

**Xylestesin[®] Isobárico
(cloridrato de lidocaína)**

Solução Injetável

20 mg/mL (2%)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xylestesin® Isobárico
cloridrato de lidocaína
sem conservantes

APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 40 ampolas de 5mL em estojos esterilizados.

USO INTRAVENOSO E INTRAMUSCULAR

(Uso intravenoso, tanto por injeção como por infusão contínua, ou via intramuscular)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

cloridrato de lidocaína..... 20 mg*

* equivalente a 21,33 mg de cloridrato de lidocaína monoidratado

Veículo Estéril qsp 1 mL

(Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Quando administrado por via intravenosa ou intramuscular está especialmente indicado no controle das arritmias ventriculares agudas como aquelas que ocorrem relacionadas ao infarto agudo do miocárdio ou durante a manipulação cardíaca, em cirurgias cardíacas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A lidocaína é um fármaco eficaz no tratamento da taquicardia ventricular secundária à isquemia e infarto agudo do miocárdio em adultos com cardiopatia coronária.

Doze pacientes com contrações ventriculares prematuras frequentes, voltaram a um ritmo normal após dose intravenosa repetida de 50 mg. O ritmo regular foi restaurado em 11 deles. Bigeminismo estava presente em nove pacientes e a conversão para ritmo normal ocorreu em todos os pacientes após 50 ou 100 mg de lidocaína. Sete pacientes apresentavam taquicardia ventricular; em cada um deles 100 mg de lidocaína como dose inicial; apenas um paciente recebeu 500 mg durante um período de 30 minutos. Seis destes pacientes voltaram ao ritmo basal depois de lidocaína.¹

Estudo avalia o tratamento das arritmias ventriculares associado a doença das coronárias. Pacientes com taquicardia ventricular, extrassístoles ventriculares frequentes, foram indicados para tratamento com lidocaína endovenosa. 13 pacientes receberam lidocaína em bolus, de 25 a 100 mg. 26 pacientes receberam infusão contínua numa dose que variou de 0,5 a 10 mg por minuto, ou 7 a 128 µg/kg/minuto. Todos os casos de taquicardia ventricular foram abolidos em 2 minutos com o tratamento farmacológico.²

Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes com infarto do miocárdio e elevação do segmento ST com taquicardia ventricular (TV) sustentada. Nas primeiras 3 horas após a taquicardia ventricular/fibrilação ventricular (TV/FV), amiodarona (RR: 0,39 IC: 95% 0,21- 0,71) e lidocaína (HR: 0,72, IC 95%: 0,53-0,96) foram associadas com menor risco de morte. No período agudo após TV / FV complicando para infarto agudo do miocárdio, tanto amiodarona e lidocaína foram associadas a melhor sobrevida.³

¹ Harrison DC, Sprouse JH, Morrow AG. The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide. Clinical and physiologic studies of their cardiovascular effects in man. Circulation. 1963 oct;28:486-91.

² Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, Harrison DC. Effect of Lidocaine on ventricular Arrhythmias in patients with coronary heart disease. New England Journal of Medicine. 1967 Dec 7;277(23):1215-9.

³ Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction*. Critical Care Medicine. 2011 Jan;39(1):78-83.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: O Xylestesin® isobárico é uma solução estéril de cloridrato de lidocaína, sem conservante. A lidocaína é um agente antiarrítmico para administração intravenosa, tanto por injeção como por infusão contínua, ou por administração intramuscular.

Mecanismo de Ação: *In vitro*, a lidocaína atua nas fibras de Purkinje deprimindo as formas de automatismo anormal, como os pós-potenciais precoces e tardios. *In vivo*, a lidocaína pode encurtar a refratariedade no sistema His-Purkinje, e parte deste efeito é devido à inibição da atividade neural simpática na fibra miocárdica. As condições do meio extracelular influenciam de modo significativo os efeitos da lidocaína. A lidocaína aumenta a capacidade de bloquear os canais rápidos de sódio nas seguintes situações: pH reduzido, velocidades rápidas de estimulação, o aumento nas concentrações extracelulares de potássio, a redução de potássio e a redução do potencial da membrana. O fármaco possui rápida cinética de “ligação-desligamento” dos receptores (canais inativados de sódio). A lidocaína pode aumentar a refratariedade em fibras parcialmente despolarizadas, reduzir a atividade intracelular do sódio e a magnitude das correntes transitórias de influxo responsáveis por algumas formas de pós-potenciais. A atividade do cálcio intracelular pode ser reduzida pelo mecanismo de troca cálcio-sódio.

A lidocaína pode converter áreas de bloqueio unidirecional em bloqueio bidirecional durante a isquemia e prevenir o desenvolvimento de fibrilação ventricular por impedir a fragmentação de grandes frentes organizadas de onda em frentes heterogêneas. O fármaco não afeta a condução nas vias acessórias.

Hemodinâmica: Em doses terapêuticas, a lidocaína tem efeitos hemodinâmicos mínimos em pacientes normais e em pacientes com doença cardíaca.

A lidocaína tem mostrado causar nenhuma, ou mínima diminuição na contratilidade ventricular, débito cardíaco, pressão arterial ou frequência cardíaca.

Farmacocinética e Metabolismo: A absorção do anestésico local ocorre mais rapidamente logo após a aplicação endotraqueal. Em virtude das propriedades inerentes da lidocaína, ela é usada em grande variedade de aplicações na anestesia, como bloqueios, no tratamento de arritmias ventriculares e em situações mais raras, no controle do status epilepticus quando refratário a outros tratamentos. A lidocaína é bem absorvida no trato gastrointestinal, mas pouco medicamento intacto aparece na circulação devido a biotransformação no fígado. A lidocaína é rapidamente metabolizada pelo fígado e o restante inalterado do medicamento e metabólitos são excretados pelos rins.

A N-desalquilação oxidativa, o principal caminho do metabolismo, resulta nos metabólitos monoetilglicina xilidida e glicina xilidida. As atividades farmacológica e toxicológica desses metabólitos são similares, mas menos potentes que a lidocaína.

O metabólito primário da urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

Estudos do metabolismo da lidocaína após injeção intravenosa em bolus mostram que a meia vida de eliminação do fármaco é de 1,5 a 2,0 horas. Há dados que indicam que a meia vida pode ser de 3 horas ou mais seguido de infusões de mais de 24 horas.

Justamente pelo seu rápido índice de metabolização, qualquer condição que afete a função do fígado, incluindo mudanças no fluxo sanguíneo do fígado, que pode resultar a partir de insuficiência cardíaca congestiva grave ou choque, poderá alterar a cinética da lidocaína. A meia vida pode ser dobrada em pacientes com disfunção hepática. As disfunções renais não afetam a cinética da lidocaína, porém podem aumentar a concentração de metabólitos.

Os efeitos terapêuticos da lidocaína estão geralmente associados com níveis de plasma de 6 a 25 µmol/L (1,5 a 6 µg da base livre por mL). A proporção da distribuição do sangue no plasma é de aproximadamente 0,84. As manifestações adversas objetivas se tornam cada vez mais aparentes com aumento nos níveis plasmáticos acima de 6,0 µg de base livre por mL.

A ligação plasmática da lidocaína é dependente da concentração e a fração ligada diminui com o aumento da concentração. Em concentrações de 1 a 4 µg da base livre por mL, 60 a 80% da lidocaína está ligada a proteínas. Além da concentração da lidocaína, a fração ligada é dependente da concentração do plasma da α-1- glicoproteína ácida.

A lidocaína atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. A diálise tem efeitos desprezíveis na cinética da lidocaína. Os fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressores do SNC afetam os níveis de lidocaína no SNC, necessários para produzir claros efeitos sistêmicos.

Quando uma dose apropriada do fármaco é administrada por via intramuscular no músculo deltóide, níveis sanguíneos antiarrítmicos efetivos são geralmente obtidos dentro de 5 a 15 minutos e geralmente persistem por 60 a 90 minutos. A absorção a partir de outros locais por via intramuscular, tais como vasto lateral e glúteos é pequena, resultando em baixos níveis sanguíneos durante a primeira hora.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Xylestesin®** isobárico está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. O medicamento não deve ser usado em pacientes com a síndrome de Stoke-Adams, Wolff-Parkinson-White ou com graus severos de bloqueios sinoatrial, atrioventricular ou bloqueio intraventricular na ausência de um marca-passo artificial.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A fim de controlar eventuais reações adversas, equipamento de ressuscitação, oxigênio e outros fármacos de ressuscitação devem estar imediatamente disponíveis quando **Xylestesin®** isobárico é usado.

A segurança e eficácia da lidocaína dependem da dose correta, da técnica adequada, de precauções adequadas e rapidez nas emergências. Repetidas doses de lidocaína podem causar aumento significativo nos níveis sanguíneos e a tolerância varia caso a caso. Pacientes idosos, debilitados e doentes graves deverão ter doses reduzidas de acordo com seu estado clínico. A lidocaína deverá ser usada com precaução em pacientes com conhecida reação de hipersensibilidade.

A toxicidade sistêmica pode resultar em manifestações de depressão do sistema nervoso central (sedação) ou irritabilidade, os quais podem progredir em convulsões acompanhadas por depressão e/ou parada respiratória. O reconhecimento precoce dos sinais premonitórios, da segurança da oxigenação adequada e, quando necessário, do estabelecimento de vias aéreas artificiais com suporte ventilatório são essenciais para o controle destes problemas. Se as convulsões persistirem apesar da terapia ventilatória com oxigênio, podem ser usados medicamentos anticonvulsivantes por via intravenosa.

Exemplos desses fármacos incluem os benzodiazepínicos (ex: diazepam 0,1 mg/kg) e barbitúricos de ação ultracurta (ex: tiopental). Se o paciente estiver sob anestesia, um relaxante muscular de ação curta (ex: succinilcolina) pode ser usado. Medicamentos de ação longa devem ser usados somente quando as convulsões recorrentes são evidenciadas.

Se ocorrer depressão circulatória, vasopressores podem ser usados.

Monitoramento eletrocardiográfico constante é essencial para a administração apropriada do medicamento. Sinais de depressão excessiva da atividade elétrica cardíaca como disfunção do nódulo sinusal, prolongamento do intervalo P-R e complexo QRS ou o aparecimento ou agravamento de arritmias devem ser acompanhados por ajuste do fluxo e, se necessário, interrupção da infusão intravenosa deste agente.

Ocasionalmente, aceleração da taxa ventricular pode ocorrer quando o medicamento é administrado em pacientes com *flutter* atrial ou fibrilação atrial.

Deve-se tomar cuidado ao administrar o medicamento em pacientes com doenças hepáticas e renais, devido ao acúmulo do medicamento ou de seus metabólitos.

O **Xylestesin® isobárico** deve ser usado com cautela no tratamento de pacientes com hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva grave, choque, e todas as formas de bloqueio cardíaco. Em pacientes com bradicardia sinusal ou bloqueio cardíaco incompleto, a administração do medicamento por via intravenosa para a eliminação dos batimentos ectópicos ventriculares, sem aceleração precedente na velocidade cardíaca (ex: pela atropina, isoprotenol ou medição elétrica), pode promover frequente e sérias arritmias cardíacas ou bloqueio cardíaco completo.

A segurança dos anestésicos locais do tipo amida em pacientes com predisposição genética à hipertermia maligna não tem sido plenamente assegurada e, portanto, a lidocaína deve ser usada com cuidado em tais pacientes. Uma vez que não se sabe se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear esta reação e, uma vez que a necessidade de anestesia geral complementar não pode ser prevista com antecedência, sugere-se que esteja disponível um protocolo padrão para manejo desta reação.

Apesar de ser desconhecido a possibilidade de a lidocaína desencadear esta reação, doses elevadas resultando em concentração plasmática significativa, como pode ser realizado por infusão intravenosa, apresentam risco potencial a estes indivíduos. Os primeiros sinais são caracterizados com taquicardia, taquipneia, pressão arterial lábil e acidose metabólica que pode preceder a elevação da temperatura. O resultado bem-sucedido é dependente de diagnóstico precoce, rápida interrupção do agente desencadeante e instituição de tratamento, incluindo oxigenoterapia, além de medidas de suporte e administração de dantroleno.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

Efeitos teratogênicos: Os estudos de reprodução foram realizados em ratos com doses até 6,6 vezes maiores que a dose humana e não revelaram evidências de danos ao feto causados pela lidocaína. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Pelo fato dos estudos em reprodução animal nem sempre serem úteis para reproduzir as respostas humanas, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

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

Trabalho de Parto e Parto

Os efeitos da lidocaína à mãe e ao feto, quando utilizada no manejo das arritmias cardíacas durante trabalho de parto e parto, não são conhecidos. Sabe-se que a lidocaína rapidamente atravessa a barreira placentária.

Amamentação

Não se sabe se a lidocaína é excretada no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite materno, deve-se ter precaução quando lidocaína é administrada a lactante.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do medicamento em crianças, não foram estabelecidas por estudos clínicos controlados.

Uso em Idosos

Pacientes idosos são especialmente sensíveis aos efeitos de anestésicos parenterais locais. Por esta razão, possuem maior probabilidade de desenvolverem efeitos adversos.

Alterações de Exames Laboratoriais

A injeção intramuscular de lidocaína pode resultar no aumento do nível de creatinina fosfoquinase. Portanto, o uso da determinação desta enzima sem separação da isoenzima, como teste de diagnóstico para a presença de infarto agudo do miocárdio, pode ficar comprometido pela injeção intramuscular de lidocaína.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com lidocaína devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O Xylestesin® isobárico deve ser usado com cautela em pacientes com intoxicação digitalica acompanhada por bloqueio atrioventricular. O uso concomitante de agentes beta-bloqueadores ou cimetidina pode reduzir o fluxo sanguíneo hepático e com isso reduzir o *clearance* da lidocaína.

A lidocaína e a tocainida são farmacodinamicamente similares. O uso concomitante destes dois fármacos pode causar um aumento de reações adversas, incluindo reação no sistema nervoso central tal como convulsão.

O efeito da lidocaína para controle das arritmias cardíacas é potencializado com a administração concomitante ou prévia de propranolol.

Foram analisadas as interações medicamentosas com vários beta-bloqueadores (propranolol, metoprolol, nadolol e pindolol). O pré-tratamento com propranolol, metoprolol e nadolol aumentou a concentração sérica da lidocaína. Já o pré-tratamento com pindolol não afetou a concentração sérica da lidocaína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Protegido da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Solução límpida, essencialmente livre de partículas, incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da administração, os produtos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor do produto. Não usar o produto se a coloração estiver diferente de incolor e/ou contendo precipitado.

Quando os anestésicos do tipo amida são utilizados, equipamentos de ressuscitação, oxigenação e outros medicamentos afins deverão estar disponíveis.

O medicamento é administrado como agente antiarrítmico por injeção intravenosa direta, infusão intravenosa contínua e injeção intramuscular.

Necessário adquirir agulha e equipos de infusão. Para a administração intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–32 mm, e equipos de infusão IV com conector Luer (6%), compatíveis com a via de administração intravenosa. Para a intramuscular, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G–23G, com comprimento de 25–40 mm, compatíveis com a vias de administração intramuscular. A escolha final deve considerar o volume a ser administrado e o critério médico.

POSOLOGIA

Adultos

Injeção Intravenosa Direta: 1 a 1,5 mg/Kg podendo repetir a intervalos de 8-10 minutos até dose máxima de 3 mg/kg.

