão relacionados com uma depressão do sistema de condução do coração e com uma redução da excitabilidade e contractilidade miocárdicas. Normalmente, estas são precedidas por uma toxicidade importante do SNC, isto é, por convulsões, mas, em casos raros, pode ocorrer paragem cardíaca sem efeitos prodromicos do SNC.

A lesão neurológica é uma consequência rara mas muito conhecida da anestesia regional e, especialmente, da anestesia epidural e da raquianestesia. Pode ser devida à lesão direta na medula espinal ou dos nervos raquidianos, à síndrome da artéria espinal anterior, à injeção de uma substância irritante ou à injeção de uma solução não estéril. Raramente, estes efeitos podem ser permanentes.

Foram notificados casos de debilidade prolongada ou perturbações sensoriais, alguns dos quais podem ter sido permanentes, associados ao tratamento com levobupivacaína. É difícil determinar se os efeitos a longo prazo foram o resultado de toxicidade do medicamento ou traumatismo desconhecido durante a cirurgia ou outros fatores mecânicos, como por exemplo inserção e manipulação do cateter.

Foram notificados casos de síndrome de cauda equina ou sinais e sintomas de potencial lesão na base da medula espinal ou na raiz nervosa espinal (incluindo parestesia nas extremidades inferiores, fraqueza ou paralisia, perda de controlo intestinal e/ou de controlo da bexiga e priapismo) associados ao tratamento com levobupivacaína. Estes acontecimentos foram mais graves e em alguns casos não desapareceram quando a levobupivacaína foi administrada por mais de 24 horas (ver secção 4.4).

No entanto, não é possível determinar se estes acontecimentos são devido ao efeito da levobupivacaina, traumatismo mecânico na medula espinal ou raiz nervosa espinal, ou da colheita de sangue na base da coluna vertebral.

Foram também notificados casos raros de síndrome de Horner transitório (ptose, miose, enoftalmia, sudorese unilateral e/ou rubor) associados ao uso de anestésicos regionais, incluindo a levobupivacaína. Estes acontecimentos desapareceram com a suspensão do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Uma injeção intravascular accidental de um anestésico local pode causar reações tóxicas imediatas. Em caso de sobredosagem, os picos de concentração plasmática podem não ser atingidos até 2 horas após a administração, dependendo do local da injeção e, como tal, os sinais de toxicidade podem ser retardados. Os efeitos do produto podem ser prolongados.

As reações adversas sistémicas após sobredosagem ou injeção intravascular accidental descritas com outros agentes anestésicos locais de ação prolongada englobam efeitos sobre o SNC e efeitos cardiovasculares.

Efeitos sobre o SNC

As convulsões devem ser tratadas imediatamente com tiopental ou diazepam por via intravenosa doseados conforme necessário. O tiopental e o diazepam também deprimem o sistema nervoso central e as funções respiratórias e cardíaca. Portanto, o seu uso pode originar uma apneia. Podem ser utilizados bloqueadores neuromusculares apenas se o médico considerar apropriado a manutenção de ventilação e prestar cuidados a um doente totalmente paralisado.

Se não forem tratadas rapidamente, as convulsões seguidas de hipóxia e hipercápnia com depressão miocárdica resultante dos efeitos do anestésico local sobre o coração, podem originar arritmias cardíacas, fibrilação ventricular ou paragem cardíaca.

Efeitos Cardiovasculares

A hipotensão pode ser prevenida ou atenuada com pré-tratamento utilizando fluídos intravenosos e/ou vasopressores. Se ocorrer hipotensão, esta deve ser tratada com cristaloides ou coloides intravenosos e/ou doses incrementais de um vasopressor, como a efedrina 5-10 mg. Qualquer causa de hipotensão coexistente deve ser tratada rapidamente.

Se se verificar bradicardia grave, o tratamento com atropina 0,3-1,0 mg irá restabelecer a frequência cardíaca num nível aceitável.

A arritmia cardíaca deve ser tratada conforme necessário e a fibrilação ventricular deve ser tratada por cardioversão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.2 – Sistema Nervoso Central. Anestésicos Locais, código ATC: N01B B10

A levobupivacaína é um anestésico e analgésico local de ação prolongada. Bloqueia a condução nervosa nos nervos sensitivos e motores, em grande parte por interação com os canais de sódio da membrana celular dependentes da voltagem, mas bloqueia também os canais de potássio e cálcio.

A levobupivacaína interfere também com a transmissão do impulso nervoso e com a condução em outros tecidos, sendo os efeitos a nível do sistema cardiovascular e sistema nervoso central os mais importantes para a ocorrência de reações adversas clínicas.

A dose de levobupivacaína é expressa sob a forma de base, enquanto, no racêmico bupivacaína a dose é expressa sob a forma de sal cloridrato. Isto ocasiona um aumento de aproximadamente 13% mais substância ativa nas soluções de levobupivacaína relativamente à bupivacaína. Nos estudos clínicos, a levobupivacaína, em concentrações nominais idênticas revelou efeito clínico semelhante à bupivacaína.

Num estudo de farmacologia clínica usando um modelo de bloqueio do nervo cubital, a levobupivacaína foi equipotente à bupivacaína.

