



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-1767-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000210-19-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000210-19-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma KLONAL S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma KLONAL S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BUPIVACAINA HIPERBARICA KLONAL y nombre/s genérico/s BUPIVACAINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma KLONAL S.R.L. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 09/02/2021 16:37:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 17/04/2019 15:48:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 12/02/2021 09:16:46 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000210-19-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.05 11:42:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO

4 ml
BUPIVACAINA HIPERBARICA KLONAL
BUPIVACAINA CLORHIDRATO 5 mg/ml
SOLUCION INYECTABLE

Industria Argentina

Venta bajo receta

1. FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ampolla contiene:

Bupivacaina Clorhidrato.....	20,00 mg
Dextrosa.....	320,00 mg
Agua para inyectables c.s.p	4,00 ml

2. FORMA FARMACEUTICA:

Solución inyectable.

Es una solución límpida transparente a ligeramente amarillento y libre de partículas extrañas.

3. ACCION TERAPEUTICA:

La bupivacaína es un anestésico local de larga duración de la clase de las amidas, utilizado para la anestesia local, regional o espinal. El comienzo de la acción de la bupivacaína es rápido (1 a 0 minutos) y su duración significativamente más prolongada que la de otros anestésicos locales (entre 3 y 9 horas).

4. PARTICULARIDADES CLINICAS:

4.1. INDICACIONES:

Anestesia raquídea (cirugía urológica, ginecológica, proctológica y de miembros inferiores de 2 a 3 horas de duración y cirugía abdominal de 45 a 60 minutos de duración).

4.2. POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y niños mayores de 12 años.

La siguiente tabla es una guía de dosificación para las técnicas más utilizadas en el adulto promedio. Las cifras reflejan el rango de dosis promedio esperado necesario. Los libros de texto estándar deben consultarse para conocer los factores que afectan las técnicas de bloque específicas y para los requisitos de pacientes individuales.

Cuando se usan bloqueos prolongados, se deben considerar los riesgos de alcanzar una concentración plasmática tóxica o inducir una lesión neural local.

La experiencia y el conocimiento del médico sobre el estado físico del paciente son importantes para calcular la dosis requerida. Se debe usar la dosis más baja requerida para una anestesia adecuada. Se producen variaciones individuales en el inicio y la duración.

No Diluir.

Recomendaciones de dosificación para adultos.

	Conc (mg / ml)	Volumen/ Rango (ml)	Dosis (mg)	Comienzo (min)	Duración (horas) 7)
Anestesia quirurgica					
Administración Epidural Lumbar 1)					
<i>Cirugía</i>	5.0	15-30	75-150	15-30	2-3
<i>Seccion de cesarea</i>	5.0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administración epidural torácica 1)					
<i>Cirugía</i>	2.5	5-15	12.5-37.5	10-15	1.5-2
	5.0	5-10	25-50	10-15	2-3
Bloqueo Epidural Caudal 1)					
	2.5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5.0	20-30	100-150	15-30	2-3
Bloqueo Nervioso Mayor 2) (por ejemplo, plexo braquial, femoral, ciático)	5.0	10-35	50-175	15-30	4-8

Bloqueo de campo (Ej. Bloqueos nerviosos menores e infiltración).	2.5	<60	<150	1-3	3-4
	5.0	≤30	≤150	1-10	3-8
Manejo del dolor agudo					
Administración epidural lumbar					
<i>Inyecciones intermitentes 3)</i> (por ejemplo, alivio del dolor postoperatorio)	2.5	6-15; intervalo mínimo de 30 minutos	15-37.5; intervalo mínimo de 30 minutos	2-5	1-2
<i>Infusión continua 4)</i>	1.25	10-15 / h	12.5-18.8 / h		
<i>Infusión continua, alivio del dolor de parto 4)</i>	2.5	5-7.5 / h	12.5-18.8 / h		
Administración epidural torácica					
<i>Infusión continua</i>	2.5	4-7.5 / h	10-18.8 / h		
	1.25	5-10 / h	6.3-12.5 / h		
Bloqueo intraarticular 6) (p. ej., después de una artroscopia de rodilla)	2.5	≤40	≤100 ⁵	5-10	2-4 h después del lavado
Bloqueo de campo (p. ej., bloqueos nerviosos menores e infiltración)	2.5	≤60	≤150	1-3	3-4

Notas:

- 1) La dosis incluye la dosis de prueba.
- 2) La dosis para un bloqueo nervioso importante debe ajustarse de acuerdo con el sitio de administración y el estado del paciente. Los bloqueos del plexo braquial interescaleno y supraclavicular pueden estar asociados con una mayor frecuencia de reacciones adversas graves, independientemente de la anestesia local utilizada, ver también la sección 4.4.
- 3) En total ≤ 400 mg / 24 h.
- 4) Esta solución se usa a menudo para administración epidural en combinación con un opioide adecuado para el manejo del dolor. En total ≤ 400 mg / 24 h.
- 5) Si se usa bupivacaína adicional por cualquier otra técnica en el mismo paciente, no se debe exceder un límite de dosis total de 150 mg.
- 6) Ha habido informes postcomercialización de condrolisis en pacientes que recibieron infusión intraarticular postoperatoria de anestésicos locales. La solución inyectable de bupivacaína no está aprobada para esta indicación (ver sección 4.4).
- 7) Bupivacaína sin adrenalina.

En general, la anestesia quirúrgica (por ejemplo, administración epidural) requiere el uso de concentraciones y dosis más altas. Cuando se requiere un bloqueo menos intenso (por ejemplo, en el alivio del dolor de parto), se indica el uso de una concentración más baja. El volumen de fármaco utilizado afectará el grado de diseminación de la anestesia.

Para evitar la inyección intravascular, la aspiración debe repetirse antes y durante la administración de la dosis principal, que debe inyectarse lentamente o en dosis incrementales, a una velocidad de 25-50 mg / min, mientras se observan de cerca las funciones vitales del paciente y manteniendo contacto verbal. Una inyección intravascular

inadvertida puede ser reconocida por un aumento temporal de la frecuencia cardíaca y una inyección intratecal accidental por signos de un bloqueo espinal. Si se producen síntomas tóxicos, la inyección debe interrumpirse inmediatamente (ver sección 4.8.1).

La experiencia hasta la fecha indica que 400 mg administrados durante 24 horas son bien tolerados en el adulto promedio.

Pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad.

Los procedimientos de anestesia regional pediátrica deben ser realizados por médicos calificados que estén familiarizados con esta población y la técnica.

Las dosis en la tabla deben considerarse como pautas para el uso en pediatría. Se producen variaciones individuales. En niños con un peso corporal alto, a menudo es necesaria una reducción gradual de la dosis y debe basarse en el peso corporal ideal. Los libros de texto estándar deben consultarse para conocer los factores que afectan las técnicas de bloqueo específicas y para los requisitos de pacientes individuales.

Debe usarse la dosis más baja requerida para una analgesia adecuada.

Recomendaciones de dosificación para niños de 1 a 12 años.

	Conc. mg / ml	Volumen ml / kg	Dosis mg / kg	Inicio min	Horas de duración
Manejo del dolor agudo (pre y postoperatorio)					
Administración Epidural Caudal	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Administración epidural lumbar	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Administración epidural torácica b)	2.5	0.6-0.8	1.5-2	20-30	2-6
Bloqueo de campo (p. ej., bloqueos nerviosos menores e infiltración)	2.5 5.0		0.5-2.0 0.5-2.0		
Nervio periférico Bloqueos (por ejemplo, ilioinguinal - iliohipogástric)	2.5 5.0		0.5-2.0 0.5-2.0	a) a)	

a) El inicio y la duración de los bloqueos nerviosos periféricos dependen del tipo de bloqueo y de la dosis administrada.

b) Los bloqueos epidurales torácicos deben administrarse mediante una dosis incremental hasta que se alcance el nivel deseado de anestesia.

En niños, la dosis debe calcularse sobre una base de peso de hasta 2 mg / kg.

Para evitar la inyección intravascular, la aspiración debe repetirse antes y durante la administración de la dosis principal. Esto se debe inyectar lentamente en dosis incrementales, particularmente en las vías epidurales lumbar y torácica, observando de manera constante y cercana las funciones vitales del paciente.

La infiltración periamigdalina se realizó en niños mayores de 2 años con bupivacaína 2,5 mg / ml en una dosis de 7,5-12,5 mg por amígdala.

Se han realizado bloqueos ilioinguinales-iliohipogástricos en niños de 1 año o más con bupivacaína 2,5 mg / ml en una dosis de 0.1-0.5 ml / kg equivalente a 0.25-1.25 mg / kg. Los niños de 5 años o más han recibido bupivacaína 5 mg / ml en una dosis de 1.25-2 mg / kg.

Para los bloqueos de pene, se ha usado bupivacaína 5 mg / ml en dosis totales de 0.2-0.5 ml / kg equivalente a 1-2.5 mg / kg.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la bupivacaína con y sin adrenalina en niños <1 año de edad. Sólo los datos limitados están disponibles.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la inyección epidural intermitente en bolo o la infusión continua. Sólo se dispone de datos limitados.

4.3. CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a los medicamentos anestésicos locales de tipo amida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- anestesia regional intravenosa (Bier's-block)

- Bloqueo obstétrico paracervical.

- la inyección de adrenalina que contiene bupivacaína en áreas de las arterias terminales (p. ej., bloqueo del pene, bloqueo de Oberst) puede causar necrosis tisular isquémica

La anestesia epidural, independientemente de la anestesia local utilizada, tiene sus propias contraindicaciones que incluyen:

- Enfermedades activas del Sistema Nervioso Central como meningitis, poliomielitis y hemorragia intracraneana, degeneración subaguda combinada de la médula debido a anemia perniciosa y tumores cerebrales y espinales.

- tuberculosis de la columna vertebral

- Infección piogénica de la piel en o adyacente al sitio de la punción lumbar

- Choque cardiogénico o hipovolémico.

Trastornos de la coagulación o tratamiento anticoagulante continuo.

4.4. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Ha habido informes de paros cardíacos durante el uso de bupivacaína para anestesia epidural o bloqueo nervioso periférico donde los esfuerzos de reanimación han sido difíciles y se requirió que se prolongaran antes de que el paciente respondiera. Sin embargo, en algunos casos la reanimación ha resultado imposible a pesar de una preparación aparentemente adecuada y un manejo adecuado.

Al igual que todos los fármacos anestésicos locales, la bupivacaína puede causar efectos de toxicidad aguda en los sistemas nervioso central y cardiovascular si se utiliza para procedimientos de anestesia local que dan como resultado concentraciones altas en la sangre del medicamento. Este es especialmente el caso después de la administración intravascular involuntaria. Se han notificado arritmia ventricular, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular repentino y muerte en relación con altas concentraciones sistémicas de bupivacaína.

Debe haber disponible equipo de reanimación adecuado siempre que se administre anestesia local o general. El médico responsable debe tomar las precauciones necesarias para evitar la inyección intravascular (ver sección 4.2).

Antes de intentar cualquier bloqueo nervioso, se debe establecer el acceso intravenoso con fines de reanimación. Los médicos deben haber recibido una formación adecuada y adecuada en el procedimiento a realizar y deben estar familiarizados con el diagnóstico y el tratamiento de los efectos secundarios, la toxicidad sistémica u otras complicaciones (ver secciones 4.9 y 4.8).

Los principales bloqueos nerviosos periféricos pueden requerir la administración de un gran volumen de anestésico local en áreas de alta vascularidad, a menudo cerca de vasos grandes donde existe un mayor riesgo de inyección intravascular y / o absorción sistémica. Esto puede conducir a altas concentraciones plasmáticas.

La sobredosis o la inyección intravenosa accidental pueden dar lugar a reacciones tóxicas.

La inyección de dosis repetidas de clorhidrato de bupivacaína puede causar aumentos significativos en los niveles sanguíneos con cada dosis repetida debido a la lenta acumulación del medicamento. La tolerancia varía con el estado del paciente.

Aunque la anestesia regional es con frecuencia la técnica anestésica óptima, algunos pacientes requieren atención especial para reducir el riesgo de efectos secundarios peligrosos:

- Los ancianos y los pacientes en mal estado general deben recibir dosis reducidas acordes con su estado físico.
- Pacientes con bloqueo cardíaco parcial o completo, debido a que los anestésicos locales pueden deprimir la conducción del miocardio
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.
- Pacientes en las últimas etapas del embarazo.
- Los pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase III (p. Ej., Amiodarona) deben estar bajo una estrecha vigilancia y monitorización con ECG, ya que los efectos cardíacos pueden ser aditivos.

