

**NEOCAÍNA® 0,25% - 0,50% - 0,75%**

**SEM VASOCONSTRITOR**

**(cloridrato de bupivacaína)**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**Solução Injetável – frasco ampola de 20 mL**

**BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****NEOCAÍNA®**

cloridrato de bupivacaína 0,25% - 0,50% - 0,75%

Sem vasoconstritor

**FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável.

**APRESENTAÇÕES:**

Solução injetável sem vasoconstritor:

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

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

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

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO****0,50%: INFILTRAÇÃO LOCAL, PERINEURAL DE NERVOS PERIFÉRICOS E EPIDURAL. NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA****0,25% e 0,75%: INFILTRAÇÃO LOCAL E PERINEURAL, BLOQUEIO NERVOSO, ANESTESIA CAUDAL E EPIDURAL. NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA.****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém:	SEM vasoconstritor		
	0,25%	0,50%	0,75%
cloridrato de bupivacaína	2,5mg <sup>1</sup>	5,0mg <sup>2</sup>	7,5mg <sup>3</sup>
veículo estéril q.s.p.	1mL	1mL	1mL

<sup>1,2,3</sup> equivalente a 2,64 mg<sup>1</sup>, 5,28mg<sup>2</sup>, 7,92mg<sup>3</sup> de cloridrato de bupivacaína monoidratado.

(Veículo: cloreto de sódio, metilparabeno, água para injetáveis).

**II – 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 orifical, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, e para procedimentos obstétricos.

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

Este medicamento também 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.

Bloqueios de longa duração ou anestesia peridural onde a epinefrina é contraindicada e o relaxamento muscular potente não é necessário ou desejável.

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%
Bloqueio retrobulbar	0,75%
Bloqueio simpático	0,25%
Epidural lombar (Exceto concentração de 0,75% para anestesia obstétrica)	0,25%, 0,50% e 0,75%
Caudal	0,25% e 0,50%

Dose Teste epidural: ver Precauções  
(ver Posologia para informações adicionais).**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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 20-30 mL 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 opióides via endovenosa (Crosby E et al. Can J Anaesth 1998; 45(11): 1066-71).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NEOCAÍNA® 0,25% - 0,50% - 0,75% sem vasoconstritor é uma solução estéril, apirogênia. O pH da solução sem vasoconstritor é ajustado 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

O cloridrato de bupivacaína, como outros anestésicos locais, 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.

Anestésicos locais podem ter efeitos similares em membranas excitáveis no cérebro e no miocárdio.

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, conseqüentemente, parada cardíaca.

Os efeitos cardiovasculares indiretos (hipotensão, bradicardia) podem ocorrer após administração epidural ou espinal, dependendo da extensão do bloqueio simpático concomitante.

#### Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa 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 precipitações.

A velocidade de absorção sistêmica depende da dose, da via de administração e da vascularização do local da injeção. 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 maior concentração plasmática. Bloqueios de plexo maiores e bloqueios epidurais são intermediários.

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 retardada 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 73 L, 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.

O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio em relação 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. O cloridrato de bupivacaína está presente no leite materno em concentrações menores que as concentrações no plasma materno.

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, pipercolilxilidina (PPX). Após administração epidural, a recuperação urinária de cloridrato de bupivacaína inalterada é de cerca de 0,2%, de PPX é cerca de 1% e de 4-hidroxi-bupivacaína é cerca de 0,1% da dose administrada.

#### **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. As soluções de cloridrato de bupivacaína são contraindicadas em associação com anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier) uma vez que a passagem acidental de cloridrato de bupivacaína para a circulação pode causar reações de toxicidade sistêmica aguda. O cloridrato de bupivacaína 7,5 mg/mL é contraindicado 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 epidural em pacientes com hipotensão acentuada, tais como nos choques cardiogênico e hipovolêmico. Também são contraindicados em bloqueios obstétricos paracervicais, os quais podem causar bradicardia fetal e morte.

**Risco na gravidez: Categoria 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 para utilização em grandes quantidades e ou em bloqueio de plexos ou neuroeixo devem ser administrados por profissionais habilitados e com retaguarda de suporte para emergências.

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 Superdose). 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.

As injeções na região da cabeça e pescoço podem ser feitas inadvertidamente em uma artéria, causando sintomas graves, mesmo em doses baixas.

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

Injeções retro e peribulbares 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.

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.

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, tais como pacientes com bloqueio cardíaco completo ou parcial, devido ao fato que anestésicos locais podem deprimir a condução miocárdica, pacientes com doença hepática avançada ou grave disfunção renal, idosos e pacientes 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 cristaloides 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.

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

Aspiração cuidadosa antes e durante a injeção é recomendada para confirmar a localização de onde se quer injetar o anestésico local.

### **Anestesia epidural**

Durante a administração epidural 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 acidental ou intratecal.

Durante a administração da anestesia epidural 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 epidural pode migrar para dentro de um vaso sanguíneo ou para a dura-máter.

Quando condições clínicas permitirem, a dose teste deve conter epinefrina (10 µg a 15 µg têm sido sugeridos) servindo como sinal de injeção intravascular acidental. 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.

### **Uso pediátrico**

A utilização do cloridrato de bupivacaína em criança 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.**

### **Uso geriátrico**

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.

### **Uso em cirurgia oftálmica**

Médicos que realizam bloqueio retrobulbar devem estar cientes de que existem casos relatados de parada respiratória após injeção do anestésico local. Antes do procedimento anestésico deve-se assegurar a imediata disponibilidade de equipamentos, fármacos, profissionais habilitados e treinados e monitorização do paciente. A concentração de 0,75% de bupivacaína deve ser utilizada.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir automóveis 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.



### **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, por exemplo, nenhum aumento de incidência de má-formação. Efeitos adversos fetais devido aos anestésicos locais, como bradicardia fetal, parecem estar mais aparentes em anestesia de bloqueio paracervical. Tais efeitos podem ser devido às altas concentrações de anestésicos que alcançam o feto. 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. 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.

Soluções a 7,5 mg/mL não são recomendadas para anestesia obstétrica. Existem relatos de casos de parada cardíaca, com dificuldade de reanimação ou óbito, durante o uso de bupivacaína para anestesia epidural em pacientes obstétricas. A concentração de 0,75% deve ser reservada para procedimentos cirúrgicos onde são necessários alto grau de relaxamento muscular e efeito prolongado.

**Risco na gravidez: Categoria 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.**

### **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.

### **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 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.

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 amarelada 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 incolor ou quase incolor, essencialmente livre de partículas visíveis.

**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**

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 acidental 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 cateter 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 braquial 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. Experiências até o momento indicam que a administração de 400 mg durante 24 horas é bem tolerada em adultos normais.

Dose Teste para Bloqueio Epidural Lombar ou Caudal: ver Precauções

Tabela 1: Guia para a dosagem para as técnicas mais comumente usadas:

Tipo de bloqueio	Concentração	Cada dose		Bloqueio motor <sup>1</sup>
		mL	mg	
		Até o máximo	Até o máximo	***
Infiltração local	0,25%	5 - 60	100	***
	0,50%	5 - 30	150	***
Epidural	0,75% <sup>2</sup>	10 - 20	75 - 150	Completo
	0,50%	10 - 30	50 - 150	Moderado a completo
	0,25%	10 - 30	25 - 75	Parcial a moderado
Caudal*	0,50%	4 - 30	20 - 150	Moderado a completo
	0,25%	4 - 30	10 - 75	Moderado
Nervos periféricos	0,50%	5 - 30	50 - 150	Moderado a completo
	0,25%	5 - 30	50 - 150	Moderado a completo
Retrolumbar <sup>3</sup>	0,75%	2 - 4	15 - 30	Completo
Simpático	0,25%	20 - 50	50 - 125	***
Dose teste	0,5% com epinefrina	2 - 3	10 - 15 (Ver Precauções)	***

<sup>1</sup> Com técnicas contínuas ou 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.

<sup>2</sup> Usar para dose única, não por técnica epidural intermitente (cateter). Não usar para anestesia obstétrica (0,75%).

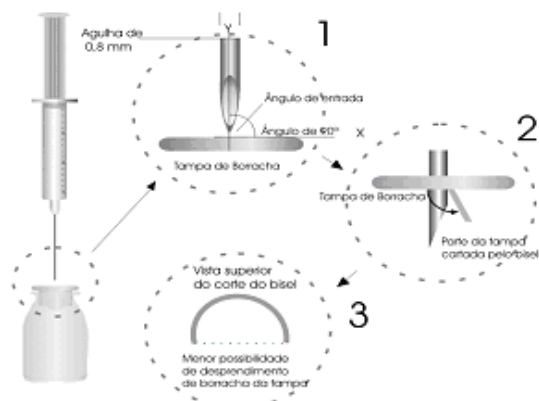
<sup>3</sup> Ver Precauções.

