



## **cloridrato de bupivacaína**

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL

## cloridrato de bupivacaína

Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999



### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução estéril e injetável 0,5%. Embalagem com 25 frascos ampolas contendo 20 mL.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INFILTRAÇÃO LOCAL, PERINEURAL DE NERVOS PERIFÉRICOS E EPIDURAL.

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

cloridrato de bupivacaína ..... 5,0 mg  
excipientes (cloreto de sódio e água para injetáveis) q.s.p ..... 1 mL

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de dores causadas por processos cirúrgicos. Indicado para anestesia por infiltração, quando se deseja longa duração, por exemplo, para analgesia pós-operatória. Bloqueios de longa duração ou anestesia peridural onde a epinefrina é contraindicada e o relaxamento muscular potente não é necessário ou desejável. Anestesia em obstetrícia.

#### 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

##### Características

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 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. 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 retratada pela adição de epinefrina. O cloridrato de bupivacaína mostra absorção completa e bifásica do espaço epidural com meia-vida na ordem de 7 min e 6 horas, respectivamente. A absorção lenta é fator limitante na eliminação do cloridrato de bupivacaína, o que explica porque a meia-vida de eliminação aparente após administração epidural é maior do que após administração intravenosa. O cloridrato de bupivacaína tem clearance plasmático total de 0,58 L/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 73L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 horas e uma taxa de extração hepática intermediária de 0,40. No plasma, o cloridrato de bupivacaína liga-se principalmente à alfa-1- glicoproteína ácida com taxa de ligação plasmática de 96%. A meia-vida de eliminação terminal é prolongada no recém-nascido em até 8 horas. Em crianças, acima de 3 meses, a meia-vida de eliminação é similar a dos adultos. Um aumento na concentração de alfa-1-glicoproteína ácida, que ocorre no pós-operatório de cirurgias maiores, pode causar um aumento na concentração plasmática total de cloridrato de bupivacaína. O nível de fármaco livre permanecerá o mesmo. Isto explica porque as concentrações plasmáticas totais acima do nível limiar tóxico aparente de 2,6 – 3,0 mg/L são bem toleradas. 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, pipecolilxilidina (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% dada 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 contraindicada em pacientes obstétricas. Houve relatos de parada cardíaca com dificuldade de ressuscitação ou morte após o uso de cloridrato de bupivacaína para anestesia epidural em pacientes obstétricas. Na maioria dos casos isto foi relacionado com cloridrato de bupivacaína 7,5 mg/mL. Os anestésicos locais são contraindicados em anestesia peridural em pacientes com hipotensão acentuada, tais como nos choques cardiogênico e hipovolêmico. Bloqueios obstétricos paracervicais, os quais podem causar bradicardia fetal e morte.

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

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

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

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

Injeções retro e peribulbares de anestésico 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.

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

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.

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.

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

### **Uso pediátrico**

A utilização do cloridrato de bupivacaína em criança abaixo de 12 anos não é recomendado 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. Soluções a 7,5 mg/mL não são recomendadas para anestesia obstétrica.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos 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 aparente 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 usada durante a gravidez ou lactação se, a critério médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

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

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

## **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 em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C).

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. O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação, desde que sejam observados os cuidados de armazenamento.

**Número de lotes e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

A solução deve se apresentar límpida e 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**

Deve-se ter muito cuidado para prevenir reações tóxicas agudas, evitando-se injeções intravasculares. É recomendada a aspiração cuidadosa antes e durante a injeção. Quando uma dose grande for injetada, por exemplo, no bloqueio epidural, uma dose teste de 3-5 mL de cloridrato de bupivacaína contendo epinefrina é

recomendada, injeção intravascular accidental pode ser reconhecida por um aumento temporário da frequência cardíaca. A dose principal deve ser injetada lentamente, a uma velocidade de 25-50 mg/min, ou em doses progressivamente maiores, mantendo contato verbal constante com o paciente. Se sintomas tóxicos aparecerem, a injeção deve ser interrompida imediatamente. Deve-se evitar doses desnecessariamente altas de anestésicos locais. Em geral, o bloqueio completo de todas as fibras nervosas em nervos grandes requer concentrações maiores do fármaco. Em nervos menores ou quando o bloqueio menos intenso é necessário, por exemplo no alívio da dor de parto, são indicadas as concentrações menores. O volume de anestésicos utilizados afetará a extensão da área anestesiada. Para um efeito mais prolongado pode-se utilizar catéter através do qual, o anestésico local pode ser injetado ou por infusão. Esta técnica é comum em anestesia epidural e pode ser utilizada também em anestesia do plexo bronquial a analgesia interpleural. A tabela apresentada a seguir é um guia para a dosagem para as técnicas mais comumente utilizadas. A experiência clínica e o conhecimento da condição física, idade e peso corpóreo dos pacientes são muito importantes no cálculo da dose necessária. Quando bloqueios prolongados são usados, tanto infusão contínua quanto administração repetida em bolus, o risco de se atingir concentração plasmática tóxica ou de induzir um dano neural local devem ser considerados. A dose máxima recomendada de cloridrato de bupivacaína em um período de 4 horas é de 2 mg/kg de peso até 150 mg em adultos. Experiências até o momento indicam que a administração de 400 mg durante 24 horas é bem tolerada em adultos normais.

Deve-se considerar as seguintes doses recomendadas como guia para uso em

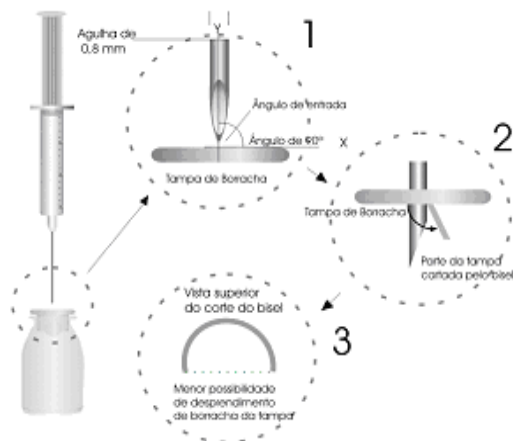
adultos: Tabela 1: Guia para a dosagem para as técnicas mais comumente usadas:

| Tipo de bloqueio                                                                                 | Concentração | Dose                                                    |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                  |              | mL                                                      | mg            |
| <b>Infiltração</b>                                                                               | <b>0,5%</b>  | <b>5-</b>                                               | <b>25-</b>    |
| <b>Anestesia peridural contínua</b>                                                              | <b>0,5%</b>  | <b>10 inicialmente, seguindo por 3-8 cada 4-6 horas</b> | <b>15-40</b>  |
| <b>Bloqueio Intercostal</b>                                                                      | <b>0,5%</b>  | <b>2-3 por nervo para um total de 10 nervos.</b>        | <b>10-15</b>  |
| <b>Bloqueios maiores (Peridural, caudal e plexo braquial)</b>                                    | <b>0,5%</b>  | <b>15-30</b>                                            | <b>75-150</b> |
| <b>Anestesia Obstétrica</b>                                                                      |              |                                                         |               |
| <b>As doses abaixo são doses iniciais que podem ser repetidas cada 2-3 horas, se necessário.</b> |              |                                                         |               |
| <b>Anestesia peridural e caudal (para parto vaginal)</b>                                         | <b>0,5%</b>  | <b>6-10</b>                                             | <b>30-50</b>  |
| <b>Bloqueio peridural ( cesária )</b>                                                            | <b>0,5%</b>  | <b>15-30</b>                                            | <b>75-150</b> |

### ATENÇÃO

Com o objetivo de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, prosseguir da seguinte forma:

- 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.

### Complicações neurológicas:

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

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

### Toxicidade sistêmica aguda:

O cloridrato de bupivacaína pode causar efeitos tóxicos agudos se ocorrerem níveis sistêmicos altos devido à injeção intravascular acidental, excepcionalmente absorção rápida ou superdosagem (ver item Características e Superdosagem). A acidose acentuada ou hipóxia podem aumentar o risco e a gravidade das reações tóxicas.

Tabela 2: Relação das incidências das reações adversas em ordem de frequência:

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muito Comum (>)             | Transtorno vascular: hipotensão                                                                                                                                                                                                                    |
| Comum (> 1/100 < 1/10)      | Transtorno vascular: hipertensão<br>Transtornos do sistema nervoso: parestesia e tontura<br>Transtorno cardíaco: bradicardia<br>Transtorno gastrointestinal: vômito<br>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<br>Transtornos do sistema nervoso: neuropatia, dano do nervo periférico e aracnoidite                                                                             |

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Transtorno nos olhos: diplopia<br>Transtorno cardíaco: parada cardíaca e arritmia cardíaca<br>Transtorno respiratório: depressão respiratória |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

#### **10. SUPERDOSE Toxicidade sistêmica aguda:**

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

Toxicidade no sistema nervoso central é uma resposta gradativa com sinais e sintomas de gravidade ascendente. Os primeiros sintomas são parestesia perioral, dormência da língua, tonturas, hiperacusia e zumbido. 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 apnéia. 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 prodromáticos no SNC. Em pacientes sob sedação profunda ou recebendo anestesia geral, os sintomas prodromáticos no SNC podem estar ausentes.

#### **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 100-150mg 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 722 600, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0387.0053

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva  
CRF – MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda  
R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G  
CNPJ: 17.174.657/0001-78  
Indústria Brasileira  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

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



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |               |                                                                                                    | Dados da petição/notificação que altera 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                                               |
| —                             | —             | —                                                                                                  | 30/03/2007                                   | 19242707/3    | 1418 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação da<br>Alteração de<br>Texto de Bula                                  | 05/11/2010        | Harmonização da<br>bula conforme as<br>RDC 222/2006 e<br>RDC 135/2003                  | VP / VPS         | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| —                             | —             | —                                                                                                  | 19/07/2010                                   | 61387310/0    | 10269 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>Adequação à<br>RDC 47/2009 | 27/10/2010        | Harmonização da<br>bula conforme as<br>RDC 47/2009                                     | VP / VPS         | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 10/04/2013                    | 02717531/31   | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | —                                            | —             | —                                                                                                        | —                 | Inclusão inicial de<br>texto de bula                                                   | VP / VPS         | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 18/11/2015                    | 10073051/51   | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12            | —                                            | —             | —                                                                                                        | —                 | Alteração dos<br>dizeres legais                                                        | VP / VPS         | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 23/06/2017                    | 12686681/79   | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12            | —                                            | —             | —                                                                                                        | —                 | Alteração dos<br>dizeres legais<br>/Cumprimento ao<br>ofício 0918414177-<br>2017 CBREM | VP / VPS         | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |

|            |                                        |                                                                                         |            |              |                                                                                         |            |                                                                                                                                    |          |                                                                          |
|------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------|
| 28/09/2018 | 0942886/18-1                           | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | —          | —            | —                                                                                       | —          | Peticionamento para<br>disponibilização da<br>Bula Atualizada no<br>Bulário eletrônico<br>em conformidade<br>com a RDC<br>60/2012. | VP / VPS | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 12/11/2020 | 3977534/20-8                           | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | 12/11/2020 | 3977534/20-8 | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 12/11/2020 | Alteração no item 9.<br>Reações adversas                                                                                           | VP / VPS | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 05/04/2021 | 1297802/21-7                           | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | —          | —            | —                                                                                       | —          | Alteração dos<br>Dizeres Legais.                                                                                                   | VP / VPS | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25<br>FR VD INC X 20 ML |
| 13/03/2023 | * Será gerado após<br>o peticionamento | 10452 -<br>GENÉRICO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula<br>– RDC 60/12 | —          | —            | —                                                                                       | —          | 8. Posologia e modo de<br>usar                                                                                                     | VP / VPS | 5,0 MG/ML S/<br>VASOCONSTRICTOR<br>SOL INJ CX C/ 25 FR<br>VD INC X 20 ML |