Los pacientes alérgicos a los medicamentos anestésicos locales de tipo éster (procaína, tetracaína, benzocaína, etc.) no han mostrado sensibilidad cruzada a agentes del tipo amida, como la bupivacaína.

Ciertos procedimientos de anestesia local pueden estar asociados con reacciones adversas graves, independientemente del fármaco anestésico local utilizado.

- Los anestésicos locales deben usarse con precaución para la anestesia epidural en pacientes con función cardiovascular deteriorada, ya que pueden ser menos capaces de compensar los cambios funcionales asociados con la prolongación de la conducción AV producida por estos medicamentos.
- Los efectos fisiológicos generados por un bloqueo neural central son más pronunciados en presencia de hipotensión. Los pacientes con hipovolemia debida a cualquier causa pueden desarrollar hipotensión súbita y grave durante la anestesia epidural. Por lo tanto, la anestesia epidural debe evitarse o utilizarse con precaución en pacientes con hipovolemia no tratada o con retorno venoso significativamente dañado.
- Las inyecciones retrobulbares pueden llegar muy raramente al espacio subaracnoideo craneal causando ceguera temporal, colapso cardiovascular, apnea, convulsiones.
- Las inyecciones retro y peribulbar de anestésicos locales conllevan un bajo riesgo de disfunción persistente del músculo ocular. Las causas principales incluyen traumas y / o efectos tóxicos locales en los músculos y / o nervios. La gravedad de tales reacciones tisulares está relacionada con el grado de trauma, la concentración del anestésico local y la duración de la exposición del tejido al anestésico local. Por esta razón, al igual que con todos los anestésicos locales, se debe utilizar la concentración y la dosis efectivas más bajas de anestésico local.
- Los vasoconstrictores pueden agravar las reacciones tisulares y deben usarse solo cuando esté indicado.
- Las pequeñas dosis de anestésicos locales inyectados en la cabeza y el cuello, incluidos los bloqueos retrobulbar, dentales y de ganglios estrellados, pueden producir toxicidad sistémica debido a una inyección intraarterial inadvertida.

Ha habido informes postcomercialización de condrolisis en pacientes que recibieron infusión intraarticular postoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos reportados de condrolisis han involucrado la articulación del hombro. Debido a los múltiples factores contribuyentes y la inconsistencia en la literatura científica sobre el mecanismo de acción, no se ha establecido la causalidad. La infusión continua intraarticular no es una indicación aprobada para la solución inyectable de bupivacaína.

Cuando se administra bupivacaína como inyección intraarticular, se recomienda precaución cuando se sospeche un traumatismo intraarticular importante reciente o se hayan creado superficies crudas extensas dentro de la articulación mediante el procedimiento quirúrgico, ya que esto puede acelerar la absorción y dar como resultado concentraciones plasmáticas más altas.

La anestesia epidural con cualquier anestesia local puede causar hipotensión y bradicardia, que deben anticiparse y tomarse las precauciones adecuadas. Estos pueden incluir la precarga de la circulación con una solución cristalóide o coloide. Si se desarrolla hipotensión, debe tratarse con un vasopresor como efedrina 10-15 mg por vía intravenosa.

La hipotensión grave puede deberse a una hipovolemia debida a hemorragia o deshidratación u oclusión aorto-caval en pacientes con ascitis masiva, tumores abdominales grandes o embarazo tardío. Debe evitarse la hipotensión marcada en pacientes con descompensación cardíaca.

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

La anestesia epidural puede causar parálisis intercostal y los pacientes con derrames pleurales pueden sufrir bochorno respiratorio. La septicemia puede aumentar el riesgo de formación de abscesos intraespinales en el período postoperatorio.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del clorhidrato de bupivacaína en niños <1 año de edad. Sólo los datos limitados están disponibles.

No se ha documentado el uso de bupivacaína para el bloqueo intraarticular en niños de 1 a 12 años.

El uso de bupivacaína para el bloqueo nervioso importante en niños de 1 a 12 años de edad no se ha documentado.

Para la anestesia epidural, los niños deben recibir dosis incrementales acordes con su edad y peso, ya que, en especial, la anestesia epidural a nivel torácico puede provocar hipotensión grave y insuficiencia respiratoria.

4.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

La bupivacaína debe usarse con precaución en pacientes que reciben otros anestésicos locales o agentes estructuralmente relacionados con los anestésicos locales de tipo amida, por ejemplo, ciertos antiarrítmicos, como la lidocaína y la mexiletina, ya que los efectos tóxicos sistémicos son aditivos.

4.6. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

En embarazo:

Hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de bupivacaína en el embarazo humano. Los estudios en animales han mostrado una disminución en la supervivencia de las crías y efectos embriotóxicos (ver sección 5.3). Por lo tanto, la inyección de bupivacaína no debe administrarse durante el embarazo a menos que se considere que los beneficios superan los riesgos.

Las soluciones de bupivacaína están contraindicadas para su uso en el bloqueo paracervical en obstetricia, ya que la bradicardia fetal puede ocurrir después del bloqueo paracervical (ver sección 4.3).

Amamantamiento:

La bupivacaína ingresa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no existe riesgo de afectar al niño a niveles de dosis terapéuticas.

4.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:

La bupivacaína tiene una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Además del efecto anestésico directo, los anestésicos locales pueden tener un efecto muy leve en la función mental y la coordinación, incluso en ausencia de toxicidad manifiesta en el SNC, y pueden alterar temporalmente la locomoción y el estado de alerta.

4.8. REACCIONES ADVERSAS:

La inyección subaracnoidea accidental puede llevar a una anestesia espinal muy alta, posiblemente con apnea e hipotensión severa.

El perfil de reacción adversa para la bupivacaína es similar al de otros anestésicos locales de acción prolongada. Las reacciones adversas causadas por el fármaco en sí son difíciles de distinguir de los efectos fisiológicos del bloqueo nervioso (por ejemplo, disminución de la presión arterial, bradicardia), eventos causados directamente (por ejemplo, traumatismo nervioso) o indirectamente (por ejemplo, absceso epidural) por punción con aguja.

El daño neurológico es una consecuencia rara pero bien reconocida de la anestesia regional y particularmente epidural y espinal. Puede deberse a varias causas, por ejemplo, lesión directa de la médula espinal o nervios espinales, síndrome de la arteria espinal anterior, inyección de una sustancia irritante o una inyección de una solución no estéril. Esto puede resultar en áreas localizadas de parestesia o anestesia, debilidad motora, pérdida del control del esfínter y paraplejía. Ocasionalmente estos son permanentes.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se consideran al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con bupivacaína de los ensayos clínicos con productos relacionados y la experiencia posterior a la comercialización se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema corporal y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como

Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)

Común ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$)

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$)

Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$)

Muy raros ($< 1 / 10,000$)

Desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla de reacciones adversas a medicamentos (ADR)

Sistema de clase de órganos	Clasificación de frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Reacciones alérgicas, reacción anafiláctica / shock (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso.	Común	parestesia, mareo
	Poco común	Signos y síntomas de toxicidad en el SNC (convulsiones, parestesia circoral, entumecimiento de la lengua, hiperacusia, trastornos visuales, pérdida de conciencia, temblor, aturdimiento, acúfenos, disartria, contracciones musculares)
	Raro	Neuropatía, lesión del nervio periférico, aracnoiditis, paresia y paraplejía.
Trastornos oculares	Raro	Diplopía

Trastornos cardiacos	Común	Bradycardia (ver sección 4.4)
	Raro	Paro cardíaco (ver sección 4.4), arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Muy común	Hipotensión (ver apartado 4.4).
	Común	Hipertensión (ver sección 4.5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Raro	Depresión respiratoria
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Náusea
	Común	Vómito
Trastornos renales y urinarios.	Común	Retención urinaria

Se ha observado disfunción hepática, con aumentos reversibles de SGOT, SGPT, fosfatos alcalinos y bilirrubina, después de inyecciones repetidas o infusiones a largo plazo de bupivacaína. Si se observan signos de disfunción hepática durante el tratamiento con bupivacaína, debe suspenderse el medicamento.

Población pediátrica

Las reacciones adversas a los medicamentos en niños son similares a las de los adultos; sin embargo, en niños, los signos tempranos de toxicidad del anestésico local pueden ser difíciles de detectar en los casos en que se administra el bloqueo durante la anestesia general.

4.9. SOBREDOSIFICACION:

Las inyecciones intravasculares accidentales de anestésicos locales pueden causar reacciones tóxicas sistémicas inmediatas (en cuestión de segundos a unos pocos minutos). En caso de sobredosis, la toxicidad sistémica aparece más tarde (15-60 minutos después de la inyección) debido al aumento más lento en la concentración de anestésico local en la sangre.

Toxicidad sistémica aguda:

Las reacciones tóxicas sistémicas afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) y al sistema cardiovascular. Tales reacciones son causadas por altas concentraciones en la sangre de un anestésico local, que puede aparecer debido a una inyección intravascular (accidental), sobredosis o una absorción excepcionalmente rápida de áreas altamente vascularizadas (ver sección 4.4). Las reacciones del SNC son similares para todos los anestésicos locales amida, mientras que las reacciones cardíacas son más dependientes del fármaco, tanto cuantitativa como cualitativamente.

Toxicidad del sistema nervioso central:

Es una respuesta gradual con síntomas y signos de gravedad creciente. Los primeros síntomas suelen ser parestesia circunoral, entumecimiento de la lengua, mareos, hiperacusia, tinnitus y trastornos visuales. La disartria, las contracciones musculares o los temblores son más graves y preceden a la aparición de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con el comportamiento neurótico. Pueden aparecer la inconsciencia y las convulsiones de gran mal, que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia y la hipercarbía se producen rápidamente después de convulsiones debido al aumento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración y la posible pérdida de las vías respiratorias funcionales. En casos severos puede ocurrir apnea. La acidosis, la hiperpotasemia y la hipoxia aumentan y extienden los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación se debe a la redistribución del fármaco anestésico local del sistema nervioso central y al metabolismo y excreción subsiguientes. La recuperación puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades del medicamento.

La toxicidad del sistema cardiovascular puede verse en casos graves y generalmente está precedida por signos de toxicidad en el sistema nervioso central. En pacientes con sedación intensa o que reciben anestesia general, es posible que no se presenten síntomas prodrómicos del SNC. La hipotensión, la bradicardia, la arritmia e incluso el paro cardíaco pueden ocurrir como resultado de las altas concentraciones sistémicas de los anestésicos locales, pero en casos raros se ha producido un paro cardíaco sin efectos prodrómicos en el SNC.

En los niños, los signos tempranos de toxicidad del anestésico local pueden ser difíciles de detectar en los casos en que se administra el bloqueo durante la anestesia general.

Tratamiento de la toxicidad aguda.

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, la inyección del anestésico local debe interrumpirse inmediatamente.

El tratamiento de un paciente con toxicidad sistémica consiste en detener las convulsiones y asegurar una ventilación adecuada con oxígeno, si es necesario mediante ventilación asistida o controlada (respiración). Si se producen convulsiones, se deben tratar de inmediato mediante una inyección intravenosa de 100-200 mg de tiopental o 5-10 mg de diazepam.

Las convulsiones prolongadas pueden poner en peligro la ventilación y la oxigenación del paciente. Si es así, la inyección de un relajante muscular (p. Ej., Succinilcolina 1 mg / kg de peso corporal) facilitará la ventilación y se puede controlar la oxigenación. La intubación endotraqueal temprana debe considerarse en tales situaciones.

Una vez que se han controlado las convulsiones y asegurado la ventilación adecuada de los pulmones, generalmente no se requiere ningún otro tratamiento. Sin embargo, si existe hipotensión, se debe administrar por vía intravenosa un vasopresor, preferiblemente uno con actividad inotrópica, por ejemplo, efedrina 15-30 mg.

Si se produce un paro circulatorio, debe instituirse una reanimación cardiopulmonar inmediata. La oxigenación y ventilación óptimas y el apoyo circulatorio, así como el tratamiento de la acidosis, son de vital importancia.

