

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bupivacaína Aurovit 2,5 mg/ml Solução Injetável
Bupivacaína Aurovit 5 mg/ml Solução Injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 2,5 mg de cloridrato de bupivacaína.

Cada ampola de 10 ml contém 25 mg de cloridrato de bupivacaína.

Excipiente com efeito conhecido: Cada ml de solução injetável 2,5 mg/ml contém aproximadamente 3,38 mg (0,15 mmol) de sódio.

Cada ml contém 5 mg de cloridrato de bupivacaína.

Cada ampola de 10 ml contém 50 mg de cloridrato de bupivacaína.

Excipiente com efeito conhecido: Cada ml de solução injetável 5 mg/ml contém aproximadamente 3,19 mg (0,14 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução estéril, aquosa, límpida e incolor.

O pH da solução encontra-se entre 4,0 e 6,5 e a osmolaridade é de 270-330 mOsmol/Hg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bupivacaína Aurovit é utilizado na indução de anestesia local de forma prolongada por infiltração percutânea, bloqueio nervoso periférico e bloqueio nervoso central (anestesia caudal ou epidural). Bupivacaína Aurovit está também indicado no alívio da dor durante o parto.

Bupivacaína Aurovit está indicado para:

- Anestesia cirúrgica em adultos e crianças com idade superior a 12 anos
- Alívio da dor aguda em adultos, lactentes e crianças com idade superior a 1 ano

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e crianças com idade superior a 12 anos

As doses indicadas na tabela abaixo devem ser consideradas com uma orientação para as técnicas de bloqueio mais frequentemente usadas no adulto médio.

Os valores refletem o intervalo das doses médias que se preveem ser necessárias. Deve ser consultada literatura de referência, tanto em relação aos fatores que afetam as técnicas de bloqueio específicas como aos requisitos individuais dos doentes.

N B. Quando são utilizados bloqueios prolongados, quer por perfusão contínua ou por administração de bólus repetido, deve considerar-se o risco de atingir uma concentração plasmática tóxica ou de provocar danos neuronais a nível local.

A experiência do médico e o conhecimento da condição física do doente são importantes no cálculo da dose necessária. A menor dose necessária para produzir uma anestesia adequada deve ser utilizada. Ocorrem variações individuais a nível do início da ação e da duração do efeito.

Doses recomendadas para adultos

	Conc (mg/ml)	Volume /Taxa (ml)	Dose (mg)	Início de ação (min)	Duração (horas) ⁷
ANESTESIA CIRÚRGICA					
Administração Epidural Lombar¹					
Cirurgia	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Cesariana	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Administração Epidural Torácica¹					
Cirurgia	2,5	5-15	12,5- 37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	2-3
Bloqueio Epidural Caudal¹⁾					
	2,5	20-30	50-75	20-30	1-2
	5,0	20-30	100-150	15-30	2-3
Bloqueio dos Nervos Major²⁾ (p.ex. plexo braquial, femoral, ciático)					
	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Bloqueio de Campo (p.ex. bloqueios de nervos minor e infiltração)					
2,5	<60	<150	1-3	3-4	
5,0	≤30	≤150	1-10	3-8	
Controlo da dor aguda					
Administração Epidural Lombar					
Injeções Intermittentes³⁾ (p.ex. controlo da dor pós-operatória)					
	2,5	6-15; intervalo mínimo 30 minutos	15-37,5; intervalo mínimo 30 minutos	2-5	1-2
Perfusão Contínua⁴⁾					
	1,25	10-15/h	12,5- 18,8/h		
Perfusão contínua, controlo da dor de parto⁴⁾					
	2,5	5-7,5/h	12,5- 18,8/h	-	-
Administração Epidural Torácica					
Perfusão contínua					
	2,5	4-7,5/h	10- 18,8/h	-	-
	1,25	5-10/h	6,3- 12,5/h	-	-
Bloqueio Intra-Articular⁶⁾ (p.ex, após artroscopia ao joelho)					
	2,5	≤40	≤100 ⁵	5-10	2-4 h após wash out
Bloqueio de Campo (p.ex, bloqueio dos nervos minor e infiltração)					
	2,5	≤60	≤150	1-3	3-4

Notas:

- 1) A dose inclui a dose-teste.
- 2) A dose para um bloqueio dos nervos major deve ser ajustada em função do local da administração e da condição do doente. Os bloqueios dos plexos braquial supraclavicular e interescaleno podem estar associados a uma frequência elevada

de reações adversas graves, independentemente do anestésico local utilizado, ver também secção 4.4.

- 3) No total \leq 400 mg/24 h.
- 4) Esta solução é frequentemente utilizada para administração epidural em combinação com um opióide adequado para o controlo da dor. No total \leq 400 mg/24 h.
- 5) Se for utilizada uma dose adicional de bupivacaína através de outras técnicas no mesmo doente, não deve ser excedida uma dose limite de 150 mg.
- 6) Foram notificados casos pós-comercialização de condrólide em doentes a receber perfusão contínua intra-articular pós operatória de anestésicos locais. Bupivacaína solução injetável não está aprovada para esta indicação (Ver secção 4.4).
- 7) Bupivacaína sem adrenalina.

Em geral, a anestesia cirúrgica (p.ex. administração epidural) requer a utilização de doses e concentrações superiores. Quando é necessário um bloqueio menos intenso (p.ex. alívio da dor de parto), é indicada a utilização de uma concentração inferior. O volume de fármaco utilizado irá afetar a extensão da anestesia.

De forma a evitar-se a injeção intravascular, a aspiração deve ser realizada antes e durante a administração da dose principal, a qual deve ser injetada lentamente ou em doses incrementais, numa taxa de 25-50 mg/min, enquanto se monitoriza cuidadosamente as funções vitais do doente e se mantém o contacto verbal. Uma injeção intravascular inadvertida pode ser reconhecida por um aumento temporário na frequência cardíaca e uma injeção intratecal accidental pelos sinais de bloqueio espinal. Se ocorrerem sintomas tóxicos, a injeção deve ser interrompida imediatamente (ver secção 4.8.1).

A experiência disponível até à data indica que a administração de 400 mg durante mais de 24 horas é bem tolerada no adulto médio.

População pediátrica de 1 a 12 anos de idade

Os procedimentos pediátricos anestésicos regionais devem ser efetuados por médicos treinados com experiência neste tipo de população e com as técnicas de anestesia.

As doses na tabela devem ser consideradas como linhas de orientação para a utilização em pediatria. Ocorrem variações individuais. Em crianças com um peso corporal elevado, é muitas vezes necessário efetuar uma redução gradual da dosagem, que deverá ser baseada no peso corporal ideal. Deve ser consultada literatura de referência, tanto em relação aos fatores que afetam as técnicas de bloqueio específicas como aos requisitos individuais dos doentes.

Deve ser utilizada a menor dose necessária para produzir um bloqueio efetivo.

Recomendações de dose para crianças de 1 a 12 anos de idade

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dose mg/kg	Início de ação min	Duração horas
Controlo da Dor Aguda (pré- e pós-operatória)					
Administração Epidural Caudal	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administração Epidural Lombar	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6
Administração Epidural	2,5	0,6-0,8	1,5-2	20-30	2-6

Torácica ^{b)}					
Bloqueio de campo (p.ex., bloqueios de nervos minor e infiltração)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0		
Bloqueio dos nervos periféricos (p.ex ilioinguinal – iliohipogástrico)	2,5 5,0		0,5-2,0 0,5-2,0	a) a)	

- a) O início e a duração do bloqueio dos nervos periféricos dependem do tipo de bloqueio e da dose administrada.
- b) O bloqueio epidural torácico necessita de ser realizado através de uma dosagem incremental até ser atingido o nível desejado de anestesia.

Nas crianças a dosagem deve ser calculada com base num peso corporal superior a 2 mg/kg.

De forma a ser evitada uma injeção intravascular, a aspiração deve ser realizada antes e durante a administração da dose principal. Esta deve ser administrada lentamente e em doses incrementais, em particular nas vias epidural torácica e lombar da, de forma constante e enquanto se monitoriza cuidadosamente as funções vitais do doente.

A infiltração periamigdaliana foi efetuada em crianças com idade superior a 2 anos com bupivacaína 2,5 mg/ml numa dose de 7,5-12,5 mg por amígdala.

Bloqueios iliohipogástricos e ilioinguinais foram efetuados em crianças com idade igual ou superior a 1 ano com bupivacaína 2,5 mg/ml numa dose de 0,1-0,5 ml/kg equivalente a 0,25-1,25 mg/kg. Crianças com idade igual ou superior a 5 anos receberam bupivacaína 5 mg/ml numa dose de 1,25-2 mg/kg.

Para bloqueios penianos, bupivacaína 5 mg/ml foi utilizada em doses totais de 0,2-0,5 ml/kg equivalentes a 1-2,5 mg/kg.

A segurança e a eficácia de bupivacaína com ou sem adrenalina em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Estão apenas disponíveis dados limitados.

A segurança e a eficácia da injeção intermitente por bólus epidural ou perfusão contínua não foram estabelecidas. Estão apenas disponíveis dados limitados.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Anestesia regional intravenosa (bloqueio de Bier)
- Bloqueio paracervical a nível obstétrico
- Injeção de adrenalina contendo bupivacaína em áreas de artérias terminais (p. ex. bloqueio peniano, bloqueio de Oberst) pode causar necrose isquémica dos tecidos.

A anestesia epidural, independentemente do anestésico local utilizado, tem as suas próprias contraindicações que incluem:

- doenças ativas do Sistema Nervoso Central tais como meningite, poliomielite e hemorragia intracraniana, degeneração subaguda combinada da medula devido a anemia perniciosa e tumores cerebrais e espinais
- Tuberculose da medula espinal
- Infeção piogénica da pele ou adjacente do local de punção lombar
- Choque cardiológico ou hipovolémico
- Doenças da coagulação ou tratamento anticoagulação a decorrer.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram relatados casos de paragem cardíaca durante a utilização de bupivacaína em anestesia epidural ou em bloqueio dos nervos periféricos durante os quais as tentativas de ressuscitação foram difíceis, e foi necessário serem prolongadas até resposta do doente. Contudo, em algumas situações, a ressuscitação revelou-se impossível apesar da preparação aparentemente adequada e gestão apropriada.

Como todos os anestésicos locais, a bupivacaína, se usada em técnicas de anestesia local que resultem em concentrações sanguíneas elevadas do fármaco, pode ter efeitos tóxicos agudos ao nível do sistema nervoso central e sistema cardiovascular. Isto verifica-se particularmente após administração intravascular inadvertida. Foi reportado arritmia ventricular, fibrilação ventricular, colapso cardíaco repentino e morte, associados a elevadas concentrações sistémicas de bupivacaína.

Equipamento adequado de ressuscitação deve estar disponível sempre que for administrada anestesia local ou geral. O médico responsável deve tomar as precauções necessárias de forma a evitar uma injeção intravascular (ver secção 4.2).

Antes de se efetuar qualquer tentativa de bloqueio nervoso, deve ser estabelecido um acesso intravenoso para fins de ressuscitação. Os médicos devem receber treino adequado e apropriado no procedimento a ser efetuado e devem estar familiarizados com o diagnóstico e tratamento de efeitos adversos, toxicidade sistémica ou outras complicações (ver secções 4.8 e 4.9).

Os bloqueios dos nervos periféricos major podem requerer a administração de um volume grande de anestésico local em áreas de grande vascularização, normalmente próximas de vasos grandes onde existe um risco acrescido de injeção intravascular e/ou absorção sistémica. Isto pode levar a concentrações plasmáticas superiores.

Sobredosagem ou injeção intravenosa accidental podem desencadear reações tóxicas.

Injeção de doses repetidas de cloridrato de bupivacaína podem causar aumentos significativos nos níveis sanguíneos com cada dose repetida devido a acumulação lenta do fármaco. A tolerância varia com a condição de saúde do doente.

Embora a anestesia regional seja frequentemente uma técnica anestésica ótima, alguns doentes requerem atenção especial de forma a reduzir-se o risco de efeitos adversos graves:

- Os idosos e doentes com uma má condição geral de saúde devem receber doses reduzidas de acordo com a sua condição física.
- Doentes com ataque cardíaco parcial ou completo, devido ao facto de anestésicos locais poderem deprimir a condução do miocárdio.
- Doentes com doença hepática avançada ou disfunção renal grave
- Doentes nos últimos estadios da gravidez

- Doentes tratados com medicamentos antiarrítmicos classe III (p. e. amiodarona) devem estar sob estreita vigilância e monitorização do ECG, uma vez que os efeitos cardíacos podem ser aditivos.

Doentes alérgicos a medicamentos anestésicos locais do tipo éster (procaina, tetracaina, benzocaína, etc.) não demonstraram sensibilidade cruzada a fármacos do tipo amida como a bupivacaína.

Alguns procedimentos com anestésicos locais podem estar associados com reações adversas graves, independentemente do anestésico local utilizado.

- Anestésicos locais devem ser utilizados com precaução na anestesia epidural em doentes com função cardiovascular diminuída dado que podem ser menos aptos a compensar alterações funcionais associadas com o prolongamento da condução A-V desencadeada por estes fármacos.
- Os efeitos fisiológicos desencadeados por um bloqueio nervoso central são mais marcados na presença de hipotensão. Doentes com hipovolémia devido a qualquer causa podem desenvolver uma súbita e grave hipotensão durante a anestesia epidural. A anestesia epidural deve por isso ser evitada ou utilizada com precaução em doentes com hipovolémia não tratada ou retorno venoso significativamente diminuído.
- Injeções retrobululares podem raramente alcançar o espaço subaracnoide causando cegueira temporária, colapso cardiovascular, apneia e convulsões.
- Injeções retrobululares e peribululares de anestésicos locais conduzem um baixo risco de disfunção muscular ocular persistente. As causas primárias incluem trauma e/ou efeitos tóxicos locais nos músculos e/ou nervos. A gravidade dessas reações nos tecidos estão relacionadas com a gravidade do trauma, a concentração do anestésico local e a duração da exposição do tecido ao anestésico local. Devido a esta razão, tal como todos os anestésicos locais, deve ser utilizada a menor dose e concentração efetiva do anestésico local.
- Os vasoconstritores podem agravar reações nos tecidos e devem ser utilizados unicamente quando indicados.
- Doses menores de anestésicos locais injetados na cabeça e pescoço, incluindo em bloqueios dos gânglios retrobululares, dentários e estrelados podem produzir toxicidade sistémica devido a injeção intra-arterial inadvertida.

Foram notificados casos pós-comercialização de condrolise em doentes a receber perfusão contínua intra-articular pós-operatória de anestésicos locais. A maioria dos casos descritos envolveram a articulação do ombro. Devido a múltiplos fatores desencadeadores e à inconsistência na literatura científica sobre o mecanismo de ação, a causa não foi estabelecida. A perfusão contínua intra-articular não é uma indicação aprovada para a bupivacaína solução injetável.

Quando a bupivacaína é administrada como injeção intra-articular, é recomendada precaução quando se suspeita de trauma intra-articular major ou tiverem sido criadas áreas extensas dentro da articulação pelo procedimento cirúrgico, dado que podem acelerar a absorção e resultar em concentrações plasmáticas superiores.

A anestesia epidural com qualquer anestésico local pode causar hipotensão e bradicardia, que deve ser antecipada e tomadas as devidas precauções. Estas podem incluir a utilização de fluidos de reposição com cristaloides ou coloides na circulação. Se a hipotensão ocorrer,

deve ser tratada com um vasopressor como efedrina 10-15 mg por via intravenosa. A hipotensão grave pode resultar de hipovolémia devido a hemorragia ou desidratação, ou oclusão do eixo aorta-cava em doentes com ascites graves, tumores abdominais grandes ou gravidez tardia. Deve ser evitada uma hipotensão acentuada em doentes com descompensação cardíaca.

Doentes com hipovolémia devido a qualquer causa podem desenvolver subitamente uma hipotensão grave durante a anestesia epidural.

A anestesia epidural pode causar paralisia dos músculos intercostais e doentes com efusões pleurais podem sofrer insuficiência respiratória. A septicémia pode aumentar o risco de formação de abcessos intraespinais no período pós-operatório.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de cloridrato de bupivacaína em crianças com idades inferiores a 1 ano não foram estabelecidas. Estão apenas disponíveis dados limitados.

A utilização de bupivacaína no bloqueio intra-articular em crianças com idades entre 1 e 12 anos não foi documentada.

A utilização de bupivacaína no bloqueio dos nervos major em crianças com idades entre 1 e 12 anos não foi documentada.

Para anestesia epidural em crianças devem ser administradas doses incrementais consoante a idade e peso dado que a anestesia epidural, especialmente a nível torácico pode resultar em hipotensão grave e insuficiência respiratória.

Cada ml de Bupivacaína 2,5 mg/ml solução injetável contém aproximadamente 0,15 mmol (3,38 mg) de sódio. Cada ml de Bupivacaína 5 mg/ml solução injetável contém aproximadamente 0,14 mmol (3,19 mg) de sódio. Deve ser tido em consideração por doentes em dieta controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A Bupivacaína deverá ser usada com precaução em doentes em tratamento com outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados com os anestésicos locais do tipo amida, como por exemplo certos antiarritmícos tais como lidocaína e mexiletina, visto os efeitos tóxicos sistémicos serem aditivos.

Não foram efetuados estudos específicos de interação entre a bupivacaína e medicamentos antiarritmícos de classe III (por exemplo, amiodarona), mas aconselha-se precaução (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de bupivacaína durante a gravidez em humanos. Estudos em animais demonstraram sobrevivência diminuída das crias e efeitos embriotóxicos (ver secção 5.3). Bupivacaína injetável não deve, portanto, ser administrada na gravidez a não ser que se considere que os benefícios ultrapassem os riscos.

As soluções de bupivacaína são contraindicadas para utilização no bloqueio paracervical em obstetrícia devido à possibilidade de ocorrência de bradicardia fetal após o bloqueio paracervical (ver secção 4.3).

Amamentação

A bupivacaína é excretada no leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não existe risco de afetar a criança em níveis terapêuticos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A bupivacaína tem uma influência menor na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Além do efeito anestésico direto, os anestésicos locais podem ter um efeito muito ligeiro na função mental e na coordenação, mesmo na ausência de toxicidade a nível do SNC e podem temporariamente afetar a locomoção e o estado de alerta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Uma injeção accidental no espaço subaracnoide pode levar a níveis muito elevados de anestesia espinal possivelmente com apneia e hipotensão grave.

O perfil de reações adversas para a Bupivacaína é semelhante ao de outros anestésicos locais de ação prolongada. As reações adversas causadas pelo fármaco *per si* são difíceis de distinguir de outros efeitos fisiológicos do bloqueio nervoso (p. ex. diminuição da pressão sanguínea, bradicardia), eventos causados diretamente (p. ex. traumatismo neurológico) ou indiretamente (p. ex. abcesso epidural) pela punção da agulha.

Lesões neurológicas são raras mas bem reconhecidas como consequência de anestesia regional e especialmente de anestesia epidural e espinal. Podem dever-se a várias causas, p. ex. lesão direta dos nervos espinais ou medula espinal, síndrome da artéria espinal anterior, injeção de uma substância irritante, ou injeção de uma solução não-estéril. Podem resultar em áreas localizadas de parestesia ou anestesia, fraqueza motora, perda de controlo do esfínter e paraplegia. Ocasionalmente podem ser permanentes.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas consideradas como provavelmente relacionadas com o tratamento com bupivacaína observadas em ensaios clínicos com produtos relacionados e experiência pós-comercialização são descritas na tabela abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas usando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela de Reações Adversas Medicamentosas (RAM)

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa Medicamentosa
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações alérgicas, reação anafilática/choque (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	parestesia, tonturas
	Pouco frequentes	Sinais e sintomas de toxicidade do SNC (convulsões, parestesia circumoral, dormência da língua, hiperacusia, distúrbios visuais, perda

		de consciência, tremor, atordoamento, acufenos, disartria, espasmos musculares)
	Raros	Neuropatia, lesões nos nervos periféricos, aracnoidite, paresia e paraplegia
Afeções oculares	Raros	Diplopia
Cardiopatias	Frequentes	Bradicardia (ver secção 4.4)
	Raros	Paragem cardíaca (ver secção 4.4), arritmias cardíacas
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão (ver secção 4.4)
	Frequentes	Hipertensão (ver secção 4.5)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vómitos
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Retenção urinária

Disfunção hepática, com aumentos reversíveis da GOT, GPT, fosfatas alcalinas e bilirrubina foi observada após injeções repetidas ou perfusões de longa duração de bupivacaína. Se forem observados sinais de disfunção hepática durante o tratamento com bupivacaína, o fármaco deve ser descontinuado.

População pediátrica

Reações adversas em crianças são semelhantes às que ocorrem em adultos, contudo, em crianças, os sinais precoces de toxicidade de anestésicos locais podem ser difíceis de detetar em casos onde o bloqueio ocorre durante a anestesia geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Uma injeção intravascular accidental de anestésicos locais pode causar reações tóxicas sistémicas imediatas (de segundos a alguns minutos). Em caso de sobredosagem, a toxicidade sistémica aparece posteriormente (15-60 minutos após injeção) devido ao aumento mais lento na concentração sanguínea do anestésico local.

Toxicidade sistémica aguda

As reações tóxicas sistémicas envolvem principalmente o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular.. Estas reações são causadas por concentrações sanguíneas elevadas de um anestésico local, que podem ocorrer devido a injeção intravascular (accidental), sobredosagem ou excepcionalmente absorção rápida de zonas altamente vascularizadas (ver secção 4.4). Os efeitos no SNC são semelhantes para todos os anestésicos locais do tipo amida, enquanto que as reações cardiovasculares são mais dependentes do fármaco, quer de forma quantitativa como qualitativa.

Toxicidade do sistema nervoso central é uma resposta gradual com sinais e sintomas de gravidade crescente. Os primeiros sintomas são normalmente parestesia circumoral, dormência da língua, atordoamento, hiperacusia, acufenos e distúrbios visuais. Disartria, espasmos musculares ou tremores são mais graves e precedem o início de convulsões generalizadas. Estes sinais não devem ser confundidos com comportamento neurótico. Pode seguir-se inconsciência e convulsões de grande mal, que podem durar entre alguns segundos a vários minutos. Após as convulsões ocorrem rapidamente hipoxia e hipercapnia devido a um aumento da atividade muscular, juntamente com problemas na respiração e possível perda de vias aéreas funcionais. Em casos graves, pode ocorrer apneia. Acidose, hipercaliemia e hipoxia aumentam e prolongam os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.

A recuperação ocorre devido à redistribuição do anestésico local do sistema nervoso central e subsequente metabolismo e excreção. A recuperação pode ser rápida exceto se grandes quantidades de fármaco tiverem sido injetadas.

Toxicidade do sistema cardiovascular pode ser observada em casos graves e é geralmente precedida por sinais de toxicidade no sistema nervoso central. Em doentes sob sedação forte ou aos quais tenha sido administrada uma anestesia geral, podem estar ausentes os sintomas prodromicos no SNC. Pode ocorrer hipotensão, bradicardia, arritmia e até paragem cardíaca como resultado de elevadas concentrações sistémicas de anestésicos locais, mas em casos raros ocorreu paragem cardíaca sem efeitos prodromicos no SNC.

Em crianças, pode ser difícil detetar sinais precoces de toxicidade de anestésicos locais em casos onde o bloqueio ocorre durante uma anestesia geral.

Tratamento de toxicidade aguda

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

O tratamento de um doente com toxicidade sistémica consiste em parar convulsões e assegurar uma ventilação adequada com oxigénio, se necessário com ventilação assistida ou controlada (respiração). Se ocorrerem convulsões, estas devem ser tratadas imediatamente por injeção intravenosa de tiopental 100-200 mg ou diazepam 5-10 mg.

Convulsões prolongadas podem comprometer a ventilação e oxigenação do doente. Assim sendo, a injeção de um relaxante muscular (p.ex. succinilcolina 1 mg/kg por peso corporal) irá facilitar a ventilação, e a oxigenação pode ser controlada. A intubação endotraqueal precoce deve ser considerada nestas situações.

Assim que as convulsões tenham sido controladas e assegurada uma ventilação adequada dos pulmões, não é geralmente necessário outro tratamento. Se estiver presente hipotensão, deve contudo ser administrado um vasopressor, de preferência com atividade inotrópica, p. ex. efedrina 15-30 mg, por via intravenosa.

Se ocorrer uma paragem cardíaca, deve ser instituída de imediato ressuscitação cardiopulmonar. É de vital importância manter uma oxigenação ótima e assistir a ventilação e circulação, bem como proceder ao tratamento da acidose.

No caso de ocorrer depressão cardiovascular (hipotensão, bradicardia), deve ser considerado o tratamento apropriado com fluidos intravenosos, vasopressores, agentes inotrópicos e/ou emulsões lipídicas. As crianças devem ser tratadas com doses proporcionais à sua idade e peso.

A paragem cardíaca devida à bupivacaína pode ser resistente à desfibrilação elétrica e a ressuscitação deve ser mantida energicamente durante um período prolongado.

Blockio espinal alto ou total que cause paralisia respiratória e hipotensão durante a anestesia epidural deve ser tratado pela manutenção das vias aéreas e administração de oxigénio por ventilação assistida ou controlada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.2 Sistema Nervoso Central. Anestésicos locais, ATC code: N01BB10

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O cloridrato de bupivacaína é um anestésico local de ação prolongada do tipo amida com efeitos anestésicos e analgésicos. Em doses elevadas, produz anestesia cirúrgica, enquanto que em doses inferiores produz blockio sensorial (analgesia) com um blockio motor menos pronunciado.

O início e a duração do efeito anestésico local da bupivacaína dependem da dose e do local de administração.

A bupivacaína, como outros anestésicos locais, causa um blockio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas pela prevenção do fluxo de iões de sódio pela membrana celular das fibras nervosas. Os canais de sódio da membrana nervosa são considerados como recetores das moléculas dos anestésicos locais.

Os anestésicos locais podem ter efeitos similares em outras membranas excitáveis p. ex. no cérebro e no miocárdio. Se quantidades excessivas de fármaco alcançarem a circulação sistémica, podem aparecer sinais e sintomas de toxicidade, com origem no sistema nervoso central e cardiovascular.

A toxicidade no sistema nervoso central (ver secção 4.8.1) normalmente precede os efeitos cardiovasculares dado que a toxicidade do sistema nervoso central ocorre em concentrações plasmáticas inferiores. Efeitos diretos de anestésicos locais no coração incluem condução lenta, inotropismo negativo e eventualmente, paragem cardíaca.

Efeitos cardiovasculares indiretos (hipotensão, bradicardia) podem ocorrer após administração epidural dependendo da extensão do blockio dos nervos simpáticos concomitante.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A bupivacaína tem um pKa de 8.2 e um coeficiente de partição de 346 (25°C n-octanol/tampão fosfato de pH 7.4). Os metabolitos têm uma atividade farmacológica que é menor que a da bupivacaína.

A concentração plasmática de bupivacaína depende da dose, via de administração e vascularização do local de injeção.

A bupivacaína demonstra uma absorção completa e bifásica a partir do espaço epidural, com semividas da ordem de 7 min e 6 horas, respectivamente. A absorção lenta é o fator limitante na eliminação da bupivacaína, o que explica o motivo pelo qual a semivida aparente de eliminação após administração epidural é mais prolongada do que após a administração intravenosa.

Distribuição e eliminação

A bupivacaína tem uma depuração plasmática total de 0,58 l/min, um volume de distribuição no estado estacionário de 73 l, uma semivida terminal de 2,7 h e um rácio de extração hepática intermédia de 0,38 após administração intravenosa. Liga-se marioritariamente à glicoproteína ácida alfa-1 com ligação plasmática de 96%. A depuração de bupivacaína é quase na totalidade devida ao metabolismo hepático e mais sensível a alterações na função intrínseca das enzimas hepáticas do que na perfusão hepática.

População pediátrica

Em crianças, a farmacocinética é semelhante à dos adultos.

Um aumento na concentração plasmática total foi observado durante uma perfusão epidural contínua. Está relacionado com um aumento pós-operatório na glicoproteína alfa 1-ácida. A concentração do fármaco não ligado, p.ex. farmacologicamente ativa, é semelhante antes e depois de cirurgia.

A bupivacaína atravessa rapidamente a placenta e o equilíbrio relacionado com a concentração do fármaco não ligado é rapidamente atingido. O grau de ligação às proteínas plasmáticas no feto é inferior ao da mãe, com resultados inferiores na concentração plasmática total no feto.

A bupivacaína é extensamente metabolizada no fígado, predominantemente por hidroxilação aromática para 4-hidroxi-bupivacaína e N-dealquilação para PPX, ambas mediadas pelo citocromo P4503A4. Cerca de 1% de bupivacaína é excretada na urina como fármaco inalterado em 24 horas e aproximadamente 5% como PPX. As concentrações plasmáticas de PPX e de 4-hidroxi-bupivacaína durante e após administração contínua de bupivacaína são inferiores quando comparadas ao fármaco principal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade aguda e subcrónica, dados não clínicos não revelaram riscos especiais para além dos já previamente reportados anteriormente neste documento.

O potencial mutagénico e carcinogénico da bupivacaína não foi determinado.

A bupivacaína atravessa a placenta. Em estudos de toxicidade reprodutiva, foi observada uma diminuição na sobrevivência das crias de ratos e letalidade embrionária em coelhos quando as doses de bupivacaína foram cinco a nove vezes superiores à dose diária máxima recomendada em humanos. Um estudo em macacos rhesus indicou comportamento pós-natal alterado após exposição à bupivacaína no nascimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I de 10 ml.

Cada embalagem contém 1, 5, 10, 20 e 100 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para uma única utilização.

Apenas se devem utilizar soluções límpidas praticamente livres de partículas. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aurovitas Unipessoal, Lda.

Avenida do Forte, No 3

Parque Suécia, Edifício IV, 2o

2794-038 Carnaxide

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
24-01-2017
INFARMED