É limitada a experiência da segurança com o tratamento com levobupivacaína por períodos excedendo 24 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em estudos realizados no Homem, a cinética de distribuição da levobupivacaína após administração intravenosa foi essencialmente a mesma da bupivacaína. A concentração plasmática da levobupivacaína após administração terapêutica depende da dose e, como a absorção a partir do local de administração é afetada pela vascularização do tecido, da via de administração.

Não existem dados relevantes em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência renal. A levobupivacaína é largamente metabolizada e a levobupivacaína inalterada não é excretada na urina.

No Homem, a ligação da levobupivacaína às proteínas plasmáticas foi avaliada in vitro sendo > 97% nas concentrações entre 0,1 e 1,0 µg/ml.

Num estudo de farmacologia clínica em que se administraram 40 mg de levobupivacaína por via intravenosa, a semivida média foi aproximadamente 80 ± 22 minutos, a Cmax foi de $1,4 \pm 0,2$ µg/ml e a AUC de 70 ± 27 µg·min/ml.

A Cmax e AUC média (0-24 h) da levobupivacaína foram aproximadamente proporcionais à dose após administração epidural de 75 mg (0,5%) e 112,5 mg (0,75%) e as doses seguintes de 1 mg/kg (0,25%) e 2 mg/kg (0,5%) usadas no bloqueio do plexo braquial. Após a administração epidural de 112,5 mg (0,75%) os valores médios da Cmax e AUC foram de 0,58 µg/ml e 3,56 µg·h/ml, respetivamente.

A depuração plasmática total média e semivida terminal da levobupivacaína após perfusão intravenosa foram respetivamente de 39 litros/hora e de 1,3 horas. O volume de distribuição após administração intravenosa foi de 67 litros.

A levobupivacaína é largamente metabolizada não sendo detetada qualquer levobupivacaína inalterada na urina ou fezes. A 3-hidroxi-levobupivacaína, um importante metabolito da levobupivacaína, é excretada na urina sob a forma de ácido glucurónico e de conjugados de sulfatos éster. Estudos in vitro demonstraram que as isoformas CYP3A4 e CYP1A2 medeiam o metabolismo da levobupivacaína respetivamente em desbutil-levobupivacaína e 3-hidroxi-levobupivacaína. Estes estudos indicam também que o metabolismo da levobupivacaína e da bupivacaína são semelhantes.

Após administração intravenosa, a recuperação de levobupivacaína foi quantitativa, sendo uma média total de 95% recuperada na urina (71%) e fezes (24%) em 48 horas.

Não existem evidências de racemização da levobupivacaína in vivo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de toxicidade embriofetal em ratos, observou-se um aumento da incidência de pélvis renal dilatada, ureteres dilatados, dilatação olfativa ventricular e costelas torácico-lombares extra, após níveis de exposição sistémica da mesma ordem dos obtidos em utilização clínica. Não se registaram malformações relacionadas com o tratamento.

A levobupivacaína não foi genotóxica num conjunto padrão de ensaios de mutagenicidade e clastogenicidade. Não foram realizados testes de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio

Ácido clorídrico

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A levobupivacaína pode formar um precipitado, se for diluída com soluções alcalinas e não deve ser diluída ou coadministrada com injeções de bicarbonato de sódio.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade na embalagem de venda: 3 anos.

Prazo de validade após primeira abertura: o produto deve ser utilizado imediatamente.

Prazo de validade após diluição em solução de cloreto de sódio a 0,9%: foi demonstrada estabilidade química e física em uso durante 7 dias, entre 20-22°C. Foi demonstrada estabilidade química e física em uso com clonidina, morfina ou fentanilo durante 40 horas, entre 20-22°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de conservação em uso e condições antes de utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2-8 °C, exceto se a diluição tiver sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Levobupivacaína NORMON 2,5 mg/ml solução injectável ou para perfusão: Ampola de vidro tipo I incolor contendo 10 ml de solução injetável ou para perfusão. Cada embalagem contém 10 ampolas.

Levobupivacaína NORMON 5 mg/ml solução injectável ou para perfusão: Ampola de vidro tipo I incolor contendo 10 ml de solução injetável ou para perfusão. Cada embalagem contém 10 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única. Elimine toda a solução não utilizada.

A solução/diluição deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Devem ser usadas apenas as soluções límpidas, sem partículas visíveis.

A diluição de soluções padrão de levobupivacaína deve ser efetuada com solução injetável/ de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), usando técnicas assépticas.

A clonidina 8,4 µg/ml, morfina 0,05 mg/ml e fentanilo 4 µg/ml mostraram ser compatíveis com a levobupivacaína em solução injetável/ de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios NORMON, S.A.
Av. Infante D. Henrique, nº 333H
Piso 3 - Esc. 42
1800-282 Lisboa
Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo:

- 5585609 Levobupivacaína Normon, 2.5 mg/ml, Solução injetável ou para perfusão, 10ampolas de 10 ml
5585617 Levobupivacaína Normon, 5 mg/ml, Solução injetável ou para perfusão, 10ampolas de 10 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de novembro de 2013.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO