

NEOCAÍNA® 0,5%
cloridrato de bupivacaína
Isobárica

Solução Injetável

Cristália Produtos Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEOCAÍNA®

cloridrato de bupivacaína

Isobárica

APRESENTAÇÃO:

Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados

SOLUÇÃO INJETÁVEL

USO INJETÁVEL – PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada ampola de 4 mL contém:

cloridrato de bupivacaína..... 20 mg
veículo estéril q.s.p..... 4 mL

(Veículo: cloreto de sódio, água para injeção).

(Contém ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** está indicada para todas as técnicas de raquianestesia, como utilizadas em cirurgias do abdome inferior- cirurgias ginecológicas; cirurgias urológicas; cirurgias vasculares; cirurgias ortopédicas e outras.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram comparadas soluções isobárica, hiperbárica e hipobárica de bupivacaína com objetivos de se obter raquianestesia unilateral em cento e cinquenta pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas ortopédicas em regime ambulatorial. Foram três grupos para receberem 5 mg de bupivacaína a 0,5% isobárica (Grupo Iso), ou 5 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica (Grupo Hiper), ou 5 mg de bupivacaína a 0,15% hipobárica (Grupo Hipo). A anestesia sensitiva foi avaliada pelo teste da picada da agulha. O bloqueio motor avaliado pela escala modificada de Bromage. Ambos os bloqueios foram comparados com o lado não operado e entre si. Existiu diferença significativa entre o lado operado e não-operado em todos os três grupos aos 20 minutos, mas maior frequência de raquianestesia unilateral foi obtida com as soluções hiperbárica e hipobárica de bupivacaína. Bloqueio sensitivo e motor foram observados em 14 pacientes do Grupo Iso, 38 pacientes no Grupo Hiper e 40 pacientes no Grupo Hipo. Não ocorreram alterações hemodinâmicas em nenhum paciente. Não foi observada cefaleia pós-punção nem sintomas neurológicos temporários.

Referência : Imbelloni LE, Beato L, Gouveia MA Cordeiro. *Baixa Dose de Bupivacaína Isobárica, Hiperbárica ou Hipobárica para Raquianestesia Unilateral*. Rev Bras Anestesiol 2007; 57: 3: 261-271.

Raquianestesia com 1 ml de bupivacaína isobárica a 0,5% (5 mg) em 25 pacientes, na velocidade de 1 ml. 30s-1, estudo físico ASA I e II submetidos à cirurgias ortopédicas. Bloqueio sensitivo e motor (picada de agulha e escala de 0 a 3) foram comparados entre os lados a ser operado e o contralateral. Os bloqueios motor e sensitivo entre o lado operado e o contralateral foram significativamente diferentes em todos os tempos avaliados. No membro operado todos os pacientes apresentaram anestesia cirúrgica. Estabilidade hemodinâmica foi observada em todos os pacientes. Nenhum paciente desenvolveu cefaleia pós-punção dura-máter. A bupivacaína isobárica (5 mg) proporciona predominante bloqueio unilateral após 20 minutos na posição lateral.

Referência Imbelloni LE, Beato L, Gouveia M.A. *Baixas doses de bupivacaína a 0,5% isobárica para raquianestesia unilateral*. Rev. Bras. Anestesiol. 2004; 54(3):423-430.

Estudo prospectivo, aleatório e duplamente encoberto com 60 pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana e divididas em dois grupos: BI (bupivacaína isobárica a 0,5%, 12,5 mg) e BH (bupivacaína hiperbárica a 0,5%, 12,5 mg) e morfina (100 µg). Tempo de latência: Grupo BI (1',50") e BH (1',33"), sem diferença estatística. Os bloqueios sensitivo e motor, aos 20 minutos, não mostraram diferenças significativas. Consumo de efedrina: BI (11,83 mg) e BH (14,17 mg), sem diferença estatística. O estudo permitiu concluir que a bupivacaína isobárica e hiperbárica em doses de 12,5 mg, associadas à morfina (100 µg) em raquianestesia para cesariana em gestante a termo, são eficientes e apresentam perfis semelhantes.

Referência: Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Brun Ar, Cazarin N, Sant'Anna RS. *Raquianestesia para cesariana: estudo comparativo entre bupivacaína isobárica e hiperbárica associadas à morfina*. Rev. Bras. Anestesiol. 2003 Set; 53(5): 573-578.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** é uma solução injetável, estéril, com densidade similar à do líquido cefalorraquidiano, isenta de conservantes, de ação prolongada, pertencente ao grupo das amidas, com rápido início de ação e com a duração da anestesia (até o nível dos segmentos T₁₀ - T₁₂) ficando entre 3 a 4 horas.

As ampolas de **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** já são esterilizadas e prontas para uso.

A **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** produz relaxamento muscular dos membros inferiores com duração de 3 a 4 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgias abdominais, sendo que este bloqueio motor depende do volume injetado e da posição adotada durante a injeção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** está contraindicada em pacientes com reconhecida hipersensibilidade aos anestésicos do grupo das amidas. Por outro lado, a raquianestesia é formalmente contraindicada nas afecções do SNC, nas lesões ósteo-articulares da coluna vertebral e na região da punção. A maioria dos autores também contraindica esta técnica em estados de choque, anemias intensas, em casos de obstrução intestinal, hemorragias e arritmias severas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os anestésicos locais somente deverão ser empregados por pessoal bem treinado no diagnóstico e controle dos efeitos tóxicos e de outras emergências que poderão acontecer.

Soluções injetáveis para raquianestesia não deverão ser injetadas durante as contrações uterinas.

Durante a raquianestesia recomenda-se controle cuidadoso das condições cardiorrespiratórias do paciente durante todo o ato anestésico, examinando a circulação periférica da orelha e polpa digital. O anestesista deve estar atento durante todo o ato anestésico até o término da cirurgia, supervisionando a recuperação pós-operatória.

A segurança e a eficácia dos anestésicos locais dependem da dose e precauções adequadas, técnica correta e da rapidez no atendimento das emergências. Equipamento de reanimação cardiopulmonar, oxigênio e medicamentos de reanimação devem estar disponíveis para uso imediato.

A injeção de repetidas doses de anestésico local pode causar aumentos significativos no nível plasmático com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo do fármaco ou de seus metabólitos ou à sua lenta degradação metabólica. A tolerância aos elevados níveis sanguíneos varia com o estado do paciente. Em pacientes idosos e debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, as doses devem ser reduzidas proporcionalmente em relação à idade e ao estado físico. Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com hipotensão ou bloqueio cardíaco.

Cuidadoso e constante monitoramento dos sistemas cardiovascular e respiratório (ventilação adequada), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Nestes casos deve-se levar em consideração que inquietação, ansiedade, fala incoerente, crises de ausência, entorpecimento e formigamento da boca e lábios, gosto metálico, zumbidos, vertigens, visão nebulosa, tremores, contrações, depressão ou sonolência, podem ser sinais prematuros de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.

Os pacientes com doença vascular hipertensiva podem mostrar exagerada resposta vasoconstritora, resultando em isquemia ou necrose.

A raquianestesia pode ser imprevisível e bloqueios muito altos são encontrados algumas vezes, com paralisia dos músculos intercostais, e até mesmo do diafragma, especialmente na gravidez. Em ocasiões raras pode ser necessário assistir ou controlar a ventilação.

Acredita-se que desordens neurológicas crônicas como esclerose múltipla, hemiplegia antiga devido a acidente vascular cerebral, etc. não são adversamente afetadas pela raquianestesia, mas exigem cuidados.

Pelo fato de os anestésicos locais tipo amida, tais como a bupivacaína, serem metabolizados no fígado, esses fármacos, especialmente em doses repetidas, devem ser usados com precaução em pacientes com doenças hepáticas. Pacientes com doenças hepáticas graves, pela sua incapacidade para metabolizar normalmente os anestésicos locais, sofrem grande risco de desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas.

Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com função cardiovascular alterada, pois são menos capazes de compensar as mudanças funcionais associadas com o prolongamento da condução atrioventricular produzida por estes fármacos.

Muitos fármacos usados durante a condução da anestesia são considerados como agentes potencialmente causadores da hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear este tipo de reação, e porque a necessidade de anestésico geral suplementar não pode ser prevista com antecedência, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento. Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão sanguínea e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes desencadeadores suspeitos, e do início imediato do tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

PACIENTES IDOSOS

Pacientes idosos são, em geral, mais sensíveis aos efeitos tóxicos sistêmicos. O uso nesses pacientes deverá ser cauteloso e as doses deverão ser reduzidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de vasopressores e fármacos ocitócicos do tipo ergot poderá causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares.

A bupivacaína deve ser usada com cuidado em pacientes tratados com antiarrítmicos, como a tocainida, pois há adição de efeitos tóxicos.

O uso simultâneo desses agentes deve ser evitado. Nas situações em que a terapia concomitante seja necessária, o monitoramento cuidadoso do paciente será essencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

A **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** não deve ser armazenada em contato com metais, porque o anestésico local promove a ionização do metal, liberando íons na solução que podem ocasionar irritação tissular no local da injeção. Após a abertura da ampola, a solução deverá ser usada imediatamente, descartando-se o eventual volume não utilizado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, essencialmente livre de partículas, incolor ou quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem média recomendada para adultos é de 15 - 20 mg de **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** (3 a 4 mL a uma concentração de 5 mg de cloridrato de bupivacaína/mL).

A difusão da **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** nos tecidos, através da raquianestesia, dependerá de vários fatores, sendo os mais importantes o volume de solução injetada e a posição do paciente.

Quando 3 mL de **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** são injetados entre L₃ - L₄ com paciente em decúbito lateral, consegue-se uma difusão ao nível de T₅ - T₇. Se o paciente é colocado na posição sentada, a difusão atinge o nível entre T₄ e T₅.

Os efeitos da administração de uma dosagem excedendo a 20 mg (4 mL) não são conhecidos. Portanto, não se recomenda ultrapassar a dosagem recomendada.

Raquianestesia – Adultos, até 20 mg; Crianças, 0,5 mg/Kg;

Dose máxima segura: 2 mg/Kg sem epinefrina; 3 mg/Kg com epinefrina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** é, no mínimo, comparável com outros anestésicos locais usados em raquianestesia.

Raro (<0,1%): Convulsão, Reação de hipersensibilidade imune, meningite.

Reações com frequência desconhecida: Bradicardia, hipotensão, bloqueio cardíaco, arritmia ventricular, parada circulatória, depressão ou estímulo do sistema nervoso central, tontura, inconsciência, formigamento da língua e tremores. Raramente surgem efeitos colaterais em casos de bloqueios altos ou totais. Outras manifestações sistêmicas podem ocorrer, embora raramente, quando da injeção intravenosa.

COMPLICAÇÕES

Os efeitos circulatórios da **NEOCAÍNA® 0,5% Isobárica** são semelhantes aos observados com outros agentes em uso para raquianestesia, sendo muito bem tolerada por todos os tecidos com os quais entra em contato.

No entanto, podem aparecer complicações tais como hipotensão, raquianestesia alta, cefaleias de incidência rara e intimamente relacionadas com a técnica utilizada.

Hipotensão: Causada principalmente pelo bloqueio da cadeia ganglionar simpática, devendo ser tratada imediatamente para evitar hipóxia prolongada. O emprego de vasopressores, corticosteroides e solutos para uso venoso fica a critério médico. A ventilação controlada ou assistida deve ser mantida para aporte adequado do oxigênio, necessário nestas situações.

Raquianestesia alta: Ocorrendo este tipo de complicaçāo devido à difusão rápida da bupivacaína ou à prática de barbotagem, recomenda-se o rápido suporte cardiocirculatório.

Cefaleia: Este tipo de complicaçāo é peculiar às punções lombares. A incidência de cefaleia pós-raquianestesia tem diminuído consideravelmente mediante a observação rigorosa de cuidados profiláticos, especialmente o uso de agulhas finas de calibre 6 ou 7, no máximo, e a hidratação dos pacientes, que deverão permanecer em decúbito dorsal sem travesseiro durante 24 ou 48 horas após a punção.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária Estadual – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSAGEM

As emergências agudas causadas por anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção accidental subaracnóidea da solução anestésica.

CONDUTA NAS EMERGÊNCIAS DECORRENTES DO USO DE ANESTÉSICOS LOCAIS

A primeira consideração é a prevenção, através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratório e cardiovascular e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser imediatamente administrado oxigênio.

O primeiro passo no controle das reações tóxicas sistêmicas, como também na hipoventilação ou na apneia decorrentes de bloqueio espinhal alto ou total, consiste no estabelecimento IMEDIATO de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação efetiva, assistida ou controlada, com 100% de oxigênio, com um

sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões caso ainda não tenham ocorrido.

Se necessário, usar fármacos para controlar as convulsões. Uma dose de 50 a 100 mg intravenosa em bolus, de succinilcolina, irá paralisar o paciente sem deprimir o sistema nervoso central nem o sistema cardiovascular, e irá facilitar a ventilação. Uma dose intravenosa em bolus de 5 a 10 mg de diazepam ou de 50 a 100 mg de tiopental irá permitir a ventilação e contrabalançar o estímulo do sistema nervoso central. Porém esses fármacos também deprimem o sistema nervoso central e as funções respiratória e cardíaca, e a depressão obstétrica, podendo resultar em apneia. Barbitúricos intravenosos, agentes anticonvulsivantes ou relaxantes musculares somente deverão ser administrados por quem esteja familiarizado com o seu uso.

Imediatamente após o estabelecimento dessas medidas para ventilação, a adequação da circulação deverá ser também avaliada. O tratamento de suporte para depressão circulatória poderá requerer a administração intravenosa de líquidos e quando necessário a administração de um vasopressor, de acordo com a situação clínica (como a efedrina ou a epinefrina para aumentar a força de contração do miocárdio).

Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação. Deve-se considerar a necessidade de epinefrina em repetidas doses e bicarbonato de sódio o mais rápido possível.

A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser controlada administrando líquidos intravenosamente (como cloreto de sódio 0,9% ou Ringer Lactato) como tentativa de aliviar a obstrução mecânica do retorno venoso, ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina, que aumenta a força de contração do miocárdio) e, se indicado, administrando expansores do plasma ou sangue total.

A intubação endotraqueal, empregando drogas e técnicas conhecidas do médico, pode ser indicada após a administração inicial de oxigênio através de máscara, caso seja encontrada alguma dificuldade na manutenção de acesso às vias aéreas, ou caso o suporte ventilatório prolongado (assistido ou controlado) venha ser indicado.

Dados clínicos recentes, de pacientes que apresentaram convulsões provocadas pelo uso de anestésicos locais, demonstraram rápido desenvolvimento de hipóxia, hipercabia e acidose com a bupivacaína, a partir de um minuto após o início das convulsões. Estas observações sugerem que o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono estão muito aumentados durante as convulsões e enfatizam a importância de uma ventilação imediata e efetiva com oxigênio para evitar a parada cardíaca.

Se não tratadas imediatamente, as convulsões, junto com a hipóxia simultânea, hipercabia e a acidose, mais a depressão do miocárdio, poderão resultar em arritmia cardíaca, bradicardia, assistolia, fibrilação ventricular ou parada cardíaca. Podem ocorrer anormalidades respiratórias, incluindo apneia.

Hipoventilação e apneia, devidas a um bloqueio espinhal alto ou total, podem produzir os mesmos sinais e sintomas e podem também levar a uma parada cardíaca caso o suporte ventilatório não seja instituído. Caso a parada cardíaca ocorra, as medidas de ressuscitação cardiopulmonar deverão ser instituídas e mantidas ou prolongadas por um longo período, se necessário. Têm sido notificadas recuperações, inclusive após longos esforços para ressuscitação.

A posição supina é perigosa em mulheres grávidas a termo, por causa da compressão aorto-cava pelo útero gravídico. Portanto, durante o tratamento de toxicidade sistêmica, hipotensão materna, ou bradicardia fetal, decorrente de bloqueio regional, a gestante deverá ser mantida em posição de decúbito lateral, se possível, ou deverá ser efetuado o deslocamento manual do útero, para distanciá-lo dos grandes vasos.

A dosagem média convulsivante de bupivacaína determinada em macacos *Rhesus* foi de 4,4 mg/kg com uma concentração plasmática média de 4,5 mcg/mL.

A DL₅₀ intravenosa e subcutânea em camundongos é de 6 mg/kg a 8 mg/kg e de 38 mg/kg a 54 mg/kg, respectivamente.

“Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS N.º 1.0298.0053

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por: CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por: CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo-SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 11/12/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/11/2014		10450– SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2014	-----	-----	10450– SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		VP e VPS	Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.
30/06/2014		10450– SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	-----	-----	10450– SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Para a Bula de Neocaína Isobárica 0,5%: Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.

NEOCAÍNA[®] 0,25% - 0,50% - 0,75%

COM VASOCONSTRITOR

SEM VASOCONSTRITOR

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Solução Injetável – frasco ampola de 20mL

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**NEOCAÍNA®****cloridrato de bupivacaína****0,25% - 0,50% - 0,75%****Sem vasoconstritor****Com hemitartrato de epinefrina****1:200.000 em epinefrina****FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável.

APRESENTAÇÃO:**Solução injetável sem vasoconstritor:**

0,25% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

0,50% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL.

Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

0,75% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

Solução injetável com epinefrina 1:200.000:

0,25% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

0,50% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

0,75% - Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20mL em estojo esterilizado.

PARA INFILTRAÇÃO, BLOQUEIO NERVOSO, ANESTESIA CAUDAL E PERIDURAL.**NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA.****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém:	SEM vasoconstritor			COM vasoconstritor		
	0,25%	0,50%	0,75%	0,25%	0,50%	0,75%
cloridrato de bupivacaína	2,5mg	5,0mg	7,5mg	2,5mg	5,0mg	7,5mg
hemitartarato de epinefrina	—	—	—	9,1 μ g*	9,1 μ g*	9,1 μ g*
veículo estéril q.s.p.	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

*equivalente a 5 μ g de epinefrina

(Veículo NEOCAÍNA® sem vasoconstritor: cloreto de sódio, metilparabeno, água para injetáveis).

(Veículo NEOCAÍNA® com vasoconstritor: cloreto de sódio, edetato de sódio, bicarbonato de sódio, metilparabeno, metabissulfito de sódio, água para injetáveis).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

A bupivacaína é indicada para a produção de anestesia local ou regional ou analgesia para cirurgia, procedimentos de cirurgia oral, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, e para procedimentos obstétricos.

Somente as concentrações de 0,25% e 0,50% são indicadas para anestesia obstétrica.

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de dores causadas por processos cirúrgicos. Indicado para anestesia por infiltração, quando se deseja longa duração, por exemplo para analgesia pós-operatória.

As vias de administração e as concentrações de cloridrato de bupivacaína indicadas são:

Infiltração local.....0,25%

Bloqueio do nervo periférico.....0,25% e 0,50%

 Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500 **Unidade II** – Av. Paolletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500 **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250 **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Bloqueio retrobulbar.....	0,75%
Bloqueio simpático.....	0,25%
Peridural lombar.....	0,25%, 0,50% e 0,75%
(exceto para anestesia obstétrica)	
Caudal.....	0,25% e 0,50%
Dose Teste peridural.....	ver Precauções (ver Posologia para informações adicionais).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo comparativo entre bupivacaína 0,5% com epinefrina e ropivacaína 0,5% para bloqueio do plexo lombar pela via posterior para analgesia pós-operatória em artroplastia total do quadril, a bupivacaína 0,5% e a ropivacaína 0,5% produziram alívio eficaz e prolongado da dor pós-operatória após artroplastia total do quadril, sem diferença clínica.

Quarenta e duas pacientes em trabalho de parto foram submetidas a um estudo de eficácia de anestesia epidural com bupivacaína 0,25% com epinefrina 1:200.000 em regime contínuo. Observou-se analgesia eficaz no trabalho de parto, com início do efeito rápido, extensão reduzida do bloqueio sensitivo, menor número de doses de anestésicos locais e menor índice de efeitos adversos.

Crosby E *et al.*, realizaram um estudo em grupo paralelo, randomizado e duplo cego em mulheres gestantes saudáveis submetidas a cesárea eletiva, onde comprovou a eficácia da ropivacaína 0,5% e cloridrato de bupivacaína 0,5% para promover anestesia.

Neste estudo foi realizado bloqueio epidural com 20-30mL de ropivacaína (grupo R) ou bupivacaína (grupo B) e a cirurgia somente era iniciada quando o bloqueio atingia o nível de T6. A frequência cardíaca e a pressão arterial materna, assim como a frequência cardíaca fetal foram verificadas a cada 5 minutos até o término do procedimento. Nos mesmos intervalos foram determinadas as características do bloqueio motor e sensitivo. Após o nascimento foram verificados o APGAR e a Capacidade Neurológica e Adaptativa do recém-nascido.

61 gestantes, de um total de 65 pacientes que participaram do estudo, foram analisadas (30 do grupo R e 31 do grupo B) obtendo-se os seguintes dados:

Não foi estatisticamente diferente entre os grupos: tempo entre a última injeção epidural e início da cirurgia, duração média da cirurgia, qualidade da analgesia e hipotensão materna.

Nas pacientes que desenvolveram bloqueio motor grau 4 de Bromage o tempo de bloqueio foi maior no grupo B assim como a incidência de náuseas (diferença significativa).

APGAR dos neonatos nos primeiros 5 minutos foi 7 em todos.

Após análise dos dados os autores concluem que a ropivacaína 0,5% e a bupivacaína 0,5% promovem anestesia epidural eficaz para cesáreas, apesar de algumas gestantes requererem suplementação analgésica com opioides via endovenosa (Crosby E *et al.* Can J Anaesth 1998; 45(11): 1066-71).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de bupivacaína, quimicamente designado como cloridrato de 1-butil-N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinocarboxamida monoidratado, é um pó branco cristalino, muito solúvel em etanol 95%, solúvel em água e levemente solúvel em clorofórmio ou acetona.

A epinefrina é um agente simpatomimético adrenérgico, designado quimicamente como 4-[1-hidroxi-2-(metilamina)etil]1,2-benzenodiol, um pó branco microcristalino.

NEOCAÍNA® 0,25% - 0,50% - 0,75% com ou sem vasoconstritor é uma solução estéril, apirogênica. O pH da solução com vasoconstritor é ajustado para 3,3 a 5,5 e o da solução sem vasoconstritor para 4,0 a 6,5.

O cloridrato de bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. É aproximadamente quatro vezes mais potente que a lidocaína. Em concentrações de 5 mg/ mL ou 7,5 mg/ mL tem uma longa duração de ação, de 2 – 5 horas após uma única injeção epidural, e até 12 horas, após bloqueios nervosos periféricos. O início do bloqueio é mais lento do que com a lidocaína, especialmente quando na anestesia de nervos grandes. Quando usada em baixas concentrações (2,5 mg/mL ou menos) há um menor efeito nas fibras de nervos motores, e a duração da ação é menor. Entretanto, baixas concentrações podem ser usadas com vantagem para o alívio prolongado da dor, por exemplo, no parto ou no pós-operatório. A adição de um vasoconstritor como a epinefrina pode diminuir a velocidade de absorção.

Propriedades Farmacodinâmicas

Os anestésicos locais bloqueiam a geração e condução dos impulsos nervosos, presumivelmente através do aumento do limiar de excitação elétrica do nervo, por diminuição da propagação dos impulsos no nervo e por redução da velocidade do aumento do potencial de ação. A bupivacaína causa um bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras

nervosas, através da inibição do movimento de íons sódio para dentro das membranas nervosas. Presume-se que anestésicos locais do tipo amida atuem dentro dos canais de sódio das membranas nervosas.

Em geral, a progressão da anestesia está relacionada ao diâmetro, mielinização e velocidade de condução das fibras nervosas afetadas. Clinicamente, a sequência na perda da função nervosa é como segue: (1) dor, (2) temperatura, (3) tato, (4) propriocepção e (5) tônus muscular esquelético.

Anestésicos locais podem ter efeitos similares em membranas excitáveis no cérebro e no miocárdio. Nas concentrações sanguíneas alcançadas através de doses terapêuticas normais, as alterações na condução cardíaca, excitabilidade, capacidade de refração, contratilidade e resistência vascular periférica são mínimas. Porém, se quantidades excessivas do fármaco alcançarem rapidamente a circulação sistêmica, aparecerão sinais e sintomas de toxicidade, originados principalmente do sistema nervoso central e cardiovascular. A toxicidade no sistema nervoso central (ver item Superdosagem) geralmente precede os efeitos cardiovasculares, uma vez que ela ocorre em níveis plasmáticos mais baixos. Os efeitos diretos dos anestésicos locais no coração incluem condução lenta, inotropismo negativo e, consequentemente, parada cardíaca. Concentrações sanguíneas tóxicas deprimem a condução cardíaca e a excitabilidade, o que pode levar a um bloqueio atrioventricular, arritmia ventricular e parada cardíaca, resultando às vezes em fatalidades. Os efeitos cardiovasculares indiretos (hipotensão, bradicardia) podem ocorrer após administração epidural ou espinhal, dependendo da extensão do bloqueio simpático concomitante.

Ainda, a contratilidade do miocárdio é diminuída e ocorre vasodilatação periférica, levando a uma diminuição do débito cardíaco e da pressão sanguínea arterial. Estudos clínicos recentes e pesquisas em animais sugerem que estas alterações cardiovasculares acontecem com maior frequência após a injeção intravascular direta accidental de bupivacaína. Após a absorção sistêmica, os anestésicos locais podem produzir estimulação do sistema nervoso central, depressão ou ambas.

A estimulação central aparente pode manifestar-se como agitação, tremores, calafrios, podendo evoluir para convulsão, seguida de depressão e coma, progredindo finalmente para parada respiratória. Contudo, os anestésicos locais têm seu primeiro efeito depressivo na medula e em centros superiores. O estágio depressivo poderá ocorrer sem um estágio de excitação anterior.

Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pK_a de 8,1 e é mais lipossolúvel que a lidocaína. A solubilidade do cloridrato de bupivacaína é limitada em $pH > 6,5$. Isto deve ser levado em consideração quando soluções alcalinas, como carbonato são adicionadas, pois pode ocorrer precipitação.

O grau de absorção sistêmica dos anestésicos locais depende da dose total e da concentração da droga administrada, da via de administração, da vascularização do local da aplicação e da presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica. Uma concentração de epinefrina diluída (1:200.000 ou 5 $\mu\text{g/mL}$) geralmente reduz o índice de absorção e o pico da concentração plasmática da bupivacaína, permitindo o uso de doses totais moderadamente maiores e, algumas vezes, prolongando a duração da ação.

O bloqueio intercostal proporciona o maior pico de concentração plasmática, devido à rápida absorção (concentração plasmática máxima na ordem de 1-4 mg/L após uma dose de 400 mg), enquanto injeções abdominais subcutâneas resultam na menor concentração plasmática. Bloqueios de plexo maiores e bloqueios epidurais são intermediários.

O início da ação com bupivacaína é rápido e a anestesia é de longa duração. A duração da anestesia é significativamente maior com bupivacaína do que com qualquer outro anestésico local comumente usado. Tem sido observado também um período de analgesia que persiste mesmo depois da recuperação da sensibilidade, reduzindo assim a necessidade de administração de outros analgésicos potentes.

Em crianças, absorção rápida e altas concentrações plasmáticas (na ordem de 1-1,5 mg/L após uma dose de 3 mg/Kg) são observadas com bloqueio caudal. A absorção pode ser retratada pela adição de epinefrina. O cloridrato de bupivacaína mostra absorção completa e bifásica do espaço epidural com meia-vida na ordem de 7 min e 6 horas, respectivamente.

A absorção lenta é fator limitante na eliminação do cloridrato de bupivacaína, o que explica porque a meia-vida de eliminação aparente após administração epidural é maior do que após administração intravenosa. O cloridrato de bupivacaína tem *clearance* plasmático total de 0,58 L/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 73L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 horas e uma taxa de extração hepática intermediária de 0,40. No plasma, o cloridrato de bupivacaína liga-se principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida com taxa de ligação plasmática de 96%. A meia-vida de eliminação terminal é prolongada no recém-nascido em até 8 horas. Em crianças acima de 3 meses, a meia-vida de eliminação é similar a dos adultos. Um aumento na concentração de alfa-1-glicoproteína ácida, que ocorre no pós-operatório de cirurgias maiores, pode causar um aumento na concentração plasmática total de cloridrato de bupivacaína. O nível de fármaco livre permanecerá o mesmo. Isto explica porque as concentrações plasmáticas totais acima do nível limiar tóxico aparente de 2,6 – 3,0 mg/L são bem toleradas.

Os anestésicos locais são ligados às proteínas plasmáticas em graus variados. Geralmente, quanto menor a concentração plasmática da droga, maior a porcentagem de ligação da droga às proteínas plasmáticas.

O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta, e o equilíbrio em relação ao fármaco livre será alcançado. A velocidade e o grau de difusão são regidos pelo: (1) grau de ligação protéica no plasma, (2) grau de ionização (3) grau de solubilidade lipídica.

A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. A relação materno/fetal dos anestésicos locais parece estar inversamente relacionada ao grau de ligação à proteína plasmática, porque somente a droga livre, não ligada, fica disponível para a transferência para o feto. A bupivacaína tem uma alta capacidade de ligação protéica (95%). Tem uma relação materno/fetal baixa (0,2 a 0,4). Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto. O cloridrato de bupivacaína está presente no leite materno em concentrações menores que as concentrações no plasma materno.

A extensão da troca placentária é também determinada pelo grau de ionização e solubilidade lipídica da droga. As drogas não ionizadas e lipossolúveis passam rapidamente da circulação materna para o sangue fetal.

Os anestésicos locais, dependendo da via de administração, são distribuídos a todos os tecidos do corpo, encontrando-se altas concentrações em órgãos de grande perfusão como o fígado, pulmões, coração e cérebro.

Estudos farmacocinéticos do perfil plasmático da bupivacaína, após injeção intravenosa direta, sugerem um modelo aberto de três compartimentos. O primeiro compartimento é representado pela rápida distribuição intravascular da droga. O segundo representa o equilíbrio da droga através dos órgãos de alta perfusão tais como o cérebro, miocárdio, pulmões, rins e fígado. O terceiro compartimento representa o equilíbrio da droga com os tecidos de baixa perfusão, tais como músculo e gordura. A eliminação da droga, a partir da sua distribuição nos tecidos, depende da capacidade dos sítios de ligação na circulação e do transporte ao fígado, onde será metabolizada.

Após injeção de cloridrato de bupivacaína para bloqueio caudal, peridural ou do nervo periférico no homem, os níveis máximos de bupivacaína no sangue são alcançados em 30 a 45 minutos, seguidos por um declínio até níveis insignificantes nas seguintes 3 a 6 horas.

Diversos parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser significativamente alterados na presença de doenças hepáticas ou renais, adição de epinefrina, fatores que afetem o pH urinário, fluxo sanguíneo renal, via de administração da droga e idade do paciente. A meia-vida da bupivacaína em adultos é de $3,5 \pm 0,5$ horas e nos recém-nascidos de 8,1 horas.

Os anestésicos locais do tipo amida como a bupivacaína são metabolizados primariamente no fígado via conjugação com ácido glicurônico. Pacientes com doenças hepáticas, especialmente aqueles com doenças graves, podem ser mais suscetíveis à potencial toxicidade dos anestésicos locais do tipo amida. A 2,6-pipecoloxilidina é o principal metabólito da bupivacaína.

O rim é o órgão excretor mais importante para a maior parte dos anestésicos locais e seus metabólitos. A excreção urinária é afetada pela perfusão renal e fatores que afetam o pH urinário.

Cerca de 6% do cloridrato de bupivacaína é excretado na urina como droga inalterada em 24 horas, e aproximadamente 5% como o metabólito N-dealquilado, pipecolilxilidina (PPX). Após administração epidural, a recuperação urinária de cloridrato de bupivacaína inalterada é de cerca de 0,2%, a de PPX é cerca de 1%, e a de 4-hidroxi-bupivacaína é cerca de 0,1% da dose administrada.

A bupivacaína, quando administrada em doses e concentrações recomendadas, geralmente não provoca irritação e/ou lesão dos tecidos e não causa metahemoglobinemia.

Dados de segurança pré-clínica

Baseado em estudos convencionais com a segurança farmacológica de cloridrato de bupivacaína, doses de toxicidade únicas e repetidas, toxicidade reprodutiva, potencial mutagênico e toxicidade local, nenhum risco foi identificado para humanos diferente do que pode ser esperado baseando-se na ação farmacodinâmica de altas doses de cloridrato de bupivacaína (por exemplo: sinais do SNC e cardiotoxicidade).

4. CONTRAINDICAÇÕES

As soluções de cloridrato de bupivacaína são contraindicadas em pacientes com conhecida hipersensibilidade a anestésicos locais do tipo amida ou a outros componentes da fórmula, por exemplo, metabissulfito de sódio, nas soluções contendo epinefrina.

As soluções de cloridrato de bupivacaína são contraindicadas em associação com anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier) uma vez que a passagem accidental de cloridrato de bupivacaína para a circulação pode causar reações de toxicidade sistêmica aguda.

O cloridrato de bupivacaína 7,5 mg/mL é contraindicada em pacientes obstétricas.

Houve relatos de parada cardíaca com dificuldade de ressuscitação ou morte após o uso de cloridrato de bupivacaína para anestesia epidural em pacientes obstétricas. Na maioria dos casos isto foi relacionado com cloridrato de bupivacaína 7,5

mg/mL. Os anestésicos locais são contraindicados em anestesia peridural em pacientes com hipotensão acentuada, tais como nos choques cardiogênico e hipovolêmico.

Bloqueios obstétricos paracervicais, os quais podem causar bradicardia fetal e morte.

Risco na gravidez: Grau C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

O uso de bupivacaína na concentração de 0,75% não é recomendado para anestesia obstétrica.

A bupivacaína não é recomendada para anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OS ANESTÉSICOS LOCAIS SOMENTE DEVERÃO SER ADMINISTRADOS POR PROFISSIONAIS EXPERIENTES NO DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA TOXICIDADE DOSE-DEPENDENTE EMPREGADA, E DE OUTRAS EMERGÊNCIAS AGUDAS QUE POSSAM SURGIR DO TIPO DE BLOQUEIO UTILIZADO, SOMENTE DEPOIS DE SE ASSEGURAR A DISPONIBILIDADE IMEDIATA DE OXIGÊNIO, DROGAS VASOPRESSORAS, EQUIPAMENTOS DE REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR E DE PESSOAL TREINADO NECESSÁRIO PARA TRATAMENTO E CONTROLE DAS REAÇÕES TÓXICAS E EMERGÊNCIAS RELACIONADAS (VER TAMBÉM REAÇÕES ADVERSAS E SUPERDOSAGEM).

A FALTA OU A DEMORA NO ATENDIMENTO DA TOXICIDADE DOSE-RELACIONADA DA DROGA E DA HIPOVENTILAÇÃO, SEJA QUAL FOR O MOTIVO E/OU ALTERAÇÕES NA SENSIBILIDADE, PODERÁ LEVAR AO DESENVOLVIMENTO DE ACIDOSE, PARADA CARDÍACA E POSSÍVEL ÓBITO.

Têm sido relatados casos de parada cardíaca ou morte durante o uso de cloridrato de bupivacaína para anestesia epidural ou bloqueio de nervo periférico. Em algumas situações, a ressuscitação tem sido difícil ou impossível, apesar de, aparentemente, a preparação e a administração terem sido adequadas. Os procedimentos anestésicos regionais ou locais, exceto aqueles mais comuns, devem ser sempre realizados em áreas bem equipadas e com pessoal treinado, onde devem estar facilmente disponíveis os equipamentos e medicamentos para o monitoramento e ressuscitação de emergência. Quando estiver realizando bloqueios maiores, uma cânula intravenosa deve ser inserida antes da injeção do anestésico local. Os médicos devem ter recebido treinamento adequado e apropriado do procedimento a ser realizado e devem estar familiarizados com o diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos, toxicidade sistêmica ou outras complicações (ver item Superdosagem). Alguns procedimentos anestésicos locais podem estar associados com reações adversas graves, independente do anestésico local utilizado, como por exemplo: bloqueio nervoso central pode causar depressão cardiovascular, especialmente na presença de hipovolemia. Anestesia epidural deve ser utilizada com cautela em pacientes com função cardiovascular prejudicada.

Bloqueio nervoso periférico maior pode implicar em um volume maior de anestésico local nas áreas de alta vascularização, frequentemente perto de grandes vasos onde há um risco aumentado de injeção intravascular e/ou absorção sistêmica, o qual pode conduzir a altas concentrações plasmáticas.

Injeções retrobulbares podem, muito ocasionalmente, atingir o espaço subaracnóide cranial, causando cegueira temporária, colapso cardiovascular, apneia, convulsões, etc. Estes devem ser diagnosticados e tratados rapidamente.

Injeções retro e peri-bulbares de anestésicos locais apresentam um pequeno risco de disfunção persistente do músculo ocular. As causas primárias incluem trauma e/ou efeitos tóxicos locais nos músculos e/ou nervos. A gravidade destas reações teciduais é relacionada com o grau do trauma, a concentração do anestésico local e a duração da exposição do tecido ao anestésico local. Por esta razão, assim como todos os anestésicos locais, devem ser usados a menor concentração efetiva e dose do anestésico local.

Vasoconstritores e outros aditivos podem agravar as reações teciduais e devem ser usados somente quando indicados.

Quando apropriado, os pacientes devem ser informados anteriormente da possibilidade de perda temporária da sensação e atividade motora na metade inferior do corpo após administração de anestesia peridural ou caudal.

As soluções injetáveis de NEOCAÍNA® 0,25% - 0,50% - 0,75% com ou sem vasoconstritor contém o anestésico local cloridrato de bupivacaína, associado ou não à epinefrina.

Deve-se evitar o uso de solução de anestésico local com epinefrina em anestesias nas áreas do corpo supridas por artérias finas ou com comprometimento do suprimento sanguíneo, como dedos, nariz, ouvido externo, pênis, etc.

A segurança e a eficácia dos anestésicos locais dependem da dose adequada, técnica correta, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. Equipamento de reanimação cardiopulmonar, oxigênio e medicamentos de reanimação devem estar disponíveis para uso imediato (Ver Cuidados, Reações Adversas e Superdosagem). Durante bloqueios nervosos regionais maiores, é importante que o paciente esteja recebendo líquidos por via intravenosa, através de

cateter, para assegurar esta via de acesso. Deverá ser usada a dosagem mínima de anestésico que resulte em anestesia efetiva, para evitar altos níveis plasmáticos e graves reações adversas.

A rápida injeção de grande volume de solução anestésica local deve ser evitada e doses fracionadas devem ser administradas quando houver necessidade.

A CONCENTRAÇÃO DE 0,75% DE CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA NÃO É RECOMENDADA PARA A ANESTESIA OBSTÉTRICA. EXISTEM RELATOS DE CASOS DE PARADA CARDÍACA, COM DIFÍCULDADE DE REANIMAÇÃO OU ÓBITO, DURANTE O USO DE BUPIVACAÍNA PARA ANESTESIA PERIDURAL EM PACIENTES OBSTÉTRICAS. NA MAIORIA DOS CASOS A OCORRÊNCIA FOI APÓS O USO DA CONCENTRAÇÃO DE 0,75%. A REANIMAÇÃO FOI DIFÍCIL OU IMPOSSÍVEL APESAR DA PREPARAÇÃO E MONITORAMENTO APROPRIADO. A PARADA CARDÍACA APÓS CONVULSÕES, RESULTANTE DA TOXICIDADE SISTÊMICA, PRESUMIVELMENTE APÓS INJEÇÃO INTRAVASCULAR ACIDENTAL. A CONCENTRAÇÃO DE 0,75% DEVE SER RESERVADA PARA PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ONDE SÃO NECESSÁRIOS ALTO GRAU DE RELAXAMENTO MUSCULAR E EFEITO PROLONGADO.

A NEOCAÍNA® com vasoconstritor contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar um tipo de reação alérgica, incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos, com risco de vida ou mais moderados, em pacientes suscetíveis.

A total prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. Frequentemente, a sensibilidade ao sulfito parece ser maior em pessoas asmáticas do que as não asmáticas.

As soluções de anestésicos locais contendo conservantes anti-microbianos (como por exemplo metilparabeno) não devem ser usadas para anestesia espinhal porque a segurança dessas substâncias não foi estabelecida em relação à injeção intratecal intencional ou acidental.

É essencial que a aspiração de sangue ou fluido cefalorraquidiano seja realizada antes de se injetar qualquer anestésico local, tanto a dose inicial como as doses suplementares, para evitar a injeção intravascular ou subaracnoidea. Entretanto, a aspiração negativa não garante que a injeção intravascular ou subaracnoidea sejam evitadas.

As soluções de bupivacaína que contenham vasoconstritores tais como a epinefrina, não deverão ser usadas simultaneamente com drogas ocitóicas do tipo ergot, porque pode ocorrer uma hipertensão grave persistente.

Igualmente, soluções de bupivacaína que contenham vasoconstritores, tais como a epinefrina, deverão ser usadas com extrema cautela em pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou antidepressivos dos tipos triptilina e imipramina, porque poderá resultar em hipertensão grave e prolongada.

A mistura de bupivacaína com outros anestésicos locais ou a precedência ou a concomitância na administração com outros anestésicos não é recomendada pois ainda não existem dados suficientes no uso clínico sobre esse tipo de mistura.

Têm sido relatados parada cardíaca e óbito durante o uso de bupivacaína para anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier). Não se recomenda o uso de bupivacaína por esta técnica.

Pacientes com bloqueio cardíaco completo ou parcial, devido ao fato que anestésicos locais podem deprimir a condução miocárdica.

Anestesia peridural

Durante a administração peridural de cloridrato de bupivacaína, as soluções concentradas de 0,5% a 0,75% devem ser administradas em doses fracionadas de 3 a 5 mL com tempo suficiente entre as doses para detectar manifestações tóxicas de injeção intravascular accidental ou intratecal. A aspiração com seringa deve ser realizada antes e durante cada injeção suplementar na técnica contínua (intermitente) por infusão.

A injeção intravascular é possível ainda que a aspiração para sangue seja negativa.

Durante a administração da anestesia peridural recomenda-se que a dose teste seja administrada inicialmente e os efeitos sejam monitorados antes da administração da dose total.

Quando for usada a infusão contínua, a dose teste deve ser administrada antes da dose inicial e as de reforço, porque o cateter no espaço peridural pode migrar para dentro de um vaso sanguíneo ou para a dura-máter.

Quando condições clínicas permitirem, a dose teste deve conter epinefrina (10µg a 15µg têm sido sugeridos) servindo como sinal de injeção intravascular accidental. Se injetada em um vaso sanguíneo, esta quantidade de epinefrina provavelmente produz a "reação epinefrina" transitória, dentro de 45 segundos, consistindo em aumento do ritmo cardíaco e/ou aumento da pressão sanguínea sistólica, palidez ao redor da boca, palpitações e agitação em paciente não sedado. O paciente sedado pode exibir somente um aumento da pulsação de 20 ou mais batimentos por minuto por 15 ou mais segundos.

Portanto, após a dose teste, o ritmo cardíaco deve ser monitorado para que se detecte o aumento dos batimentos cardíacos. Pacientes tratados com beta-bloqueadores podem não manifestar alterações no ritmo cardíaco, mas monitorando a pressão sanguínea pode-se detectar uma transitória elevação da pressão sanguínea sistólica. A dose teste deve conter também de 10 a

15 mg de bupivacaína ou quantidade equivalente ao anestésico local tipo amida para que se detecte a administração intratecal acidental. Isto será evidenciado em alguns minutos por sinais de bloqueio espinhal, como diminuição da sensação das nádegas, paralisia das pernas ou, no paciente sedado, ausência de reflexo de contração no joelho. Uma injeção intravascular ou subaracnoidea é ainda possível mesmo que os resultados da dose teste sejam negativos. A dose teste pode produzir uma reação tóxica sistêmica, espinhal alta ou efeitos cardiovasculares induzidos pela epinefrina.

A injeção de repetidas doses de anestésico local pode causar aumentos significativos no nível plasmático com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo da droga ou de seus metabólitos ou à sua lenta degradação metabólica. A tolerância aos elevados níveis sanguíneos varia com o estado do paciente. Em pacientes idosos e debilitados, pacientes com doenças agudas e crianças, as doses devem ser reduzidas proporcionalmente em relação à idade e ao estado físico. Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com hipotensão ou bloqueio cardíaco.

Cuidadoso e constante monitoramento dos sistemas cardiovascular e respiratório (ventilação adequada), sinais vitais e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. Nestes casos deve-se levar em consideração que: inquietação, ansiedade, fala incoerente, crises de ausência, entorpecimento e formigamento da boca e lábios, gosto metálico, zumbidos, vertigens, visão nebulosa, tremores, contrações, depressão ou sonolência, podem ser sinais prematuros de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.

Os pacientes com doença vascular hipertensiva podem mostrar exagerada resposta vasoconstritora, resultando em isquemia ou necrose.

Pelo fato de os anestésicos locais tipo amida, tais como a bupivacaína, serem metabolizados no fígado, essas drogas, especialmente em doses repetidas, devem ser usadas com precaução em pacientes com doenças hepáticas. Pacientes com doenças hepáticas graves, pela sua incapacidade para metabolizar normalmente os anestésicos locais, sofrem grande risco de desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com função cardiovascular alterada, pois são menos capazes de compensar as mudanças funcionais associadas com o prolongamento da condução atrioventricular produzida por estas drogas.

Séries arritmias cardíacas podem ocorrer relacionadas com a dose se as soluções contiverem vasoconstritores como a epinefrina e forem empregadas em pacientes durante ou após a administração de potentes agentes inalatórios. Quando for decidido o uso ou não destes produtos simultaneamente no mesmo paciente, deve ser levada em consideração a ação combinada de ambos agentes no miocárdio, o volume e a concentração do vasoconstritor usado e o tempo decorrido desde a injeção.

Muitas drogas usadas durante a condução da anestesia são consideradas como agentes potencialmente causadores da hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear este tipo de reação, e porque a necessidade de anestésico geral suplementar não pode ser prevista com antecedência, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento. Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão sanguínea e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes desencadeadores suspeitos e do início imediato do tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

Uso em áreas da cabeça e pescoço

Pequenas doses injetadas de anestésico local em regiões da cabeça e pescoço, incluindo bloqueio retrobulbar, dental e gânglio estrelado, podem produzir reações adversas similares às da toxicidade sistêmica observadas com injeções intravasculares acidentais de grandes doses. Confusão, convulsão, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular têm sido relatadas. Estas reações podem ser devido à injeção intra-arterial do anestésico local com fluxo retrógrado para a circulação cerebral. Podem também ser devido à punção da bainha externa do nervo óptico, durante o bloqueio retrobulbar, com difusão do anestésico local pelo espaço subdural até o mesencéfalo. Os pacientes que recebem estes bloqueios devem ter sua circulação e respiração monitoradas e serem constantemente observados. Equipamento de reanimação cardiopulmonar e pessoal treinado para o tratamento das reações adversas devem estar imediatamente disponíveis. As doses recomendadas não devem ser excedidas (Ver Posologia).

Uso em cirurgia oftalmica

Médicos que realizam bloqueio retrobulbar devem estar cientes de que existem casos relatados de parada respiratória após injeção do anestésico local.

Antes do bloqueio retrobulbar, assim como com todos os outros procedimentos regionais, deve-se assegurar a imediata disponibilidade de equipamentos, drogas e pessoal treinado para monitorar possíveis paradas ou depressões respiratórias, convulsões e estimulação ou depressão cardíaca (Ver Cuidados e Uso em Áreas da Cabeça e PESCOÇO). Como em outros

procedimentos anestésicos, os pacientes devem ser constantemente monitorados após o bloqueio oftálmico, para a verificação de existência de sinais de reações adversas, que podem ocorrer após doses totais relativamente baixas.

A concentração de 0,75% de cloridrato de bupivacaína é indicada para bloqueio retrobulbar. Porém, esta concentração não é indicada para nenhum outro bloqueio periférico nervoso, incluindo o nervo facial, e não é indicada para infiltração local, incluindo a conjuntiva (Ver Indicações e Precauções). A mistura de cloridrato de bupivacaína com outro anestésico local não é recomendada devido à insuficiência de dados para o uso clínico destas misturas.

Quando o cloridrato de bupivacaína 0,75% for usado em bloqueio retrobulbar, a anestesia completa da córnea precede o início da acinesia muscular ocular externa, clinicamente aceitável. Dessa forma, a presença de acinesia antes da anestesia determina a disponibilidade do paciente para a cirurgia.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e diminuição da fertilidade

Um estudo mostrou diminuição de sobrevivência de filhotes de ratos e um efeito teratogênico em coelhos foi quando cloridrato de bupivacaína foi administrado a essas espécies, em doses comparáveis a 9 e 5 vezes respectivamente da máxima dose diária humana recomendada (400 mg). No entanto, não foram realizados estudos longos em animais para a avaliação do potencial carcinogênico, mutagênico e diminuição da fertilidade. Não existem dados baseados em seres humanos que determinem que o cloridrato de bupivacaína seja carcinogênico, mutagênico ou que diminua a fertilidade.

Uso na Gravidez: Categoria C.

É razoável presumir que tem sido administrado cloridrato de bupivacaína a um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Até o momento nenhum distúrbio específico do processo reprodutivo foi relatado, por exemplo, nenhum aumento de incidência de má-formação.

Efeitos adversos fetais devido aos anestésicos locais, como bradicardia fetal, parecem estar mais aparente em anestesia de bloqueio paracervical. Tais efeitos podem ser devido às altas concentrações de anestésicos que alcançam o feto.

Não existem estudos bem conduzidos e adequados em mulheres grávidas sobre o efeito da bupivacaína no feto em formação. Como para qualquer outra droga, o cloridrato de bupivacaína somente deve ser usado durante a gravidez ou lactação se, a critério médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos. Isto não exclui o uso de cloridrato de bupivacaína a termo em anestesia obstétrica ou analgesia (Ver Trabalho de Parto e Parto).

Assim como outros anestésicos locais, o cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, mas em pequenas quantidades, geralmente, não há risco de afetar o neonato.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Trabalho de parto e parto:

Ver cuidados em relação ao uso de bupivacaína 0,75% em obstetrícia.

A bupivacaína é contraindicada para bloqueio anestésico para-cervical em paciente obstétrico.

Bloqueio paracervical pode, às vezes, causar bradicardia fetal. É necessário realizar um cuidadoso monitoramento da frequência cardíaca fetal. Para reduzir o risco de efeitos adversos potencialmente perigosos, alguns pacientes requerem atenção especial.

Os anestésicos locais atravessam rapidamente a placenta e quando usados para bloqueio anestésico peridural, caudal ou pudendo, podem causar diferentes graus de toxicidade materna, fetal e ao recém-nascido (Ver Farmacologia Clínica e Farmacocinética). A incidência e o grau de toxicidade dependem do procedimento realizado, do tipo e quantidade da droga usada e da técnica de administração da droga. As reações adversas na gestante, feto e recém-nascido, envolvem alterações no sistema nervoso central, no tônus vascular periférico e na função cardíaca. A hipotensão materna é uma consequência da anestesia regional. Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos.

A elevação dos membros inferiores e o decúbito lateral esquerdo da paciente ajudam a prevenir a queda na pressão sanguínea.

O ritmo cardíaco fetal também deve ser monitorado constantemente e o monitoramento eletrônico fetal é aconselhável.

A anestesia peridural, espinhal, paracervical ou pudendo pode alterar as contrações durante o trabalho de parto por mudanças na contratilidade uterina ou na força de expulsão.

Tem sido relatado que a anestesia peridural prolonga o segundo estágio do trabalho de parto removendo o reflexo de expulsão, ou por interferir com a função motora. O uso de anestésicos em obstetrícia pode aumentar a necessidade do uso de fórceps.

O uso de anestésicos locais durante o trabalho de parto e o parto, pode ser seguido de diminuição da força e do tônus muscular durante o primeiro e segundo dia de vida do recém-nascido. Isto não foi observado com o uso da bupivacaína. É muito importante evitar a compressão aorta-cava pelo útero gravídico durante a administração do bloqueio regional em gestantes. Para isto, a paciente deve ser mantida em decúbito lateral esquerdo, ou então deverá ser colocado um travesseiro ou um cobertor enrolado debaixo do quadril direito, e o útero desviado para esquerda.

Amamentação

Devido ao fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano, precauções devem ser tomadas quando anestésicos locais são administrados a mulheres que estejam amamentando.

Uso pediátrico

0,25% e 0,50% sem vasoconstritor e com vasoconstritor:

A utilização de bupivacaína em crianças abaixo de 12 anos não é recomendada pela possibilidade de produzir toxicidade sistêmica nesses pacientes, e em razão dos estudos de utilização da droga nessa faixa etária serem incompletos. A critério médico, quando utilizada para bloqueio caudal nesses pacientes, deve-se diminuir sua dosagem.

A experiência clínica em crianças é limitada.

Deverá ser utilizado nesta faixa etária somente a critério médico.

Pacientes idosos (e em estado de saúde precário)

A anestesia regional é frequentemente indicada nestes pacientes. Ao invés de submetê-los à anestesia geral, deve-se fazer tentativas para otimizar as condições dos pacientes antes de bloqueios maiores. A anestesia epidural pode levar a hipotensão e bradicardia. Este risco pode ser reduzido aumentando o volume circulatório com soluções cristaloidais ou injetando um vasopressor, como a efedrina 20-40 mg/L.m.. A hipotensão deve ser tratada prontamente com, por exemplo, 5-10mg de efedrina intravenosamente, podendo ser repetida, se necessário.

Administração do cloridrato de bupivacaína em pacientes geriátricos tem maior probabilidade de produzir toxicidade sistêmica. Por essa razão, deve-se diminuir a dosagem da droga nesses pacientes.

Os anestésicos locais do tipo amida são metabolizados pelo fígado. Assim, devem ser utilizados com cuidado, especialmente em doses repetidas, em pacientes com hepatopatias. Nesses pacientes a dose deve ser reduzida, assim como em pacientes debilitados e com doença cardíaca.

Soluções a 7,5 mg/mL não são recomendadas para anestesia obstétrica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Dependendo da dose do anestésico local, pode haver um efeito muito leve na função mental e pode prejudicar temporariamente a locomoção e coordenação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de bupivacaína deve ser usado com precauções em pacientes recebendo agentes estruturalmente relacionados com anestésicos locais, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

A administração de anestésicos locais contendo epinefrina ou norepinefrina a pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos, poderá produzir hipertensão grave prolongada. O uso simultâneo desses agentes deve ser evitado. Nas situações em que essa terapia simultânea seja necessária, o monitoramento cuidadoso do paciente será essencial.

A administração simultânea de drogas vasopressoras e drogas ocitólicas do tipo ergot poderá causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares.

As fenotiazinas e as butirofenonas podem reduzir ou reverter o efeito pressor da epinefrina.

Arritmias cardíacas graves podem ocorrer se preparações contendo um vasoconstritor, como a epinefrina, são empregadas durante ou após a administração de anestésicos inalatórios como clorofórmio, halotano, ciclopropano e tricloroetileno.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade do produto é de 18 meses para a solução com vasoconstritor e de 36 meses para sem vasoconstritor, a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

O produto com vasoconstritor não deve ser autoclavado por calor úmido e/ou seco, sob risco de destruição da epinefrina. Agentes desinfetantes contendo metais pesados, que causem liberação dos respectivos íons (mercúrio, zinco, cobre, etc.) não devem ser usados na desinfecção da pele ou membranas mucosas, pois têm sido relatadas incidências de inchaço e edema. A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por exemplo: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.

A solução não deve ser mantida em contato com metais, porque o anestésico local promove a ionização do metal, liberando íons na solução, os quais podem ocasionar irritação tissular no local da injeção.

Os produtos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor antes da administração. Não usar a injeção se sua coloração estiver rosada ou mais escura do que levemente amarela ou contendo precipitado. O produto não deverá ser usado se qualquer alteração for detectada.

No sentido de evitar acidentes, não se recomenda utilizar frascos vazios de soluções anestésicas para armazenar quaisquer outras soluções, ainda que temporariamente. É recomendável esvaziar e descartar frascos parcialmente utilizados.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, essencialmente livre de partículas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem de qualquer anestésico local varia com o procedimento anestésico, a área a ser anestesiada, a vascularização dos tecidos, o número de segmentos neuronais a serem bloqueados, a profundidade da anestesia e o grau de relaxamento muscular necessário, a duração desejada da anestesia, a tolerância individual e condições físicas do paciente.

Deverá ser usada a mínima dose de anestésico que resulte em efetiva anestesia. As dosagens de cloridrato de bupivacaína deverão ser reduzidas para pacientes jovens, idosos e debilitados e para pacientes com doenças cardíacas e/ou hepáticas.

Injeção rápida de grande volume de solução de anestésico local deve ser evitada, devendo ser usadas doses adicionais fracionadas.

Nas doses recomendadas, a bupivacaína produz completo bloqueio sensitivo, mas o efeito na função motora difere entre as 3 concentrações:

0,25%: Quando usado para bloqueio caudal, peridural ou do nervo periférico, produz bloqueio motor incompleto. Deve ser usado em cirurgias em que o relaxamento muscular não é importante, ou quando outro meio de produzir relaxamento muscular for usado simultaneamente. O início da ação pode ser mais lento do que com as concentrações de 0,5% e 0,75%.

0,50%: Promove bloqueio motor para bloqueio caudal, peridural ou nervoso, mas o relaxamento muscular pode ser inadequado para cirurgias em que o relaxamento muscular for essencial.

0,75%: Produz completo bloqueio motor. Mais útil para bloqueio peridural em operações abdominais que necessitam de completo relaxamento muscular e para anestesia retrobulbar. Não usar em anestesia obstétrica.

A duração da anestesia com bupivacaína é tal que, para a maioria das indicações, uma dose única é suficiente.

O limite máximo de dosagem deve ser individualizado em cada caso após avaliação da estatura e estado físico do paciente, bem como o habitual índice de absorção sistêmica do local da injeção. A maior parte das experiências é com doses únicas de bupivacaína até 225 mg com epinefrina 1:200.000 e 150 mg sem epinefrina 3 mg/Kg e 2 mg/Kg, respectivamente.

Estas doses podem ser repetidas uma vez, a cada 3 horas. Tem sido relatado o uso de doses totais diárias de 400 mg. Estas doses não devem ser excedidas num período de 24 horas. A duração do efeito do anestésico pode ser prolongada pela adição de epinefrina.

As doses da tabela têm geralmente provado ser satisfatórias e são recomendadas como um guia para uso no adulto médio. Estas doses devem ser reduzidas para jovens, idosos e pacientes debilitados.

A bupivacaína é contraindicada para bloqueio anestésico paracervical em paciente obstétrico e não é recomendado para anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier).

Uso em Anestesia Peridural: Durante a administração peridural de soluções de bupivacaína 0,5% e 0,75%, devem ser administradas doses fracionadas de 3 a 5 mL com tempo suficiente entre as doses para que manifestações tóxicas pela injeção intratecal ou intravascular acidental possam ser detectadas. Em pacientes obstétricas, somente as concentrações de 0,5% e de

0,25% devem ser usadas, sendo recomendadas doses adicionais de 3 a 5 mL de solução a 0,5%, não excedendo 50 a 100 mg em qualquer um dos intervalos de dose.

Doses repetidas devem ser precedidas pela dose teste contendo epinefrina, se não for contraindicado.

NA HIPÓTESE DE PERFURAÇÃO ACIDENTAL DA DURAMATER OU NA SUSPEITA DESTE FATO, NÃO ADMINISTRAR NOVAS DOSES, DIANTE DO RISCO DE LESÃO NEUROLÓGICA CONSEQUENTE AOS CONSERVANTES PRESENTES NAS SOLUÇÕES DE FRASCOS MULTIUSO.

Deve-se ter muito cuidado para prevenir reações tóxicas agudas, evitando-se injeções intravasculares. É recomendada a aspiração cuidadosa antes e durante a injeção. Quando uma dose grande for injetada, por exemplo, no bloqueio epidural, uma dose teste de 3-5 mL de cloridrato de bupivacaína contendo epinefrina é recomendada, injeção intravascular accidental pode ser reconhecida por um aumento temporário da frequência cardíaca. A dose principal deve ser injetada lentamente, a uma velocidade de 25-50 mg/min, ou em doses progressivamente maiores, mantendo contato verbal constante com o paciente. Se sintomas tóxicos aparecerem, a injeção deve ser interrompida imediatamente. Deve-se evitar doses desnecessariamente altas de anestésicos locais. Em geral, o bloqueio completo de todas as fibras nervosas em nervos grandes requer concentrações maiores do fármaco. Em nervos menores ou quando o bloqueio menos intenso é necessário, por exemplo no alívio da dor de parto, são indicadas as concentrações menores. O volume de anestésicos utilizados afetará a extensão da área anestesiada. Para um efeito mais prolongado pode-se utilizar catéter através do qual o anestésico local pode ser injetado ou por infusão. Esta técnica é comum em anestesia epidural e pode ser utilizada também em anestesia do plexo bronquial a analgesia interpleural.

A tabela apresentada a seguir é um guia para a dosagem para as técnicas mais comumente utilizadas. A experiência clínica e o conhecimento da condição física, idade e peso corpóreo dos pacientes são muito importantes no cálculo da dose necessária. Quando bloqueios prolongados são usados, tanto infusão contínua quanto administração repetida em bolus, o risco de se atingir concentração plasmática tóxica ou de induzir um dano neural local devem ser considerados. A dose máxima recomendada de cloridrato de bupivacaína em um período de 4 horas é de 2 mg/kg de peso até 150 mg em adultos. Deve-se considerar as seguintes doses recomendadas como guia para uso em adultos:

Dose Teste para Bloqueio Peridural Lombar ou Caudal: ver Precauções

Concentrações e doses recomendadas de cloridrato de bupivacaína:

tipo de bloqueio	concentração	cada dose		bloqueio motor ¹
		mL	mg	
		Até o máximo	Até o máximo	
Infiltração local	0,25% ⁴	5 - 60	100	***
	0,50% ⁴	5 - 30	150	***
Peridural	0,75% ^{2,4}	10 - 20	75 - 150	Completo
	0,50% ⁴	10 - 30	50 - 150	Moderado a completo
	0,25% ⁴	10 - 30	25 - 75	Parcial a moderado
Caudal*	0,50% ⁴	4 - 30	20 - 150	Moderado a completo
	0,25% ⁴	4 - 30	10 - 75	Moderado
Nervos periféricos	0,50% ⁴	5 - 30	50 - 150	Moderado a completo
	0,25% ⁴	5 - 30	50 - 150	Moderado a completo
Retrobulbar ³	0,75% ⁴	2 - 4	15 - 30	Completo
Simpático	0,25%	20 - 50	50 - 125	***
Dose teste	0,5% com epinefrina	2 - 3	10 - 15 (ver Precauções)	***

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Fonte: Vane LA et all. Manual de Fármacos para anestesia. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 2006.

¹ Com técnicas contínuas (intermitentes), doses repetidas aumentam o grau do bloqueio motor. A primeira dose repetida de 0,5% pode produzir completo bloqueio motor. Bloqueio do nervo intercostal com 0,25% pode também produzir completo bloqueio motor para cirurgia intra-abdominal.

² Usar para dose única, não por técnica peridural intermitente (cateter). Não usar para anestesia obstétrica.

³ Ver Precauções.

⁴ Soluções com ou sem epinefrina.

* Em crianças, adequar a dose e volume para o peso (0,4 – 1mL/Kg. Solução a 0,25%).

ATENÇÃO:

Para inserção da agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte maneira:

A- Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8mm de calibre.

B- Encher a seringa com o diluente apropriado.

C- Segurar a seringa verticalmente à borraha.

D- Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical.

E- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área demarcada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas à bupivacaína são as características daquelas associadas com outros anestésicos locais do tipo amida.

A principal causa das reações adversas desse grupo de drogas é o alto nível plasmático que pode ser devido à superdosagem, injeção intravascular accidental ou degradação metabólica lenta.

Complicações neurológicas

A incidência de reações adversas neurológicas associadas com o uso de anestésicos locais é muito baixa e elas podem ser em função da dose total administrada, da droga utilizada, da via de administração e do estado físico do paciente. Muitos desses efeitos podem estar ligados à técnica da anestesia local, com ou sem participação da droga. Trauma do nervo, neuropatia, oclusão da artéria espinhal anterior, aracnoidite, etc., têm sido associados com técnicas anestésicas regionais, independente do anestésico local utilizado.

As reações neurológicas que ocorrem com anestesia regional têm incluído: anestesia persistente, parestesia, fraqueza, paralisia dos membros inferiores e perda do controle esfincteriano. Dormência da língua, delírio, tonturas, visão turva e tremores seguidos por sonolência, convulsões, inconsciência e, possivelmente, parada respiratória.

Toxicidade aguda sistêmica

As reações adversas agudas mais comumente encontradas estão relacionadas ao sistema nervoso central e ao sistema cardiovascular. Estas reações são geralmente dose-relacionadas, podendo resultar de altos níveis plasmáticos causados por dosagem excessiva, rápida absorção do local da injeção, diminuição da tolerância, ou pela injeção intravascular accidental da solução anestésica local. A toxicidade sistêmica dose-relacionada, a injeção subaracnoidea não intencional durante a realização do bloqueio peridural caudal ou lombar ou bloqueio do nervo próximo à coluna vertebral (especialmente na cabeça e região do pescoço) pode resultar em hipoventilação ou apneia (raquianestesia total ou alta).

Pode ocorrer também hipotensão devido à perda do tônus simpático e paralisia respiratória ou hipoventilação devido à extensão cefálica do nível motor da anestesia. Isto pode levar a uma parada cardíaca secundária, se não tratada. Os fatores que influenciam na ligação da proteína plasmática, tais como acidose, doenças sistêmicas que alteram a produção de proteínas ou competição de outras drogas pelos sítios de ligação das proteínas, podem diminuir a tolerância individual.

A acidose acentuada ou hipoxia podem aumentar o risco e a gravidade das reações tóxicas.

Sistema nervoso central

As reações no SNC são caracterizadas pela excitação e/ou depressão. Podem ocorrer agitação, ansiedade, vertigens, zumbidos, visão nebulosa ou tremores, possivelmente progredindo para convulsões. Entretanto, a excitação pode ser transitória ou ausente e a depressão pode ser a primeira manifestação de reação adversa. A depressão pode levar rapidamente à sonolência, incorporada à inconsciência e parada respiratória. Outros efeitos no sistema nervoso central podem ser náusea, vômito, calafrios e constrição das pupilas.

A incidência das convulsões associada com o uso dos anestésicos locais varia com o procedimento usado e a dose total administrada. Nos relatórios dos estudos de anestesia peridural, a toxicidade levando às convulsões ocorreu em aproximadamente 0,1% das administrações de anestésico local.

Sistema cardiovascular

Altas doses ou injeção intravascular não intencional podem levar ao aumento dos níveis plasmáticos e consequente depressão do miocárdio, diminuição do débito cardíaco, bloqueio do coração, hipotensão, bradicardia, arritmias ventriculares incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e parada cardíaca (Ver Cuidados, Precauções e Superdosagem).

Reações alérgicas

Reações alérgicas (nos casos mais graves, choque anafilático) aos anestésicos locais do tipo amida são raras, podendo ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local ou aos outros componentes da fórmula, tal como o conservante antimicrobiano metilparabeno, ou sulfitos contidos nas soluções com epinefrina. Essas reações são caracterizadas por sinais tais como urticária, prurido, eritema, edemas angioneuróticos (incluindo edema laríngeo), taquicardia, corrimento nasal, náuseas, vômitos, vertigem, síncope, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafilactoide (incluindo hipotensão grave). Existem relatos sobre sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida. A utilidade do mapeamento para sensibilidade ainda não foi estabelecida.

Reações neurológicas

As incidências de reações adversas neurológicas associadas ao uso de anestésicos locais podem ser relacionadas à dose total administrada e dependem também da particularidade da droga usada, da via de administração e do estado físico do paciente. Muitos desses efeitos podem estar relacionados com a técnica utilizada com ou sem a contribuição da droga.

Pode ocorrer na prática do bloqueio peridural caudal ou lombar, ocasional introdução não intencional no espaço subaracnóideo, do cateter ou agulha. Subsequentes reações adversas podem depender parcialmente da quantidade da droga administrada intratecalmente e os efeitos fisiológicos e físicos da punção dural. A raquianestesia alta é caracterizada por paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia.

Efeitos neurológicos após anestesia peridural ou caudal podem incluir bloqueio espinhal em graus variáveis (incluindo bloqueio espinhal alto ou total); hipotensão secundária ao bloqueio espinhal; retenção urinária; incontinência fecal e urinária; perda de sensação perineal e função sexual, anestesia persistente, parestesia, fraqueza, paralisia das extremidades inferiores, perda do controle do esfíncter, podendo existir lenta, incompleta ou nenhuma recuperação; cefaleia; lombalgia; meningite séptica; meningismo; demora no trabalho de parto, com aumento na incidência de parto por fórceps; paralisia dos nervos cranianos, pela tração nos nervos devido à perda do líquido cefalorraquidiano.

Relação das incidências das reações adversas em ordem de frequência:

Muito Comum (> 1/10)	Transtorno vascular: hipotensão Transtorno gastrointestinal: náusea
Comum (> 1/100 < 1/10)	Transtornos do sistema nervoso: parestesia e tontura Transtorno cardíaco: bradicardia Transtorno vascular: hipertensão Transtorno gastrointestinal: vômito Transtornos urinário e renal: retenção urinária
Incomum (> 1/1.000 < 1/100)	Transtornos do sistema nervoso: sinais e sintomas de toxicidade do SNC (convulsões, parestesia circumoral, dormência da língua, hiperacusia, distúrbios visuais, perda da consciência, tremor, tontura (sensação de ausência), tinito e disartria)
Raro (<1/1.000)	Transtornos do sistema imunológico: reações alérgicas, choque/reação anafilático Transtornos do sistema nervoso: neuropatia, dano do nervo periférico e aracnoidite Transtorno nos olhos: diplopia Transtorno cardíaco: parada cardíaca e arritmia cardíaca Transtorno respiratório: depressão respiratória

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade sistêmica aguda

As emergências agudas causadas por anestésicos locais estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais, ou à injeção accidental subaracnoidea da solução anestésica. (ver Reações Adversas, Cuidados e Precauções).

Com injeção intravascular accidental, os efeitos tóxicos podem ser evidentes em 1 a 3 minutos, enquanto que com superdosagem, concentrações plasmáticas de pico podem não ser alcançadas em 20-30 minutos, dependendo do local da aplicação, com os sinais de toxicidade aparecendo mais tarde. Reações tóxicas envolvem, principalmente, o sistema nervoso central e cardiovascular.

Toxicidade no sistema nervoso central é uma resposta gradativa com sinais e sintomas de gravidade ascendente. Os primeiros sintomas são parestesia perioral, dormência da língua, tonturas, hiperacusia e zumbia. Distúrbios visuais e tremores musculares são mais graves e precedem o aparecimento de convulsões generalizadas. Estes sinais não devem ser confundidos com comportamento neurótico.

Convulsões do tipo grande mal podem aparecer em seguida e podem durar alguns segundos até vários minutos.

Hipóxia e hipercarbia ocorrem rapidamente após convulsões devido ao aumento da atividade muscular, junto com interferência na respiração normal e danos para as vias aéreas. Em casos graves pode ocorrer apneia. A acidose aumenta os efeitos tóxicos dos anestésicos locais. A recuperação é devido a redistribuição do anestésico local a partir do SNC e ao metabolismo. A recuperação pode ser rápida, a não ser que grandes quantidades do fármaco tenham sido injetadas. Os efeitos no sistema cardiovascular podem ser casos graves. Hipotensão, bradicardia, arritmia e até parada cardíaca podem ocorrer como resultados de concentração sistêmica alta. Reações tóxicas cardiovasculares são usualmente relacionadas com depressão do sistema de condução do coração e do miocárdio ocasionando diminuição do débito cardíaco, hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia e, algumas vezes, arritmia ventriculares, incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e parada cardíaca. Normalmente, esses efeitos serão precedidos ou acompanhados por uma toxicidade importante no SNC, por exemplo, convulsões, mas em raros casos parada cardíaca tem ocorrido sem efeitos prodrômicos no SNC. Em pacientes sob sedação profunda ou recebendo anestesia geral, os sintomas prodrômicos no SNC podem estar ausentes.

SE OCORRER PUNÇÃO ACIDENTAL DA DURAMATER OU NA SUSPEITA DESTE FATO, NÃO ADMINISTRAR NOVAS DOSES, DIANTE DO RISCO DE LESÃO NEUROLÓGICA CONSEGUENTE AOS CONSERVANTES PRESENTES NAS SOLUÇÕES DE FRASCOS MULTIUSO.

Tratamento da toxicidade aguda:

A primeira consideração é a prevenção, através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais, respiratório e cardiovascular, além do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local.

Se sinais de toxicidade sistêmica aguda aparecerem, a injeção do anestésico local deve ser interrompida imediatamente.

Deve-se iniciar o tratamento se aparecerem convulsões.

Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser imediatamente administrado oxigênio.

Todas as drogas e equipamentos devem estar imediatamente disponíveis. Os objetivos do tratamento são manter a oxigenação, interromper as convulsões e dar suporte a circulação. Oxigênio deve ser administrado e a ventilação deve ser assistida se necessário (máscara e botão).

O primeiro passo no controle das reações tóxicas sistêmicas, como também na hipoventilação ou na apneia decorrentes de bloqueio espinhal alto ou total, consiste no estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação efetiva, assistida ou controlada, com 100% de oxigênio, com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões caso ainda não tenham ocorrido. Se necessário, usar drogas para controlar as convulsões.

Se as convulsões não interromperem espontaneamente em 15-20 segundos, deve-se administrar um anticonvulsivante por via intravenosa.

Uma dose intravenosa em bolus de 5 a 10mg de diazepam ou de 50 a 100mg de tiopental irá permitir a ventilação e contrabalançar o estímulo do sistema nervoso central, porém essas drogas também deprimem o sistema nervoso central e as funções respiratória e cardíaca, podendo resultar em apneia.

Uma dose de 50 a 100 mg intravenosa em bolus de succinilcolina irá paralisar o paciente, sem deprimir o sistema nervoso central nem o sistema cardiovascular, e irá facilitar a ventilação.

Barbitúricos intravenosos, agentes anticonvulsivantes ou relaxantes musculares somente deverão ser administrados por quem esteja familiarizado com o seu uso. Suxametônio interrompe as convulsões musculares rapidamente, mas requer intubação traqueal e ventilação controlada, e deverá ser usado somente por médicos treinados para este procedimento.

Imediatamente após o estabelecimento dessas medidas para ventilação, a adequação da circulação deverá ser também avaliada. O tratamento de suporte para depressão circulatória poderá requerer a administração intravenosa de líquidos e, quando necessário, a administração de um vasopressor, de acordo com a situação clínica (como a efedrina ou a epinefrina para aumentar a força de contração do miocárdio).

A hipotensão, devido ao relaxamento simpático, pode ser controlada administrando-se líquido intravenoso (como cloreto de sódio a 0,9% ou Ringer Lactato) ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina que aumenta a força de contração do miocárdio) e, se indicado, administração de expansores do plasma ou sangue total. Se a depressão cardiovascular for evidente (hipotensão, bradicardia), efedrina 5-10mg por via intravenosa deve ser administrada e repetida, se necessário, após 2-3 min. Se ocorrer parada circulatória, deve-se instituir imediatamente ressuscitação cardiopulmonar.

A intubação endotraqueal empregando drogas e técnicas conhecidas do médico pode ser indicada após a administração inicial de oxigênio através de máscara, caso seja encontrada alguma dificuldade na manutenção de acesso às vias aéreas, ou caso o suporte ventilatório prolongado (assistido ou controlado) venha a ser indicado.

Dados clínicos recentes de pacientes que apresentaram convulsões provocadas pelo uso de anestésicos locais, demonstraram rápido desenvolvimento de hipóxia, hipercarbia e acidose com a bupivacaína, a partir de um minuto após o início das convulsões. Estas observações sugerem que o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono estão muito aumentadas durante as convulsões e enfatizam a importância de uma ventilação imediata e efetiva com oxigênio para evitar a parada cardíaca. Oxigenação adequada e suporte circulatório e de ventilação, assim como tratamento da acidose são de vital importância, uma vez que hipóxia e acidose aumentarão a toxicidade sistêmica de anestésicos locais. Epinefrina (0,1-0,2mg intravenosa ou intracardíaca) deve ser administrada assim que possível e sua administração pode ser repetida, se necessário.

Se não tratadas imediatamente, as convulsões, junto com a hipóxia simultânea, hipercarbia e a acidose, mais a depressão do miocárdio, poderão resultar em arritmia cardíaca, bradicardia, assistolia, fibrilação ventricular ou parada cardíaca. Podem ocorrer anormalidades respiratórias, incluindo apneia.

Hipoventilação e apneia, devidas a um bloqueio espinhal alto ou total, podem produzir os mesmos sinais e sintomas e podem também levar a uma parada cardíaca caso o suporte ventilatório não seja instituído. Se ocorrer parada cardíaca, para um resultado eficiente, pode ser necessário esforços prolongados de ressuscitação. As medidas de reanimação cardiopulmonar deverão ser instituídas e mantidas ou prolongadas se necessário. Têm sido notificadas recuperações inclusive após longos esforços para reanimação.

A posição supina é perigosa em mulheres grávidas a termo, por causa da compressão aorta-cava pelo útero gravídico. Portanto, durante o tratamento de toxicidade sistêmica, hipotensão materna, ou bradicardia fetal decorrente de bloqueio regional, a gestante deverá ser mantida em posição de decúbito lateral se possível, ou deverá ser efetuado o deslocamento manual do útero, para distanciá-lo dos grandes vasos.

A dosagem média convulsivante de bupivacaína determinada em macacos Rhesus foi de 4,4 mg/kg com uma concentração plasmática média de 4,5 mg/mL.

A DL₅₀ intravenosa e subcutânea em camundongos é de 6 mg/kg a 8mg/kg e de 38 mg/kg a 54 mg/kg, respectivamente.

A administração de cloridrato de bupivacaína em pacientes geriátricos tem maior probabilidade de produzir toxicidade sistêmica. Por essa razão, deve-se diminuir a dosagem da droga nesses pacientes.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Caixa

MS nº 1.0298.0350 (com vasoconstritor)

MS nº 1.0298.0053 (sem vasoconstritor)

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPIITAIS

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo / SP

CNPJ 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

“Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.”



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
27/03/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09 e bula padrão de cloridrato de bupivacaína 0,50% sem vaso, da Hypofarma.	VP e VPS	Solução Injetável com e sem vasoconstritor, nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos- ampola de 20mL.
30/06/2014		10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	-----	-----	10450 – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Bula não sofreu alteração. Foi apenas notificada para inclusão inicial da Bula de Neocaína Isobárica, 05%	VP e VPS	Solução Injetável com e sem vasoconstritor, nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos- ampola de 20mL.