Si se produce depresión cardiovascular (hipotensión, bradicardia), debe considerarse el tratamiento adecuado con líquidos intravenosos, vasopresores, agentes inotrópicos y / o emulsión lipídica. Los niños deben recibir dosis acordes con la edad y el peso.

El paro cardíaco debido a la bupivacaína puede ser resistente a la desfibrilación eléctrica y la reanimación debe continuarse energéticamente durante un período prolongado.

El bloqueo espinal alto o total que causa parálisis respiratoria e hipotensión durante la anestesia epidural debe tratarse asegurando y manteniendo una vía aérea permeable y suministrando oxígeno mediante ventilación asistida o controlada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños Dr Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115/4362-6063.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

5.1. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS:

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, locales; Amidas, código ATC: N01BB01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos.

El clorhidrato de bupivacaína es un anestésico local de acción prolongada de tipo amida con efectos tanto anestésicos como analgésicos. A dosis altas produce anestesia quirúrgica, mientras que a dosis más bajas produce bloqueo sensorial (analgesia) con bloqueo motor menos pronunciado.

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

La bupivacaína, al igual que otros anestésicos locales, provoca un bloqueo reversible de la propagación del impulso a lo largo de las fibras nerviosas al evitar el movimiento hacia el interior de los iones de sodio a través de la membrana celular de las fibras nerviosas. Los canales de sodio de la membrana nerviosa se consideran un receptor para las moléculas de anestesia local.

Los anestésicos locales pueden tener efectos similares en otras membranas excitables, por ejemplo, en el cerebro y el miocardio. Si cantidades excesivas de fármaco llegan a la circulación sistémica, pueden aparecer síntomas y signos de toxicidad que emanan de los sistemas nervioso central y cardiovascular.

La toxicidad del sistema nervioso central (ver sección 4.8.1) generalmente precede a los efectos cardiovasculares, ya que la toxicidad del sistema nervioso central se produce a concentraciones plasmáticas más bajas. Los efectos directos de los anestésicos locales en el corazón incluyen la conducción lenta, el inotropismo negativo y, finalmente, el paro cardíaco.

Los efectos cardiovasculares indirectos (hipotensión, bradicardia) pueden ocurrir después de la administración epidural, dependiendo de la extensión del bloqueo simpático concomitante.

5.2. PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

Absorción

La bupivacaína tiene un pKa de 8.2 y un coeficiente de reparto de 346 (tampón n-octanol / fosfato de 25 ° C, pH 7.4). Los metabolitos tienen una actividad farmacológica menor que la de la bupivacaína.

La concentración plasmática de bupivacaína depende de la dosis, la vía de administración y la vascularización del sitio de inyección.

La bupivacaína muestra una absorción completa y bifásica del espacio epidural con vidas medias del orden de 7 min y 6 h respectivamente. La absorción lenta limita la velocidad en la eliminación de la bupivacaína, lo que explica por qué la vida media aparente después de la administración epidural es más larga que la posterior a la administración intravenosa.

Distribución y eliminación

La bupivacaína tiene un aclaramiento plasmático total de 0.58 l / min, un volumen de distribución en estado estable de 73 l, una vida media terminal de 2.7 h y una relación de extracción hepática intermedia de 0.38 después de la administración IV. Se une principalmente a la glucoproteína alfa-1-ácida con un enlace plasmático del 96%. La eliminación de la bupivacaína se debe casi en su totalidad al metabolismo hepático y es más sensible a los cambios en la función de la enzima hepática intrínseca que a la perfusión hepática.

Población pediátrica

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

Se ha observado un aumento de la concentración plasmática total durante la infusión epidural continua. Esto está relacionado con un aumento postoperatorio de la glucoproteína ácida alfa 1. La concentración no unida, es decir, farmacológicamente activa, es similar antes y después de la cirugía.

La bupivacaína atraviesa fácilmente la placenta y el equilibrio con respecto a la concentración no unida se alcanza rápidamente. El grado de unión a proteínas plasmáticas

en el feto es menor que en la madre, lo que resulta en concentraciones plasmáticas totales más bajas en el feto.