Infusão Intravenosa Contínua: após a administração direta pode seguir-se a infusão intravenosa contínua com velocidade inicial de 1 a 4 mg/min do cloridrato de lidocaína (0,014 a 0,050 mg/kg/min). A velocidade da infusão intravenosa deverá ser avaliada tão logo que o ritmo cardíaco do paciente estabilize ou ao menor sinal de toxicidade. Raramente será necessário continuar com infusão de lidocaína por períodos prolongados.

As soluções para infusão intravenosa podem ser preparadas pela adição de 1 g (ou 2 g) de cloridrato de lidocaína para um litro de solução de glicose 5% em água, usando técnicas assépticas. Aproximadamente uma solução de 0,1% (ou 0,2%) resultará deste procedimento; que seja, cada mililitro conterá aproximadamente 1 mg (ou 2 mg) de cloridrato de lidocaína. Nos casos em que a restrição de líquido é clinicamente apropriada, pode ser preparada uma solução mais concentrada.

O produto tem se mostrado quimicamente estável por 24 horas após diluição em glicose 5% em água. Entretanto, como com todas as misturas intravenosas, a diluição da solução deve ser feita exatamente antes de sua administração.

Injeção Intramuscular: a dose recomendada de cloridrato de lidocaína por via intramuscular é de 4,0 mg/kg. O músculo deltoide é recomendado como o local preferido da injeção, desde que os níveis sanguíneos terapêuticos da lidocaína ocorram rapidamente e o pico do nível sanguíneo é significativamente maior seguido de administração deltoide como comparado as injeções na coxa ou glúteos. As injeções devem ser feitas com aspiração frequente para evitar possível injeção intravascular inadvertidamente.

Assim que possível, e quando indicado, as injeções dos pacientes devem ser trocadas por infusão intravenosa. Entretanto, se necessário, uma injeção intramuscular adicional pode ser feita após um intervalo de 60-90 minutos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação rara ($>1/10.000$ e ≤ 1.000): anafilaxia, reação alérgica do fármaco.

- Relatos isolados: metemoglobinemia, desordem psicótica.

- Reações adversas com frequência desconhecida: porfiria intermitente aguda, reação de hipersensibilidade, miastenia grave, dor irradiada, dor transitória na coluna lombar, parada respiratória, hipotensão, colapso cardiovascular, bradicardia que pode levar a parada cardíaca, sonolência, tontura, apreensão, euforia, zumbido, visão turva ou visão dupla, vômito, sensações de calor, frio ou dormência, espasmos, tremores, convulsões, inconsciência e depressão respiratória.

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

10. SUPERDOSE

Emergências graves consequentes dos anestésicos locais geralmente estão relacionadas com altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso dos anestésicos. A monitorização dos sinais vitais cardiovasculares e respiratórios e o estado de consciência do paciente após administração do anestésico local são de grande importância e demandam atenção. Ao primeiro sinal de mudança deve-se administrar oxigênio.

A superdose do medicamento geralmente resulta em sinais de toxicidade do sistema nervoso central ou cardiovascular.

Se houver convulsões ou sinais de depressão e parada respiratória, a desobstrução das vias aéreas e adequação da ventilação devem ser asseguradas imediatamente.

Se as convulsões persistirem apesar da terapia ventilatória com oxigênio, podem ser usados agentes anticonvulsivantes por via intravenosa. Exemplos desses agentes incluem os benzodiazepínicos (ex: diazepam 0,1 mg/kg), barbitúricos de ação ultracurta (ex: tiopental) ou barbitúricos de ação curta (ex: pentobarbital). Se o paciente estiver sob anestesia, um relaxante muscular de ação curta (ex: succinilcolina) pode ser administrado.

Se ocorrer depressão circulatória, vasopressores podem ser usados. Se ocorrer parada cardíaca, devem ser instituídos procedimentos padrão de ressuscitação cardiopulmonar.

A diálise é de valor negligenciável no tratamento da superdose aguda do medicamento.

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

III - DIRETRIZES LEGAIS

Registro: 1.0298.0365

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Produzido por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 19 18

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE



R_0365_02-2