

NEOCAÍNA[®] PESADA
cloridrato de bupivacaína + glicose 8%

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável 0,50%

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NEOCAÍNA® Pesada 0,50%
cloridrato de bupivacaína + glicose 8%

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável.

Caixas contendo 20 ampolas de 4mL e 40 ampolas de 4mL em estojos esterilizados.

PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de bupivacaína.....	5 mg
glicose.....	80mg
água para injetáveis q.s.p.	1 mL

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para causar raquianestesia para cirurgia (exemplo: cirurgia urológica e dos membros inferiores de 2-3 horas de duração, cirurgia abdominal de 45-60 minutos de duração).

A solução injetável de Neocaína® Pesada contém o anestésico local cloridrato de bupivacaína associado à glicose a 8%, com indicação para o bloqueio subaracnoideo (anestesia espinal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo longitudinal, utilizando 30 pacientes ASA I e II, submetidos a cirurgias ortopédicas, investigou o grau de raquianestesia unilateral utilizando 5 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica. Os bloqueios motor e sensitivo entre o lado operado e o contralateral foram significativamente diferentes em todos os momentos. Raquianestesia unilateral foi obtida em 85,7% dos pacientes. Todos os pacientes mantiveram-se hemodinamicamente estáveis. Nenhum paciente desenvolveu cefaleia pós-raquianestesia.

Ref. Imbelloni LE, Beato L, Cordeiro JA - Raquianestesia Unilateral com Baixa Dose de Bupivacaína a 0,5% hiperbárica. RevBrasAnesthesiol, 2004; 54: 5: 700 –706.

Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, encoberto, com 96 pacientes distribuídas em quatro grupos: GI (sem adjuvante); GII (sufentanil; 5,0 µg); GIII (morfina; 100 µg); e GIV (clonidina; 75 µg). Foram avaliados: início e nível de bloqueio sensitivo; analgesia peroperatória; grau e tempo para regressão do bloqueio motor; duração da analgesia; sedação; repercussões materno-fetais. Foi observado efetivo bloqueio sensitivo em todos os grupos, eficiente bloqueio motor, baixa incidência de hipotensão, que quando ocorreram foram tratadas com efedrina com os pacientes retornando a estabilidade hemodinâmica.

Ref. Braga AA, Frias JAF, Braga FS, Potério GB et cols. Raquianestesia em Operação Cesariana. Emprego da Associação de Bupivacaína Hiperbárica (10 mg) a Diferentes Adjuvantes. RevBrasAnesthesiol 2012; 62: 6: 762-774.

Em estudo prospectivo randomizado, 443 pacientes submetidas à cesariana (eletiva e urgente), com diferentes doses de bupivacaína 0,5% hiperbárica e opioides na raquianestesia. O endpoint do estudo foi a influência da técnica anestésico-cirúrgica e da analgesia pós-operatória no aparecimento de dor crônica após três meses da cesariana. Concluiu-se que a anestesia subaracnóidea para cesarianas, com doses de bupivacaína hiperbárica a 0,5%, superiores a 10 mg, associada a 100 µg de morfina e emprego de AINH no intra e no pós-operatório imediato, reduz a incidência de dor crônica após três meses do procedimento.

Ref. Cançado TOB, Omais M, Ashmawi HÁ, Torres MLA. Dor Crônica Pós-Cesariana. Influência da Técnica Anestésico-Cirúrgica e da Analgesia Pós-Operatória. RevBrasAnesthesiol 2012; 62: 6: 762-774.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. É homóloga da mepivacaína e é quimicamente relacionada com a lidocaína. Quando administrada como um anestésico para raquianestesia tem um rápido início de ação e uma duração de média a longa. A duração é dose-dependente.

Cloridrato de bupivacaína é hiperbárica e a sua difusão inicial no espaço subaracnóide é consideravelmente afetada pela gravidade. O cloridrato de bupivacaína hiperbárica difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas, mesmo na posição horizontal quando o efeito da gravidade é mínimo. Devido à maior distribuição intratecal e à consequente menor concentração média, a duração da anestesia tende a ser menor. Portanto, as soluções sem glicose produzem um nível de bloqueio mais baixo, mas de maior duração, que a solução hiperbárica.

Descrição

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 e acetona. A glicose é designada como D-glicopirranose.

A Neocaína® 0,5% Pesada é uma solução estéril e apirrogênica. O pH dessa solução é ajustado entre 4,0 e 6,5. A densidade específica do produto está entre 1,030 e 1,035 a 25°C, e 1,03 a 37°C.

Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de bupivacaína, assim como outros anestésicos locais, causa um bloqueio reversível da propagação dos impulsos ao longo das fibras nervosas ao impedir a entrada de íons através da membrana do nervo. Admite-se que os anestésicos locais tipo amida atuem dentro dos canais de sódio da membrana nervosa. 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, (5) tonus muscular esquelético.

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, resultando finalmente em parada respiratória. Contudo, os anestésicos locais tem um primeiro efeito depressivo na medula e em centros superiores. O estágio depressivo poderá ocorrer sem um estágio de excitação anterior.

A absorção sistêmica dos anestésicos locais produz efeitos no sistema cardiovascular. Nas concentrações sanguíneas alcançadas através de doses terapêuticas normais, as mudanças na condução cardíaca, excitabilidade, capacidade de refração, contractilidade e resistência vascular periférica são mínimas. Porém, 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. 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 mudanças cardiovasculares acontecem com maior frequência após a injeção intravascular direta acidental de bupivacaína.

Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa de 8,1 a 25°C e um coeficiente de partição óleo/água de 27,5.

A absorção a partir do espaço subaracnóide é relativamente lenta e este fato, juntamente com a pequena dose necessária para a raquianestesia, tornam seu uso seguro, pois segundo alguns pesquisadores, o limiar tóxico para as concentrações plasmáticas de bupivacaína estão por volta de 2mcg/mL a 4mcg/mL, sendo que para cada 100mg injetados resultam na concentração plasmática de aproximadamente 0,4mcg/mL, ou seja, isto significa que a máxima dose recomendada (20mg) resultaria em níveis plasmáticos inferiores a 0,1mcg/mL.

Após injeção i.v., o cloridrato de bupivacaína tem um 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 h e uma taxa de extração hepática de 0,40. O clearance do cloridrato de bupivacaína é quase completamente devido ao metabolismo hepático, e depende do fluxo sanguíneo hepático e da atividade das enzimas metabolizadoras.

O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio com respeito ao fármaco livre será alcançado. 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. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto.

A bupivacaína tem uma alta capacidade de ligação proteica (95%) e tem uma relação materno/fetal baixa (0,2 a 0,4).

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

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não acarreta risco para a criança.

Os anestésicos locais, dependendo da sua 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 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 muito da capacidade dos sítios de ligação e do transporte até o fígado, onde será metabolizada. 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 de eliminação da bupivacaína em adultos é de 2,7 horas e nos recém-nascidos é de 8,1 horas.

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

Somente 6% do cloridrato de bupivacaína é excretada na forma inalterada, sendo os principais metabólitos a 2,6-pipecolilxilidina (PPX) e seus derivados.

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 por fatores que afetam o pH urinário. Somente 5% da bupivacaína é excretada sem alterações na urina.

A bupivacaína, quando administrada dentro das doses e concentrações recomendadas, comumente não provoca irritação e/ou lesão nos tecidos e não causa metahemoglobinemia.

Mecanismo de ação: a bupivacaína, anestésico local de ação prolongada, pertence ao grupo das amidas, que apresentam rápido início de ação. A duração da analgesia (até o nível dos segmentos T10 e T12) varia entre 2 e 3 horas. A solução de cloridrato de bupivacaína pesada a 0,5% produz moderado relaxamento muscular dos membros inferiores que dura por 2 a 2,5 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgia abdominal (45 – 60 min). A duração do bloqueio motor não excede a duração da analgesia.

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 de aplicação e da presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica. Uma concentração de epinefrina diluída (1:200.000 ou 5 mcg/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 início da ação com bupivacaína é rápido e a anestesia é de longa duração. A duração da anestesia é significativamente mais longa 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.

O início do bloqueio sensitivo decorrente do bloqueio espinhal com Neocaína® 0,5% Pesada é muito rápido (dentro de 1 minuto). Na maioria dos casos o máximo bloqueio motor e o máximo nível de dermatomo são alcançados em 15 minutos. A duração do bloqueio sensitivo (tempo de volta completa da sensibilidade na região operada ou regressão de dois dermatomos) varia na média de 2 horas, após uma dose média de 12 mg com ou sem 0,2 mg de epinefrina. O tempo necessário para a completa recuperação da capacidade motora após 12 mg de Neocaína® 0,5% Pesada varia entre 3 ½ horas, sem a adição de epinefrina e 4 ½ horas se houver adição de 0,2 mg de epinefrina. Quando comparado com doses iguais em mg de tetracaína pesada, a duração do bloqueio sensitivo mostrou ser igual, porém, o tempo de recuperação completo da capacidade motora mostrou-se muito mais longo com o uso de tetracaína. A adição de 0,2 mg de epinefrina à Neocaína® 0,5% Pesada prolonga significativamente o bloqueio motor e também retarda o tempo para a administração da primeira dose dos analgésicos narcóticos no pós-operatório.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula.

Doenças cérebro-espinhais, tais como meningite, tumores, poliomielite e hemorragia cerebral.

Artrite, espondilite e outras doenças da coluna que tornem impossível a punção. Também é contraindicado na presença de tuberculose ou lesões metastáticas na coluna.

Septicemia.

Anemia perniciosa com degeneração subaguda da medula espinhal.

Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores.

Infecção pirogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção.

Choque cardiogênico e choque hipovolêmico.

Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

Risco na gravidez: Grau C - 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.

Atenção diabéticos: contém glicose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A raquianestesia deve ser apenas usada por ou sob a supervisão de médicos com o conhecimento e experiência necessários. Raquianestesia deve ser administrada apenas em local totalmente equipado, onde todos os equipamentos de ressuscitação e drogas devem estar imediatamente disponíveis. O anestesista deve estar atento até que a operação termine e deve supervisionar a recuperação até que a anestesia tenha acabado.

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.

As injeções devem ser sempre administradas lentamente e com frequente aspiração para evitar injeção intravascular acidental rápida que possa causar efeitos tóxicos.

A aspiração do sangue deverá ser feita antes da injeção, e a injeção do anestésico deverá ser lenta. A tolerância varia de acordo com o estado do paciente. Pacientes idosos ou debilitados e pacientes em estado grave necessitam de doses menores. Doses reduzidas também são indicadas para pacientes com pressão intra-abdominal aumentada (incluindo-se as pacientes obstétricas).

Após a injeção do anestésico local, deverá ser realizado monitoramento cuidadoso e constante dos sistemas cardiovascular e respiratório (adequação da ventilação), dos sinais vitais e do estado de consciência do paciente.

Agitação, ansiedade, fala incoerente, crise de ausência, dormência e formigamento da boca e dos lábios, gosto metálico, tontura, zumbidos, visão nebulosa, tremores, depressão e sonolência podem ser sinais prematuros de alerta da ocorrência de toxicidade do sistema nervoso central.

Os anestésicos espinhais deverão ser usados com cautela em pacientes com graves distúrbios do ritmo cardíaco, choque e bloqueio cardíaco.

O bloqueio simpático que ocorre durante a anestesia espinhal pode resultar em vasodilatação periférica e hipotensão, sendo que a extensão dependerá do número de dermatômos bloqueados. A pressão sanguínea deverá portanto ser cuidadosamente monitorada, principalmente nas primeiras fases da anestesia.

Acesso intravenoso, por exemplo, uma infusão i.v., deve ter sido estabelecido antes de iniciar a raquianestesia.

Independentemente do anestésico local usado, podem ocorrer hipotensão e bradicardia. Este risco pode ser reduzido quer seja pelo aumento do volume circulatório com soluções cristaloidais, ou injetando um vasopressor como a efedrina 20-40 mg i.m., ou tratado imediatamente com, por exemplo, 5-10 mg de efedrina intravenosamente, que pode ser repetida, se necessário.

A hipotensão é comum em pacientes com hipovolemia devido a hemorragia ou desidratação e naqueles com oclusão cavo-aórtica devido a tumor abdominal ou ao útero grávido na gravidez avançada. A hipotensão é mal tolerada por pacientes com doenças coronarianas ou cerebrovasculares.

A raquianestesia pode ser imprevisível e bloqueios muitos 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 devida a acidente vascular cerebral, etc., não são adversamente afetadas pela raquianestesia, mas exigem cuidados.

Devido ao fato dos anestésicos locais do tipo amida, como a bupivacaína, serem metabolizados no fígado, devem ser usados com cautela em pacientes com doenças hepáticas, especialmente em doses repetidas.

Pacientes com doenças hepáticas graves, pela sua incapacidade de metabolizar normalmente os anestésicos locais, oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais também devem ser usados com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, porque eles têm menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por essas drogas. Contudo, as doses e concentrações recomendadas para anestesia espinhal são muito menores que as doses recomendadas para outros bloqueios maiores.

Sérias 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 anestésicos inalatórios.