La bupivacaína se metaboliza ampliamente en el hígado, predominantemente por hidroxilación aromática a 4-hidroxi-bupivacaína y N-desalquilación a PPX, ambas mediadas por el citocromo P4503A4. Aproximadamente el 1% de la bupivacaína se excreta en la orina como fármaco sin cambios en 24 horas y aproximadamente el 5% como PPX. Las concentraciones plasmáticas de PPX y 4-hidroxi-bupivacaína durante y después de la administración continua de bupivacaína son bajas en comparación con el fármaco original.

5.3. DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD:

Sobre la base de estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y subcrónica, los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial más que los que ya se informaron en este documento.

El potencial mutagénico y carcinogénico de la bupivacaína no se ha determinado.

La bupivacaína atraviesa la placenta. En los estudios de toxicidad en la reproducción, se observó una disminución de la supervivencia de las crías de ratas y la embriofetalidad en conejos a dosis de bupivacaína que eran cinco o nueve veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos. al nacer.

PRESENTACIÓN

USO HOSPITALARIO SOLAMENTE

Ampollas de 4 ml envases por 100 ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ, EN SU CAJA ORIGINAL.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Laboratorios Klonal SRL

Planta: Lamadrid 802 – Quilmes – Provincia de Buenos Aires. Argentina. CP B1878CZV

Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



SERRANO Maria Virginia Guadalupe
CUIL 27252260663



SANTANDER Nicolas Alfredo
CUIL 20276551982



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

4 ml
BUPIVACAINA HIPERBARICA KLONAL
BUPIVACAINA CLORHIDRATO 5 mg/ml
SOLUCION INYECTABLE

Industria Argentina
Lote:

Vencimiento:

Certificado N°:

LABORATORIO KLONAL S.R.L.



SERRANO Maria Virgina Guadalupe
CUIL 27252260663



SANTANDER Nicolas Alfredo
CUIL 20276551982



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

4 ml
BUPIVACAINA HIPERBARICA KLONAL
BUPIVACAINA CLORHIDRATO 5 mg/ml
SOLUCION INYECTABLE

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada ampolla contiene:

Bupivacaina Clorhidrato.....20,00 mg
Dextrosa..... 320,00 mg
Agua para inyectables c.s.p 4,00 ml

Lote:

Vencimiento:

Posologia: ver prospecto interno.

RESENTACIÓN

USO HOSPITALARIO SOLAMENTE

Ampollas de 4 ml envases por 100 unidades.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ, EN SU CAJA ORIGINAL

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director técnico: Leonardo Iannello. Farmacéutico.

Elabora y distribuye LABORATORIO KLONAL S.R.L.

Lamadrid 802- Quilmes (1878).

Provincia de Buenos Aires



SERRANO Maria Virginia Guadalupe
CUIL 27252260663



SANTANDER Nicolas Alfredo
CUIL 20276551982



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 10 DE MARZO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1767

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59402**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: KLONAL S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 6918

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BUPIVACAINA HIPERBARICA KLONAL

Nombre Genérico (IFA/s): BUPIVACAINA CLORHIDRATO

Concentración: 5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BUPIVACAÍNA CLORHIDRATO 5 mg/ml

Excipiente (s)

DEXTROSA 320 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 4 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I) AMBAR

Contenido por envase primario: AMPOLLA CONTENIENDO 4 ML DE SOLUCIÓN.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 100 AMPOLLAS

Presentaciones: 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: AL ABRIGO DE LA LUZ, EN SU CAJA ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N01BB01

Acción terapéutica: La bupivacaína es un anestésico local de larga duración de la clase de las amidas, utilizado para la anestesia local, regional o espinal. El comienzo de la acción de la bupivacaína es rápido (1 a 0 minutos) y su duración

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

significativamente más prolongada que la de otros anestésicos locales (entre 3 y 9 horas).

Vía/s de administración: EPIDURAL/ANTRAARTICULAR

Indicaciones: Anestesia raquídea (cirugía urológica, ginecológica, proctológica y de miembros inferiores de 2 a 3 horas de duración y cirugía abdominal de 45 a 60 minutos de duración).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	DI-2018-1970-APN-ANM	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	DI-2018-1970-APN-ANM	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KLONAL SRL	DI-2018-1970-APN-ANM	LAMADRID 802	QUILMES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000210-19-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA