

The logo for Clarís, featuring the word "Clarís" in a blue serif font with a red underline under the "is".

Clarís

BUPICAN
(cloridrato de bupivacaína)

Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL



BUPICAN
cloridrato de bupivacaína 5 mg/mL
Solução injetável

Anestésico local sem vasoconstritor

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável estéril e apirogênica

Apresentação: Frasco-ampola de vidro de 20 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIDE POSOLOGIA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém:

cloridrato de bupivacaína	5,27 mg*
*eq. a cloridrato de bupivacaína anidra	5,00 mg
excipientes	q.s.p. 1 mL

Excipientes: cloreto de sódio, hidroxibenzoato de metila, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

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 pósoperatória. Bloqueios de longa duração ou anestesia peridural onde a epinefrina é contra-indicada 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 opioides 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 superdose) 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 espinhal, dependendo da extensão do bloqueio simpático concomitante.

Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa de 8,1 e é mais lipossolúvel que a lidocaína. A solubilidade do cloridrato de bupivacaína é limitada em pH > 6,5. Isto deve ser levado em consideração quando soluções alcalinas, como carbonato, são adicionadas, pois pode ocorrer precipitações. A velocidade de absorção sistêmica depende da dose, da via de administração e da vascularização do local da injeção. O bloqueio intercostal proporciona o maior pico de concentração plasmática, devido à rápida absorção (concentração plasmática máxima na ordem de 1 – 4 mg/L após uma dose de 400 mg), enquanto injeções abdominais subcutâneas resultam na maior concentração plasmática. Bloqueios de plexo maiores e bloqueios epidurais são intermediários. Em crianças, absorção rápida e altas concentrações plasmáticas (na ordem de 1-1,5 mg/L após uma dose de 3 mg/Kg) são observadas com bloqueio caudal. A absorção pode ser 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 73 L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 horas e uma taxa de extração hepática intermediária de 0,40. No plasma, o cloridrato de bupivacaína liga-se principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida com taxa de ligação plasmática de 96%. A meia-vida de eliminação terminal é prolongada no recém-nascido em até 8 horas. Em crianças, acima de 3 meses, a meia-vida de eliminação é similar a dos adultos. Um aumento na concentração de alfa-1-glicoproteína ácida, que ocorre no pós-operatório de cirurgias maiores, pode causar um aumento na concentração plasmática total de cloridrato de bupivacaína. O nível de fármaco livre permanecerá o mesmo. Isto explica porque as concentrações plasmáticas totais acima do nível limiar tóxico aparente de 2,6 – 3,0 mg/L são bem toleradas. O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio em relação ao fármaco livre será alcançado. A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto. O cloridrato de bupivacaína está presente no leite materno em concentrações menores que as concentrações no plasma materno. Cerca de 6% do cloridrato de bupivacaína é excretado na urina como droga inalterada em 24 horas, e aproximadamente 5% como o metabólito N-dealquilado, 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% 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, por exemplo, metabissulfito de sódio, nas soluções contendo epinefrina. As soluções de cloridrato de bupivacaína são contraindicadas em associação com anestesia regional intravenosa (Bloqueio de Bier) uma vez que a passagem accidental 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.

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 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.

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

Injeções retro e peri-bulbares 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 aperfeiçoar 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, 5-10 mg de efedrina intravenosamente, podendo ser repetida, se necessário.

Uso pediátrico

A utilização de Bupican (cloridrato de bupivacaína) em crianças 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 de Bupican (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 as 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.

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

Bupican (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 (entre 15°C e 30°C). Não congelar. Proteger da luz e umidade. Pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

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.

Depois de aberto, este medicamento poderá ser utilizado em até 3 dias.

Bupican é uma solução 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 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 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
Infiltração	0,50%	5-30
Anestesia peridural contínua	0,50%	10 inicialmente, seguindo por 3-8 cada 4-6 horas
Bloqueio intercostal	0,50%	2-3 por nervo para um total de 10 nervos
Bloqueios maiores (Peridural, caudal e plexo braquial)	0,50%	15-30
Anestesia Obstétrica As doses abaixo são doses iniciais que podem ser repetidas a cada 2-3 horas, se necessário		
Anestesia peridural e caudal (para parto vaginal)	0,50%	6-10
Bloqueio peridural (cesária)	0,50%	15-30

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- encher a seringa com o diluente apropriado;
- 3- segurar a seringa verticalmente à borracha;
- 4- perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
- 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.

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

Bupican (cloridrato de bupivacaína) pode causar efeitos tóxicos agudos se ocorrerem níveis sistêmicos altos devido à injeção intravascular acidental, excepcionalmente absorção rápida ou superdosagem (ver ítem Características e Superdose). 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 > 1/10 (> 10%)	Transtorno vascular: hipotensão Transtorno gastrointestinal: náusea
Comum > 1/100 (> 1%)	Transtorno do sistema nervoso: parestesia e tontura Transtorno cardíaco: bradicardia (diminuição do ritmo cardíaco) Transtorno vascular: hipertensão Transtorno gastrointestinal: vômito Transtorno urinário e renal: retenção urinária
Incomum > 1/1.000 (> 0,1%)	Transtorno 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 (< 0,01%)	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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. 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 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 carbábia 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 rodromáticos 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 100-150 mg intravenoso abortará as convulsões rapidamente. Como alternativa, pode -se administrar diazepam 5-10 mg intravenoso, embora sua ação seja mais lenta. Suxametônio interrompe as convulsões musculares rapidamente, mas requer intubação traqueal e ventilação controlada, e deverá ser usado somente por médicos treinados para este procedimento. Se a depressão cardiovascular for evidente (hipotensão, bradicardia), efedrina 5-10 mg por via intravenosa deve ser administrada e repetida, se necessário, após 2- 3 min. Se ocorrer parada circulatório, 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.

A 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.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no MS nº 1.4277.0032

Farmacêutica Responsável:

Livia Gregório Honma

CRF-SP: 40.863

Fabricado por:

Clarís Injectables Limited

Unidade 1, Vasana – Chacharwadi,

Ahmedabad-382 213, Índia

Registrado e Importado por:

Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Alameda Araguaia. 3852 – Tamboré

Barueri – SP – CEP: 06455-000

CNPJ 02.455.073/0001-01

Comercializado por:

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP

SAC: 0800 11 1559



The logo for Clarís, featuring the word "Clarís" in a blue serif font with a red underline under the "is".

Clarís

BUPICAN HEAVY
(cloridrato de bupivacaína com glicose)

Clarís Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Solução injetável

5 mg/mL



BUPICAN
cloridrato de bupivacaína 5 mg/mL com glicose
Solução injetável

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável estéril e apirogênica

Apresentação: Embalagem com 1, 5, 10 ou 50 ampolas de vidro de 4 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRATECAL (para raquianestesia hiperbárica)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

cloridrato de bupivacaína 5,27 mg*

*equivalente a bupivacaína anidra 5,00 mg

excipientes q.s.p. 1 mL

Excipientes: glicose anidra (80 mg), hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto Bupican Heavy não deve ser reesterilizado.

Não é recomendado a adição de soluções ao Bupican Heavy.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. Quando administrada como um anestésico para raquianestesia tem um rápido início de ação e uma duração de média a longa. A duração é dose dependente. O cloridrato de bupivacaína é hiperbárico e a sua difusão inicial no espaço subaracnóide é consideravelmente afetada pela gravidade. O cloridrato de bupivacaína hiperbárico difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas, mesmo na posição horizontal quando o efeito da gravidade é mínimo. Devido à maior distribuição intratecal e à consequente menor concentração média, a duração da anestesia tende a ser menor. Portanto, as soluções sem glicose produzem um nível de bloqueio mais baixo, mas de maior duração, que a solução hiperbárica.

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa de 8,1 a 25°C e um coeficiente de partição óleo/água de 27,5. A absorção a partir do espaço subaracnóide é relativamente lenta e este fato, juntamente com a pequena dose necessária para a raquianestesia, lenta a concentração plasmática máxima, que é aproximadamente 0,4 mcg/mL para cada 100 mg injetados. Isto significa que a máxima dose recomendada (20 mg) resultaria em níveis plasmáticos inferiores a 0,1 mcg/mL. Após injeção i.v., o cloridrato de bupivacaína tem um clearance plasmático total de 0,58 L/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 73 L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 h e uma taxa de extração hepática de 0,40. O clearance do cloridrato de bupivacaína é quase completamente devido ao metabolismo hepático, e depende do fluxo sanguíneo hepático e da atividade das enzimas metabolizadoras. O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio com respeito ao fármaco livre será alcançado. A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto.

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não acarreta risco para a criança. Somente 6% do cloridrato de bupivacaína é excretada na forma inalterada, sendo os principais metabólitos a 2,6-pipecolilixilidina (PPX) e seus derivados. A duração da analgesia (até o nível dos segmentos T10 e T12) varia entre 2 e 3 horas. A solução de cloridrato de bupivacaína hiperbárica a 0,5% produz moderado relaxamento muscular dos membros inferiores que dura por 2 a 2,5 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgia abdominal (45 – 60 min). A duração do bloqueio motor não excede a duração da analgesia.

3. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Septicemia.

Anemia perniciosa com degeneração subaguda da medula espinhal.

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

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

Choque cardiogênico e choque hipovolêmico.

Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

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

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Independentemente do anestésico local usado, podem ocorrer hipotensão e bradicardia. Este risco pode ser reduzido quer seja pelo aumento do volume circulatório com soluções cristaloidais, ou injetando um vasopressor como a efedrina 20 – 40 mg i.m., ou tratado imediatamente com, por exemplo, 5 – 10 mg de efedrina intravenosamente, que pode ser repetida, se necessário. A hipotensão é comum em pacientes com hipovolemia devida a hemorragia ou desidratação e naqueles com oclusão cavo-aórtica devida a tumor abdominal ou ao útero grávido na gravidez avançada. A hipotensão é mal tolerada por pacientes com doenças coronarianas ou cerebrovasculares. A raquianestesia pode ser imprevisível e bloqueios 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 devida a acidente vascular cerebral, etc., não são adversamente afetadas pela raquianestesia, mas exigem cuidados.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas

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

Uso durante a gravidez e lactação

É razoável presumir que tem sido administrada o cloridrato bupivacaína a um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Até o momento, nenhum distúrbio específico do processo reprodutivo foi relatado, como exemplo, nenhum aumento da incidência de má-formações.

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

Como para qualquer outra droga, o cloridrato de bupivacaína somente deve ser 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.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não congelar. Proteger da luz. Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína +glicose não deve ser re-esterilizada. Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções à cloridrato de bupivacaína hiperbárica.

A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola. Qualquer solução que sobrar deve ser descartada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Bupican Heavy é uma solução límpida, incolor a quase incolor, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intratecal

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2 – 4 mL (10 – 20 mg) de cloridrato de bupivacaína. A difusão do anestésico obtida com cloridrato de bupivacaína hiperbárica depende de vários fatores, sendo os mais importantes o volume da solução injetada e a posição do paciente.

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

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

8. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela 1 - Frequência das reações adversas:

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

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

9. SUPERDOSE

A primeira consideração é a prevenção, sendo a mesma através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratório e cardiovascular e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser administrado oxigênio.

Os sintomas mais comuns decorrentes da superdose são: hipotensão, apnéia e convulsões. O tratamento de raquianestesia alta consiste em assegurar e manter livre a passagem de ar e ventilação, utilizado oxigênio por ventilação controlada ou assistida, de acordo com a necessidade 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 tenha ocorrido.

As convulsões, quando ocorrem, devem ser tratadas rapidamente pela administração intravenosa de 5 – 100 mg de succinilcolina e/ou 5 – 15 mg de diazepam. Alternativamente, pode-se utilizar 100 – 200 mg de tiopentona. Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação. Deve-se administrar epinefrina em repetidas doses e bicarbonato de sódio o mais rápido possível.

A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser controlada administrando líquidos intravenosamente (como cloreto de sódio 0,9% ou ringer lactato) como tentativa de aliviar a obstrução mecânica do retorno venoso, ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina que aumenta a força de contração do miocárdio) e se indicado, administrando expansores do plasma ou sangue total.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no MS nº 1.4277.0032

Farmacêutica Responsável:
Livia Gregório Honma
CRF-SP: 40.863

Fabricado por:

Claris Injectables Limited
Unidade 1, Vasana – Chacharwadi,
Ahmedabad-382 213, Índia

Registrado e Importado por:

Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.
Alameda Araguaia, 3852 – Tamboré
Barueri – SP – CEP: 06455-000
CNPJ 02.455.073/0001-01

Comercializado por:

União Química Farmacêutica Nacional S.A.
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP

SAC: 0800 11 1559





Histórico de Mudança do Produto

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
15/06/2016	Gerado no momento do peticionamento	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	15/06/2016	Gerado no momento do peticionamento	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	15/06/2016	Identificação do Produto	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
15/06/2016	1927322/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2016	1927322/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL
01/07/2013	0524338/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2013	0524338/13-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2013	Adequação da Bula do Bupican e Bupican Heavy conforme Bula Padrão dos Medicamentos Cloridrato de Bupivacaína e Cloridrato de Bupivacaína Hiperbárica – Adequação à RDC 47/09.	VP VPS	Solução injetável 5 mg/mL