Quando for decidido o uso ou não desses produtos simultaneamente no mesmo paciente, deverá 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 de hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear esse 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 um diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes suspeitos de desencadeamento, e início imediato de tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

As seguintes condições poderão impedir o uso da anestesia espinal, dependendo da avaliação médica da situação e da capacidade para lidar com as complicações que possam ocorrer:

- Doenças do sistema nervoso central preexistentes, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, sífilis ou tumores.
- Alterações hematológicas que predisponham a coagulopatias ou pacientes em anticoaguloterapia. O trauma de vasos sanguíneos durante a condução da anestesia espinal pode levar, em algumas circunstâncias, a hemorragias incontroláveis no sistema nervoso central ou hemorragias nos tecidos moles.
- Dor crônica nas costas ou dor de cabeça pré-operatória.
- Hipotensão e hipertensão.
- Problemas técnicos (parestésias persistentes, sangramentos persistentes).
- Artrites ou deformidades da coluna.
- Extremos de idade.
- Psicoses ou outras causas que signifiquem falta de cooperação por parte do paciente.

NOTA: Considerando que a raquianestesia pode ser preferível à anestesia geral em alguns pacientes de alto risco, quando o tempo permitir, deve-se tentar otimizar sua condição geral pré-operatoriamente.

Atenção diabéticos: contém glicose.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

A raquianestesia por si tem pequeno efeito na função mental e coordenação, mas prejudicará temporariamente a locomoção e o estado de atenção.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos controlados e em longo prazo em animais com a maioria dos anestésicos locais, incluindo bupivacaína, para avaliar o potencial carcinogênico. Potencial mutagênico ou diminuição na fertilidade não foram determinadas. Não há evidência em estudos em humanos que o cloridrato de bupivacaína espinal pode ser cancerígeno ou mutagênico ou que prejudique a fertilidade.

Uso durante a gravidez e lactação

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, como exemplo, nenhum aumento da incidência de má-formações.

Um decréscimo na sobrevivência de filhotes de ratos e um efeito teratogênico em coelhos tem sido observado quando cloridrato de bupivacaína foi administrado a essas espécies, em doses comparáveis a 9 e 5 vezes respectivamente da máxima dose recomendada para uso espinal em seres humanos.

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, porém, em pequenas quantidades e, geralmente, não há risco de afetar o neonato.

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.

Risco na gravidez: Grau C - 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

A anestesia espinal tem uso reconhecido durante o trabalho de parto e o parto. O cloridrato de bupivacaína quando corretamente administrado via peridural em doses 10 a 12 vezes de aquela usada na anestesia espinal, tem sido usado para analgesia obstétrica e anestésica sem evidência de reações adversas no feto.

Tem ocorrido hipotensão materna como resultado do uso 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 débito cardíaco fetal deverá ser monitorado constantemente e o monitoramento eletrônico fetal é aconselhável.

É extremamente importante evitar a compressão aorto-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.

A anestesia espinal pode alterar a força da contração através de mudanças na contratilidade uterina ou os esforços maternos para expulsão.

Sabe-se também que a anestesia espinal prolonga a segunda fase do trabalho de parto por remoção do reflexo da gestante na expulsão ou por interferência na função motora. O uso de anestesia em obstetrícia pode aumentar a necessidade do uso de fórceps.

O uso de alguns anestésicos locais durante o trabalho de parto e o parto, pode ser seguido de diminuição da força e do tonus muscular no primeiro e segundo dia de vida do recém-nascido. Isto não foi observado com o uso da bupivacaína.

Têm sido informados casos de parada cardíaca durante o uso de solução de cloridrato de bupivacaína a 0,75% em anestesia peridural em pacientes obstétricas. Esses casos são compatíveis com a toxicidade sistêmica, após injeção intravascular acidental, da maior dose recomendada para anestesia peridural e não tem ocorrido dentro do limite da dose recomendada de cloridrato de bupivacaína 0,75% para anestesia espinal em obstetrícia.

Recomenda-se o cloridrato de bupivacaína a 0,5% para a anestesia espinal em obstetrícia.

Amamentação:

Não se sabe se as drogas anestésicas locais são excretadas no leite humano. Devido ao fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano, precauções deverão ser tomadas quando anestésicos locais são administrados a mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico:

O uso pediátrico de anestesia subaracnoidea com bupivacaína requer experiência e consulta a livros textos especializados para melhor adequação de doses nas várias faixas de idade pediátrica. Este uso não é recomendado para profissional sem experiência em anestesia pediátrica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

A bupivacaína deve ser usada com cuidado em pacientes tratados com antiarrítmicos, com 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. Não congelar.

O prazo de validade é de 24 meses. Não utilize medicamento vencido.

A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por ex.: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína + glicose não deve ser reesterilizada.

Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções à cloridrato de bupivacaína hiperbárica.

Neocaína® Pesada não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola. Qualquer solução que sobrar deve ser descartada.

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: solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, 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

Antes da administração de Neocaína® Pesada, a ampola deverá ser observada quanto à presença de partículas estranhas e alteração da cor. As soluções que apresentem alteração na cor ou que contenham partículas não deverão ser usadas. O produto não deverá ser autoclavado, pois a solução torna-se amarelada por conter glicose.

Via de administração: intratecal

A dose 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 com as condições físicas do paciente. Deverá ser usada a mínima dose de anestésico que resulte em anestesia efetiva.

Doses de Neocaína® Pesada deverão ser reduzidas para pacientes idosos e debilitados e para pacientes com doenças cardíacas e/ou hepáticas, e para pacientes pediátricos.

A extensão e o grau da anestesia espinal dependem de diversos fatores, incluindo a dosagem, densidade específica da solução anestésica, volume da solução usada, pressão na injeção, nível da punção e posição do paciente durante e imediatamente após a injeção.

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2 - 4 mL (10 – 20 mg) de cloridrato de bupivacaína.

Geralmente 7,5 mg ou 1,5 mL de Neocaína® Pesada proporcionam uma anestesia satisfatória para as extremidades inferiores e para procedimentos cirúrgicos perineais e histerectomia vaginal em adultos.

Têm sido usados 12 mg ou 2,4 mL para procedimento no baixo abdômen, tais como histerectomia abdominal, ligação tubária e apendicectomias em adultos.

Quando são injetados 3mL de cloridrato de bupivacaína hiperbárica entre L3 e L4 com o paciente sentado, são alcançados os segmentos T7 a T10, sendo que com a mesma quantidade injetada na posição supina, o bloqueio alcança T4 -T7.

Não foram estudados os efeitos de dose superiores a 4 mL, portanto não se recomendam esses volumes.

Uso Obstétrico:

Doses baixas como 6 mg de cloridrato de bupivacaína têm sido usadas para parto vaginal sob anestesia espinal. Os limites da dose de 7,5 mg a 10,5 mg (1,5 mL a 2,1 mL) de cloridrato de bupivacaína, têm sido usados para cirurgias cesarianas sob anestesia espinal.

Nas doses recomendadas a Neocaína® Pesada produz completo bloqueio sensitivo e motor.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Tabela 1 - Frequência das reações adversas

Muito comum (> 1/10)	Transtornos cardíacos: hipotensão, bradicardia Transtorno gastrointestinal: náusea
Comum (> 1/100<1/10)	Transtorno do sistema nervoso: cefaléia após punção pós-dural Transtorno gastrointestinal: vômito Transtornos urinário e renal: retenção urinária, incontinência urinária
Incomum (> 1/1.000<1/100)	Transtornos do sistema nervoso: parestesia, parestesia, disestesia Transtornos musculoesqueléticos do tecido conectivo e ósseo: fraqueza muscular, lombalgia
Raro (<1/1.000)	Transtorno cardíaco: parada cardíaca Transtornos do sistema imunológico: reações alérgicas, choque anafilático Transtornos do sistema nervoso: bloqueio espinal total involuntário, paraplegia, paralisia, neuropatia, aracnoidite Transtorno respiratório: depressão respiratória

Sistema Respiratório:

A paralisia respiratória ou hipoventilação pode aparecer como resultado da extensão ascendente do nível da anestesia espinal e pode levar a uma parada cardíaca por hipóxia secundária se não for tratada. A medicação pré-anestésica, o uso de sedativos e analgésicos intra-operatórios, assim como a manipulação cirúrgica, podem contribuir para uma hipoventilação. A hipoventilação geralmente é percebida após alguns minutos da injeção da solução anestésica espinal porém, pelos diferentes tempos de início máximo cirúrgico, pela diversidade de drogas usadas simultaneamente e pelas diversas manipulações, a hipoventilação poderá ocorrer em qualquer momento da cirurgia ou em período imediato de recuperação.

Sistema cardiovascular:

A hipotensão devida à perda do tonus simpático é comumente encontrada na farmacologia clínica da anestesia espinal, sendo mais comumente observada em pacientes com volume sanguíneo diminuído, volume de líquido intersticial diminuído, dispersão cefálica do anestésico local e/ou obstrução mecânica do retorno venoso. Náuseas e vômitos são frequentemente associados a episódios de hipotensão após a administração de anestesia espinal. Altas doses, ou a injeção intravascular acidental, podem levar a altos níveis plasmáticos e depressão do miocárdio, diminuição do débito cardíaco, bradicardia, bloqueio cardíaco, arritmia ventricular e possível parada cardíaca.

Sistema Nervoso Central:

Paralisia respiratória ou hipoventilação, após a dispersão cefálica do nível da anestesia espinal e hipotensão pelo mesmo motivo, são as duas reações adversas mais comumente encontradas relativas ao sistema nervoso central, que demandam imediatas medidas de controle.

Altas doses ou a injeção intravascular acidental podem levar a altos níveis plasmáticos e a uma toxicidade no sistema nervoso central, caracterizada por excitação e/ou depressão. Inquietação, ansiedade, tontura, zumbidos, visão nebulosa e tremores podem ocorrer geralmente precedendo as convulsões.

A excitação poderá ser transitória ou ausente, sendo a depressão a primeira manifestação de reação adversa. Esta poderá ser seguida rapidamente de sonolência, para logo após aprofundar em inconsciência e parada respiratória.

Neurológicas:

A incidência de reações neurológicas adversas pode estar associada a dose total administrada do anestésico local, e depende também em particular da droga usada, da via de administração, e do estado físico do paciente. Muitos desses efeitos podem estar relacionados às técnicas de administração dos anestésicos locais, com ou sem a contribuição da droga.

Os efeitos neurológicos após a anestesia espinal podem incluir: perda da sensibilidade perineal e da função sexual, anestesia persistente, parestesia, fraqueza e paralisia dos membros inferiores, perda do controle esfinteriano, sendo que todos estes poderão ter lenta, incompleta ou nenhuma recuperação. Também podem ser observados hipotensão, bloqueio espinal alto ou total, retenção urinária, dor de cabeça, dor nas costas, meningite séptica, meningismo, aracnoidite, demora no trabalho de parto, aumento na incidência de parto por fórceps, calafrios, paralisias dos nervos cranianos pela tração nos nervos devido a perda do líquido cefalorraquidiano, incontinência urinária e fecal.

Alérgicas:

As reações do tipo alérgicas são raras e podem ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local. Estas reações são caracterizadas por sinais como urticária, pruridos, eritemas, edemas angioneuróticos (incluindo edema laríngeo), taquicardia, corrimento nasal, náuseas, vômitos, tonturas, síncope, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafilactoide (incluindo hipotensão grave). Tem sido observada sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida. A utilidade do mapeamento para sensibilidade ainda não foi estabelecida.

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

10. SUPERDOSE

As emergências críticas decorrentes do uso de anestésicos locais estão geralmente relacionadas aos altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico ou por hipoventilação secundária (e talvez apneia) decorrentes da extensão ascendente da anestesia espinal.

A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinal, devido ao relaxamento do tonus simpático e algumas vezes obstrução mecânica que contribui no retorno venoso.

A primeira consideração é a prevenção, sendo a mesma 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 administrado oxigênio.

Os sintomas mais comuns decorrentes da superdosagem são: hipotensão, apneia e convulsões.

O primeiro passo no controle das reações tóxicas sistêmicas, como também na hipoventilação ou na apneia decorrentes de bloqueio espinal 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.

O tratamento das convulsões quando da utilização de anestésicos locais deve ser orientado principalmente para a ventilação. Após a hiperventilação, pode-se empregar tiopental (0,5 a 2 mg/kg IV), diazepam (0,1 mg/kg IV) e/ou succinilcolina (1 mg/kg IV).

Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação.

Deve-se administrar 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 a ser indicado.

Dados clínicos recentes de pacientes que apresentaram convulsões provocadas pelo uso de anestésicos locais, demonstraram rápido desenvolvimento de hipoxia, hipercarbica 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 hipoxia simultânea, hipercarbica 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 espinal 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 reanimação cardiopulmonar deverão ser instituídas e mantidas ou prolongadas por um longo período 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 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 dose média convulsivante de bupivacaína determinada em macacos Rhesus foi de 4,4 mg/kg com uma concentração plasmática arterial 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 caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

MS nº 1.0298.0077

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

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.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574
Butantã – São Paulo – SP
CNPJ 44.734.671/0008-28 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/04/2013”.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

[illegible]