

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**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 ¹	5,0mg ²	7,5mg ³
veículo estéril q.s.p.	1mL	1mL	1mL

^{1,2,3} equivalente a 2,64 mg¹, 5,28mg², 7,92mg³ 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.

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

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

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 precipitação.

O grau de absorção sistêmica dos anestésicos locais depende da dose total e da concentração do fármaco administrado, da via de administração, da vascularização do local da aplicação e da presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica.

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 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.

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.

Após injeção de cloridrato de bupivacaína para bloqueio caudal, epidural 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.

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 espinhal 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 e são recomendadas como um guia para uso no adulto médio. Estas doses devem ser reduzidas para jovens, idosos e pacientes debilitados. 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. O limite máximo da dosagem deve ser individualizado em cada caso após avaliação da estatura e estado físico do paciente, bem como habitual índice de absorção sistêmica do local da injeção. 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 ¹
		mL	mg	
		Até o máximo	Até o máximo	***
Infiltração local	0,25%	5 - 60	100	***
	0,50%	5 - 30	150	***
Epidural	0,75% ²	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
Retrobulbar ³	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)	***

¹ 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.

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

³ 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- Encher a seringa com o volume desejado;
- 5- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área demarcada.

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 anafilatoide (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 Transtorno respiratório: depressão respiratória

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), administração criteriosa de líquidos, Ringer Lactato ou Solução Fisiológica 0,9%, 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

RM_0053_02



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
11/01/2021	0129945/21-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	<u>VP</u> Apresentações 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? <u>VPS</u> 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 VPS	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

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 mL contém:
cloridrato de bupivacaína..... 5 mg
(equivalente a 5,28 mg de cloridrato de bupivacaína monoidratado)
veículo estéril q.s.p..... 1 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, estado 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. Anesthesiol. 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 distúrbios neurológicos crônicos como esclerose múltipla, hemiplegia antiga devido a acidente vascular cerebral, etc. não são adversamente afetados pela raqui-anestesia, 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 complicação devido à difusão rápida da bupivacaína ou à prática de barbotagem, recomenda-se o rápido suporte cardiocirculatório.

Cefaleia: Este tipo de complicação 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 acidental 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 convulsionante 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



R_0053_01

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
12/03/2021		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	9. Reações Adversas	VPS	Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.
19/02/2020	0518362/20-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	Adequação da DCB do ativo	VP e VPS	Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.
11/12/2014	1113056/14-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	Caixa com 40 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.

30/06/2014	0513622/14-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	Para 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.
------------	--------------	--	------	------	------	------	--	-------------	--