\* 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:

- 1- Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8mm de calibre;
- 2- Segurar a seringa verticalmente à borracha;
- 3- Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
- 4- Aspirar a solução com a seringa, de acordo com o volume desejado;
- 5- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área demarcada (ISO 7864).



## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### 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. 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.

### Toxicidade sistêmica aguda:

A toxicidade aguda está mais relacionada ao sistema neurológico e cardiovascular. O cloridrato de bupivacaína pode causar efeitos tóxicos agudos se ocorrerem níveis sistêmicos altos devido à injeção intravascular acidental, excepcionalmente por absorção rápida ou superdose (ver item Características e Superdose) ou intolerância ao medicamento. A acidose acentuada ou hipóxia podem aumentar o risco e a gravidade das reações tóxicas.

### 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, 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 esfinteriano. Dormência da língua, delírio, tonturas, visão turva e tremores seguidos por sonolência, convulsões, inconsciência e, possivelmente, parada respiratória.

### 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 a sonolência, 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 epidural, a toxicidade levando as 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 Superdose).

Tabela 2: 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), tinido 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



**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **SUPERDOSE**

### **Toxicidade sistêmica aguda:**

Com injeção intravascular acidental, os efeitos tóxicos podem ser evidentes em 1 a 3 minutos, enquanto que com superdose, 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 hiper carbina 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 CONSEQUENTE AOS CONSERVANTES PRESENTES NAS SOLUÇÕES DE FRASCOS MULTIUSO.**

### **Tratamento da toxicidade aguda:**

Se sinais da toxicidade sistêmica aguda aparecerem, a injeção do anestésico local deve ser interrompida imediatamente. Deve-se iniciar o tratamento se aparecem convulsões. 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). Se as convulsões não interromperem espontaneamente em 15-20 segundos, deve-se administrar um anticonvulsivante por via intravenosa. Tiopental 100-150 mg intravenoso abortará as convulsões rapidamente. Como alternativa, pode-se administrar diazepam 5-10 mg intravenoso, embora sua ação seja mais lenta. Suxametônio interrompe as convulsões musculares rapidamente, mas requer intubação traqueal e ventilação controlada, e deverá ser usado somente por médicos treinados para este procedimento. Se a depressão cardiovascular for evidente (hipotensão, bradicardia), efedrina 5-10 mg por via intravenosa deve ser administrada e repetida, se necessário, após 2-3 min. Se ocorrer parada circulatória, deve-se instituir imediatamente ressuscitação cardiopulmonar. 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 (0,1-0,2 mg intravenosa ou intracardíaca) deve ser administrada assim que possível e sua administração pode ser repetida, se necessário. Se ocorrer parada cardíaca, para um resultado eficiente pode ser necessário esforços prolongados de ressuscitação.

### **Pacientes idosos**

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.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0298.0053

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**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 atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/03/2023.**

RM\_0053\_03



**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	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2023		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	<b><u>VP / VPS</u></b> I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas sem vasoconstritor
12/06/2023	0593599233	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	<b><u>VP</u></b> 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b><u>VPS</u></b> 1.INDICAÇÕES 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas sem vasoconstritor
11/01/2021	0129945/21-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	<b><u>VP</u></b> Apresentações 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  <b><u>VPS</u></b> Apresentações 8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas sem vasoconstritor

19/02/2020	0518362/20-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	Adequação da DCB do princípio ativo	VP e VPS	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas sem vasoconstritor
05/07/2019	0591066/19-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	Atualização conforme bula padrão de cloridrato de bupivacaína 0,50 % sem vaso.	VP e VP S	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas sem vasoconstritor
27/03/2014	0230413/14-9	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	----	----	----	----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09 e bula padrão de cloridrato de bupivacaína 0,50% sem vaso.	VP e VPS	Solução Injetável nas concentrações de 0,25%; 0,50% e 0,75% em frascos-ampolas com e sem vasoconstritor