

**Novabupi sem vasoconstritor**  
**cloridrato de levobupivacaína**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução injetável**  
**0,25%; 0,5% e 0,75%**

**BULA PARA O PACIENTE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Novabupi® sem vasoconstritor**  
**cloridrato de levobupivacaína**  
em excesso enantiomérico de 50%

### APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 10 frascos-ampola de 20 mL de solução injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% sem vasoconstritor em estojos esterilizados.

**PARA INFILTRAÇÃO, BLOQUEIO NERVOSO, ANESTESIA CAUDAL EPIDURAL.**  
**NÃO ESTÁ INDICADO PARA RAQUIANESTESIA**

### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Cada mL da solução injetável de Novabupi® sem vasoconstritor contém:**

<b>Cada mL da solução injetável contém:</b>	<b>0,25%</b>	<b>0,50%</b>	<b>0,75%</b>
cloridrato de levobupivacaína ..... (em excesso enantiomérico de 50%)	2,5 mg	5,0 mg	7,5 mg
veículo estéril q.s.p. ....	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL

Excipientes: cloreto de sódio, metilparabeno, água para injetáveis.

## II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A Novabupi® é indicada para a produção de anestesia local ou regional em cirurgia e obstetrícia, e para o controle da dor pós-operatória.

Anestesia cirúrgica: epidural, bloqueio do nervo periférico; infiltração local.

Controle da dor: infusão epidural contínua ou bloqueio neural peridural intermitente; bloqueio neural periférico contínuo ou intermitente ou infiltração local.

Para analgesia epidural contínua, a Novabupi® pode ser administrada em combinação com fentanila epidural ou clonidina.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A Novabupi® faz parte dos anestésicos locais do tipo amino-amida.

A Novabupi® tem as mesmas propriedades farmacodinâmicas de outros anestésicos locais. A absorção sistêmica dos anestésicos locais pode produzir efeitos no sistema nervoso central e cardiovascular. Nas concentrações sanguíneas obtidas com doses terapêuticas, foram relatadas mudanças na condução cardíaca, excitabilidade, capacidade de refração, contratilidade e na resistência vascular periférica.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A Novabupi® é contraindicada em pacientes com história conhecida de hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer agente anestésico do tipo amida, ou a outros componentes da fórmula.

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

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### ADVERTÊNCIAS

Em bloqueio com Novabupi®, pode ocorrer injeção não intencional intravenosa, resultando em parada cardíaca.

Pode haver necessidade de ressuscitação prolongada.

Assim como com outros anestésicos locais do tipo amida, a Novabupi® deve ser administrada com doses incrementais.

Por não poder ser injetada em doses grandes, não se recomenda para situações de emergência, onde seja necessário um início de ação rápida para a anestesia cirúrgica.

Historicamente, as pacientes grávidas têm alto risco em desenvolver arritmias cardíacas, parada cardiocirculatória e óbito, quando a bupivacaína tenha sido inadvertidamente e rapidamente injetada por via intravenosa.

**A Novabupi® na concentração de 0,75% deve ser evitada em pacientes obstétricas.**

Esta concentração é indicada somente para cirurgias que necessitam de relaxamento muscular profundo e longa duração. Para cesariana, é recomendada a solução de 5 mg/mL (0,5%) de Novabupi®, em doses de até 150 mg.

Os anestésicos locais somente deverão ser administrados por profissionais experientes no diagnóstico e controle da toxicidade dose-dependente e outras emergências agudas que possam surgir do tipo de bloqueio utilizado, e somente depois de se assegurar a disponibilidade imediata de oxigênio, outros fármacos para ressuscitação, equipamento de ressuscitação cardiopulmonar e de pessoal treinado necessário para tratamento e controle das reações tóxicas e emergências relacionadas (ver, também Reações Adversas e Precauções).

A falta ou a demora no atendimento da toxicidade dose-relacionada do fármaco e da hipoventilação, seja qual for o motivo e/ou alterações na sensibilidade, poderá levar ao desenvolvimento de acidose, parada cardíaca e possível óbito.

A solução de Novabupi® não deverá ser usada para produção de bloqueio anestésico paracervical obstétrico. Não existem dados que corroborem tal uso, existindo risco adicional para a bradicardia do feto e óbito. A anestesia intravenosa regional (bloqueio de Bier) não deverá ser realizada com Novabupi® devido à falta de experiência clínica e o risco de se atingir níveis sanguíneos tóxicos de levobupivacaína.

É essencial que a aspiração de sangue ou fluido cefalorraquidiano seja realizado antes de se injetar qualquer anestésico local, tanto a dose inicial como as doses suplementares, para evitar injeção intravascular ou intratecal. Entretanto, a aspiração negativa não garante que a injeção intravascular ou intratecal seja evitada. A Novabupi® deverá ser usada com cautela nos pacientes que receberam outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos desses fármacos são aditivos.

Em bloqueio do nervo periférico, quando grandes volumes de anestésicos locais são necessários, deve-se ter cautela no uso das concentrações maiores em mg/mL de Novabupi®.

## **PRECAUÇÕES**

### **Gerais**

A segurança e a eficácia dos anestésicos locais dependem da dose adequada, técnica correta, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. Equipamento de ressuscitação, oxigênio e medicamentos de reanimação devem estar disponíveis para uso imediato (ver Advertências e Reações Adversas). Deverá ser usada a mínima dose que resulte em anestesia efetiva, para evitar altos níveis plasmáticos ou dermatomais e graves reações adversas. As injeções deverão ser feitas lenta e fracionadamente, com aspirações frequentes antes e durante a injeção, para evitar injeção intravascular.

Quando a técnica de infusão contínua for usada, deve ser realizada aspiração com seringa antes e durante cada injeção suplementar. Durante a administração da anestesia epidural recomenda-se que a dose teste do anestésico local seja administrada inicialmente em jejum, e os efeitos sejam monitorizados em relação à toxicidade no sistema nervoso central e cardiovascular, também para os sinais de administração intratecal acidental, antes do procedimento. Quando as condições clínicas permitirem, deve-se considerar o uso de soluções de anestésicos locais que contenham epinefrina para a dose teste, uma vez que mudanças na circulação, compatíveis com a epinefrina, servem também como sinal de advertência de injeção intravascular acidental.

A injeção de repetidas doses de anestésicos locais pode causar aumentos significativos no nível plasmático com cada dose repetida, devido ao lento acúmulo do fármaco ou de seus metabólitos ou à lenta degradação metabólica. A tolerância a níveis sanguíneos elevados varia com a condição física do paciente.

Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia ou função cardiovascular alterada, especialmente bloqueio cardíaco.

Cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais cardiovasculares e respiratório (ventilação adequada) e o estado de consciência do paciente devem ser acompanhados após cada injeção de anestésico local. O clínico deve estar ciente que inquietação, ansiedade, fala incorreta, crises de ausência, entorpecimento e formigamento da boca e lábios, gosto metálico, zumbidos, vertigens, visão embaçada, tremores, contrações, depressão ou sonolência podem ser sinais prematuros de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.

Os anestésicos locais do tipo amida, tais como a Novabupi<sup>®</sup>, são metabolizados no fígado, portanto esses fármacos, especialmente em doses repetidas, devem ser usados com precaução em pacientes com doenças hepáticas.

Pacientes com doenças hepáticas graves, pela sua incapacidade de metabolizar normalmente os anestésicos locais, sofrem grande risco de desenvolvimento das concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais devem também ser usados com precaução em pacientes com função cardiovascular alterada, pois são menos capazes de compensar as mudanças funcionais associadas com o prolongamento de condução atrioventricular produzidas por estes fármacos.

Muitos fármacos, usados durante a condução da anestesia, são considerados agentes potencialmente causadores da hipertermia maligna. Não se sabe se os anestésicos do tipo amida podem desencadear este tipo de reação.

### **Anestesia Epidural**

Durante a administração epidural, a Novabupi<sup>®</sup> deve ser administrada em volumes incrementais de 3 a 5 mL, com tempo suficiente entre as doses para detectar manifestações tóxicas de injeção intravascular acidental ou intratecal.

As aspirações com seringa devem ser realizadas antes e durante cada injeção suplementar na técnica contínua (infusão por cateter). A injeção intravascular é possível, ainda que as aspirações para sangue sejam negativas.

Durante a administração da anestesia epidural, recomenda-se a administração inicial da dose teste e a monitorização dos efeitos antes que toda a dose seja administrada. A dose teste com um anestésico do tipo amida de curta ação, tal como 3 mL de lidocaína, é recomendada para a detecção de administração intratecal acidental. Isto se manifesta em alguns minutos por sinais de bloqueio subaracnoídeo (por exemplo: diminuição da sensação das nádegas, paralisia das pernas ou no paciente sedado, ausência de reflexo de contração no joelho). Uma injeção intravascular ou intratecal acidental é ainda possível, mesmo que os resultados da dose teste sejam negativos.

A dose teste pode produzir uma reação tóxica sistêmica, bloqueio subaracnoídeo extensivo, ou efeitos cardiovasculares.

### **Uso em Áreas da Cabeça e Pescoço**

Pequenas doses injetadas de anestésico local em região da cabeça e pescoço podem produzir reações adversas similares às da toxicidade sistêmica observadas com injeções intravasculares acidentais de grandes doses. O procedimento de injeção necessita de extremo cuidado. Foram relatadas confusão, convulsão, depressão respiratória e/ou parada respiratória e estimulação ou depressão cardiovascular.

Essas reações podem ser devidas à injeção intra-arterial do anestésico local com fluxo retrógrado para a circulação cerebral.

Os pacientes que recebem estes bloqueios devem ter sua respiração e circulação monitorizada, e serem constantemente observados.

Equipamentos de ressuscitação e pessoal treinado para o tratamento das reações adversas devem estar imediatamente disponíveis. As doses recomendadas não devem ser excedidas (ver Posologia).

### **Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade**

Não foram realizados estudos longos em animais, com os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, para a avaliação do potencial carcinogênico. Não se observou mutagenicidade no ensaio de mutação em bactéria, no ensaio de mutação de linfomas de células de camundongo, aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue em humanos, e nos micronúcleos da medula óssea de camundongos tratados. Os estudos realizados com a levobupivacaína, em ratos, não demonstraram efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo geral em duas gerações.

### **Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, sobre os efeitos da levobupivacaína, no desenvolvimento do feto. A Novabupi<sup>®</sup> somente deve ser administrada durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos para o feto.

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

### **Trabalho de Parto e Parto**

Os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, atravessam rapidamente a placenta e, quando usados para bloqueio epidural, podem causar diferentes graus de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido. A incidência e o grau de toxicidade dependem do procedimento realizado, do tipo e quantidade de fármaco usado e da técnica de administração. As reações adversas na gestante, feto e recém-nascido envolvem alterações no sistema nervoso central, no tônus vascular periférico e na função cardíaca. Como consequência de anestesia regional com levobupivacaína, para o alívio da dor obstétrica, houve o aparecimento de hipotensão materna, bradicardia fetal e desaceleração fetal.

Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos. A administração de fluidos intravenosos, elevação dos membros inferiores da paciente e o decúbito lateral esquerdo ajudam a prevenir a queda da pressão arterial. A frequência cardíaca do feto deve ser monitorizada continuamente, inclusive eletronicamente.

#### **Amamentação**

Alguns fármacos anestésicos são excretados no leite humano, devendo-se ter cautela na administração de levobupivacaína a mulheres em período de amamentação. A excreção de levobupivacaína ou de seus metabólitos no leite humano não foi estudada. Os estudos em ratos demonstraram que pequenas quantidades de levobupivacaína podem ser detectadas nos filhotes após a administração de levobupivacaína à lactante.

#### **Uso Pediátrico:**

A segurança e a eficácia da levobupivacaína em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

#### **Uso Geriátrico:**

Do total de indivíduos de um estudo clínico, com levobupivacaína, 16% tinham acima de 65 anos, enquanto 8% tinham 75 anos ou mais.

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes de diversas faixas etárias; porém, uma sensibilidade maior em pacientes idosos não foi descartada.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A Novabupi<sup>®</sup> deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam sob tratamento com outros anestésicos locais ou substâncias relacionadas estruturalmente aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos podem ser aditivos.

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos, é provável que o metabolismo de levobupivacaína possa ser afetado pelos indutores conhecidos do CYP3A4 (tais como a fenitoína, fenobarbital, e rifampicina), inibidores do CYP3A4 (antimicóticos azólicos, como o cetoconazol; certos inibidores da protease, como o ritonavir; antibióticos macrolídeos, como a eritromicina; e antagonistas do canal de cálcio, como o verapamil), indutores do CYP1A2 (omeprazol) e inibidores do CYP1A2 (furafilina e claritromicina). O ajuste da dose pode ser justificado quando a levobupivacaína é administrada concomitantemente com os inibidores do CYP3A4 e CYP1A2, pois os níveis sistêmicos da levobupivacaína podem aumentar, levando à toxicidade.

A administração simultânea de fármacos vasopressores e fármacos ocitócicos do tipo *ergot* poderá causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Novabupi<sup>®</sup> sem vasoconstritor deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade de Novabupi<sup>®</sup> sem vasoconstritor é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Os medicamentos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor antes da administração. Não usar a injeção se sua coloração estiver rosada ou mais escura do que levemente amarelada ou contendo precipitado. O produto não deverá ser usado se qualquer alteração for detectada.

**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:

Novabupi® sem vasoconstritor apresenta-se como uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor ou quase incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A injeção rápida de grande volume de solução de anestésico local deve ser evitada, devendo ser usada sempre doses adicionais fracionadas (incrementais).

Deverá ser administrada a mínima dose e concentração necessárias para produzir o resultado desejado. A dose de qualquer anestésico local difere de acordo com o procedimento anestésico, a área a ser anestesiada, a vascularização dos tecidos, o número de segmentos neuronais a serem bloqueados, a intensidade do bloqueio, o grau de relaxamento muscular necessário, a duração desejada da anestesia, a tolerância individual, e a condição física do paciente.

Os pacientes em condição geral debilitada, devido à idade ou outros fatores comprometedores, como a função cardiovascular diminuída, doença hepática avançada ou grave disfunção renal, necessitam de atenção especial.

Para reduzir o risco de reações adversas potencialmente sérias, deve-se otimizar a condição do paciente, antes que bloqueios maiores sejam realizados, e a dose deve ser ajustada para o caso. Usar uma dose teste adequada (3 a 5 mL) de solução de anestésico local de curta duração, contendo epinefrina, antes da indução do completo bloqueio nervoso. Esta dose teste deve ser repetida caso o paciente tenha se movido deslocando o cateter epidural. Recomenda-se esperar um tempo adequado para o início da anestesia após a administração de cada dose teste.

Para técnicas e procedimentos específicos, consultar livros de texto padrão atualizados.

### Doses Recomendadas

Anestesia Cirúrgica	% Concentração	Dose em mL	Dose em mg	Bloqueio Motor
Epidural para Cirurgia	0,5 a 0,75	10 – 20	50 – 150	Moderado a completo
Epidural para Cesariana	0,5	20 – 30	100 – 150	Moderado a completo
Nervo Periférico	0,25 a 0,5	30 0,4 mL/kg	75 – 150 1 – 2 mg/kg	Moderado a completo
Oftálmica	0,75	5 – 15	37,5 – 112,5	Moderado a completo
Infiltração Local	0,25	60	150	Não aplicável
<b>Controle da Dor<sup>a</sup></b>				
Analgesia de Parto (bolus epidural)	0,25	10 – 20	25 – 50	Mínimo a moderado
Dor Pós-Operatória (infusão epidural)	0,125 – 0,25 <sup>b</sup>	4 -10 mL/h	5 -25 mg/h	Mínimo a moderado

<sup>a</sup> No controle da dor, a Novabupi® pode ser usada por via epidural com fentanila ou clonidina.

<sup>b</sup> As diluições de solução padrão de Novabupi® podem ser feitas com solução salina 0,9% sem conservante, usando procedimentos hospitalares padrão para esterilidade.

As doses na tabela são as consideradas necessárias para produzir um bloqueio com sucesso, e devem ser observadas como guia para uso em adultos. Podem ocorrer variações individuais no início e na duração da anestesia.

#### **Doses máximas**

Doses epidurais de até 375 mg têm sido administradas, em doses fracionadas, para pacientes em procedimento cirúrgico.

A dose máxima, em 24 horas, para bloqueio intraoperatório e controle da dor pós-operatória foi de 695 mg.

A dose máxima administrada por infusão epidural pós-operatória, em 24 horas, foi de 570 mg.

A dose máxima administrada a pacientes, como injeção fracionada única, foi de 300 mg para bloqueio do plexo braquial.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
- Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

As reações adversas a seguir foram derivadas de estudos clínicos em fase II/III, os quais utilizaram como fármaco de referência primariamente a levobupivacaína, considerando que as reações são características daquelas associadas com outros anestésicos locais do tipo amida. Houve 1220 pacientes expostos à levobupivacaína nos ensaios clínicos.

- Reação muito comum (> 1/10 - ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipotensão, náusea, dor pós-operatória, febre, vômito, anemia
- Reação comum (> 1/100 e < 1/10 - ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido, dor, cefaleia, constipação, vertigem, e angústia fetal.

Reações adversas clinicamente relevantes relatadas durante um programa clínico com levobupivacaína, em mais de um paciente:

- Reação com incidência < 1/100 - ocorre em menos de 1% dos pacientes que utilizaram este medicamento: astenia, edema, hipotensão postural, hipocinesia, contração muscular involuntária, espasmo (generalizado), tremor, síncope, arritmia, extra-sístole, fibrilação (atrial) e parada cardíaca, cólica intestinal, bilirrubina elevada, confusão, apneia, broncoespasmo, dispneia, edema pulmonar, insuficiência respiratória, sudorese aumentada, descoloração da pele.

**Reações Alérgicas:** são raras podendo ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local ou aos outros componentes da fórmula (ex: metilparabeno, sulfitos).

**Sinais:** urticária, prurido, eritema, edemas angioneuróticos (incluindo edema laríngeo), taquicardia, corrimento nasal, náuseas, vômitos, vertigem, síncope, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafilactoide (incluindo hipotensão grave). Há relatos sobre sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida.

#### **Reações Neurológicas:**

A incidência de tais reações pode ser relacionada a dose total administrada do anestésico local e depende da particularidade do fármaco, via de administração e estado físico do paciente.

Na prática do bloqueio epidural, reações adversas decorrentes da introdução não intencional no espaço subaracnóideo do cateter ou agulha podem ocorrer, tais como: paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia

Efeitos neurológicos após anestesia epidural ou caudal podem incluir bloqueio espinal em graus variáveis (incluindo bloqueio espinal alto ou total); hipotensão secundária ao bloqueio espinal; retenção urinária; incontinência fecal e urinária; perda de sensação perineal e função sexual, anestesia persistente, parestesia, fraqueza, paralisia das extremidades inferiores, perda do controle do esfíncter, podendo existir lenta, incompleta ou nenhuma recuperação; cefaleia; lombalgia; meningite séptica; meningismo; demora no trabalho de parto, com aumento na incidência de parto por fórceps; paralisia dos nervos cranianos, pela tração nos nervos devido à perda do líquido cefalorraquidiano.

Reações adversas disponibilizadas através da base de dados Micromedex que utilizou como fármaco referência a levobupivacaína:

- Reação muito comum (>1/10 - ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Hipotensão, náuseas, vômitos, anemia (estudos de fase II/III) e febre.
- Reação comum (>1/100 e <1/10 – ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Prurido, obstipação, cefaleia e tontura.
- Relato de caso: Parada cardíaca (12 casos descritos), convulsão (4 casos descritos), Síndrome de Horner.
- Sem informação detalhada: bradicardia, bloqueio cardíaco, hipotensão (eventos são mais comumente observados quando da ocorrência de injeção intravascular inadvertida), inquietação, confusão, zumbido, tremores com possibilidade de progressão para convulsão.

Estudos clínicos relacionados ao uso de bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25):

Em estudo clínico publicado no qual foi comparado o uso de bupivacaína levogira a 0,5% pura versus mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes verificou-se que não houve diferença significativa relacionada à ocorrência de efeitos colaterais entre os grupos. Para o grupo S75-R25 os eventos adversos encontrados e suas respectivas incidências foram: hipotensão arterial (20%), bradicardia (20%), tremor (20%), náuseas (6,6%), vômitos (6,6%) e dor à injeção (6,6%). **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Em estudo no qual foi no qual o objetivo foi avaliar a mistura enantiomérica de bupivacaína S75-R25 em 40 crianças com idade entre 1 e 5 anos. A incidência de eventos adversos foi muito baixa, apenas uma criança necessitou de atropina para a correção de bradicardia. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% em anestesia peridural demonstrou que, em relação aos eventos adversos durante o período per-operatório, no grupo S75-R25, 3 pacientes apresentaram hipotensão arterial, sendo tratados com efedrina por via venosa e um apresentou tremor. Não houve diferença estatística significativa quando comparado ao grupo bupivacaína. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Quando comparada a bupivacaína a 0,5%, mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% e ropivacaína a 0,75% associadas ao fentanil peridural verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos efeitos colaterais, sendo náuseas o mais frequente, com ocorrência de 2 (incidência: 6,6%) casos em cada grupo. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

Outro comparativo entre bupivacaína (S75-R25) e ropivacaína em bloqueio peridural para analgesia de parto demonstrou que a frequência de eventos adversos foi muito baixa. Uma paciente do grupo bupivacaína (S75-R25) relatou cefaleia, enquanto uma paciente do grupo da ropivacaína apresentou vômitos, outra relatou tonturas e ainda outra parturiente queixou-se de formigamento nos membros inferiores. **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

1. Delfino J, do Vale NB. Bupivacaína levogira a 0,5% pura versus mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural para cirurgia de varizes. RevBrasAnestesiol2001;51(6):474-82.
2. Imbelloni LE, Vieira ME, Beato L, et al. Raquianestesia com a mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% isobárica (S75-R25) em crianças com idades de 1 a 5 anos para cirurgia ambulatorial. RevBrasAnestesiol2002;52(3):286-93.
3. Gonçalves RF, Lauretti GR, de Mattos AL. Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% e mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em anestesia peridural. RevBrasAnestesiol2003;53(2):169-76.

4. Côrtes CAF, Oliveira AS, Castro LFLC, et al. Estudo comparativo entre bupivacaína a 0,5% mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) a 0,5% e ropivacaína a 0,75% associadas ao fentanil em anestesia peridural para cesarianas. RevBrasAnesthesiol2003;53(2):177-87.
5. Nogueira CS, Lima LC, Paris VC, et al. A comparative study between bupivacaine (S75-R25) and ropivacaine in spinal anesthesia for labor analgesia. Rev Bras Anesthesiol 2010;60(5):484-94.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

As emergências agudas, causadas pelos anestésicos locais, estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos ou altos níveis dermatômicos (“espinha alta”), encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais ou após injeção acidental intratecal ou intravascular da solução anestésica local (ver Reações Adversas, Advertências e Precauções).

Houve um caso de injeção intravascular acidental suspeita durante o programa do ensaio clínico. Este paciente recebeu 19 mL de levobupivacaína 0,75% (142,5 mg) e teve excitação no sistema nervoso central que foi tratada com tiopental. Não foram observadas mudanças cardiovasculares anormais e o paciente recuperou-se sem apresentar sequelas.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **III- DIZERES LEGAIS**

**MS n.º 1.0298.0315**

**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

#### **Indústria Brasileira**

#### **Fabricado por:**

**CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**  
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP  
CNPJ n.º 44.734.671/0008-28

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**

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



AR\_AM\_14122016\_2601416165

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
14/12/2016	2601416/16-5	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento  1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?  3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?  6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% Caixa com 10 frascos-ampola de 20 mL em estojos
			11/07/2012	0578674/12-6	Similar- Alteração de Local de Fabricação do Medicamento de Liberação Convencional	12/12/2016	III- Dizeres Legais		

13/05/2016	1748781/16-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Separação da bula de Novabupi® sem vasoconstritor da bula com vasoconstritor.	VP	Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% Caixa com 10 frascos-ampola
27/06/2014	0512829/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC47/09	VP	Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% Caixa com 10 frascos-ampola

**Novabupi<sup>®</sup> isobárica**  
**cloridrato de levobupivacaína**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução injetável**  
**5 mg/mL**

**BULA PARA O PACIENTE**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Novabupi® Isobárica**

**cloridrato de levobupivacaína**

em excesso enantiomérico de 50%

### **APRESENTAÇÃO:**

Embalagens contendo 30 ampolas de 4 mL de solução injetável 0,50% isobárica em estojos esterilizados.

### **PARA RAQUIANESTESIA - USO INTRATECAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO:**

Cada 1 mL de Solução Injetável contém:

cloridrato de levobupivacaína ..... 5 mg

(em excesso enantiomérico de 50%)

veículo estéril qsp ..... 1 mL

veículo: cloreto de sódio, água para injetáveis

## **II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

A Novabupi® Isobárica é indicada para todas as técnicas de raquianestesia como: abdome inferior – cirurgias ginecológicas; cirurgias urológicas; cirurgias ortopédicas; outras indicações compatíveis com a técnica de raquianestesia isobárica.

A Novabupi® Isobárica é indicada para a produção de anestesia local ou regional em cirurgia e obstetria, e para o controle da dor pós-operatória.

Anestesia cirúrgica: epidural, bloqueio do nervo periférico; e infiltração local.

Controle da dor: infusão epidural contínua ou bloqueio neural epidural intermitente; bloqueio neural periférico contínuo ou intermitente ou infiltração local.

Para analgesia epidural contínua, a Novabupi® Isobárica pode ser administrada em combinação com fentanila peridural ou clonidina.

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

A Novabupi® Isobárica é um anestésico local do tipo amino-amida.

A Novabupi® Isobárica tem as mesmas propriedades farmacodinâmicas de outros anestésicos locais. A absorção sistêmica dos anestésicos locais pode produzir efeitos nos sistemas nervoso central e cardiovascular. Nas concentrações sanguíneas obtidas com doses terapêuticas, foram relatadas mudanças na condução cardíaca, excitabilidade, capacidade de refração, contratilidade e na resistência vascular periférica.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

A Novabupi® Isobárica é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula ou a qualquer outro anestésico do tipo amida.

As seguintes condições impedem a aplicação da raquianestesia:

- Hemorragia grave, hipotensão grave, choque e arritmias, bloqueio cardíaco completo, com débito cardíaco gravemente comprometido.
- Infecção local na área onde se pretende fazer a punção lombar.
- Septicemia.
- Doenças cérebro-espinais, 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.
- Anemia perniciosa com sintomas medulares.
- Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores.
- Infecção piogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção.
- Hipotensão acentuada, como ocorre em choque cardiogênico e choque hipovolêmico.
- Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

### **Gravidez - Categoria B**

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

### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

EM BLOQUEIO COM NOVABUPI® ISOBÁRICA, PODE OCORRER INJEÇÃO NÃO INTENCIONAL INTRAVENOSA, RESULTANDO EM PARADA CARDÍACA.

APESAR DE PODER SER RAPIDAMENTE DETECTADO E ADMINISTRAR-SE TRATAMENTO ADEQUADO, PODE HAVER NECESSIDADE DE RESSUSCITAÇÃO PROLONGADA. A RESSUSCITABILIDADE RELATIVA À BUPIVACAÍNA É AINDA DESCONHECIDA, POR NÃO TER SIDO ESTUDADA ATÉ O MOMENTO.

ASSIM COMO COM OUTROS ANESTÉSICOS LOCAIS DO TIPO AMIDA, A NOVABUPI® ISOBÁRICA DEVE SER ADMINISTRADA COM DOSES INCREMENTAIS. POR NÃO PODER SER INJETADA EM DOSES GRANDES, NÃO SE RECOMENDA PARA SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA, ONDE SEJA NECESSÁRIO UM INÍCIO DE AÇÃO RÁPIDO PARA A ANESTESIA CIRÚRGICA.

HISTORICAMENTE, AS PACIENTES GRÁVIDAS TÊM ALTO RISCO EM DESENVOLVER ARRITMIAS CARDÍACAS, PARADA CARDIOCIRCULATÓRIA E ÓBITO, QUANDO A BUPIVACAÍNA TENHA SIDO INADVERTIDAMENTE E RAPIDAMENTE INJETADA POR VIA INTRAVENOSA.

A NOVABUPI® NA CONCENTRAÇÃO DE 0,75% DEVE SER EVITADA EM PACIENTES OBSTÉTRICAS. ESTA CONCENTRAÇÃO É INDICADA SOMENTE PARA CIRURGIAS QUE NECESSITAM DE RELAXAMENTO MUSCULAR PROFUNDO E LONGA DURAÇÃO. PARA CESARIANA, É RECOMENDADA A SOLUÇÃO DE 5 MG/ML (0,5%) DE NOVABUPI® ISOBÁRICA, EM DOSES DE ATÉ 150 MG.

OS ANESTÉSICOS LOCAIS SOMENTE DEVERÃO SER ADMINISTRADOS POR PROFISSIONAIS EXPERIENTES NO DIAGNÓSTICO E CONTROLE DA TOXICIDADE DOSE-DEPENDENTE E OUTRAS EMERGÊNCIAS AGUDAS QUE POSSAM SURTIR DO TIPO DE BLOQUEIO UTILIZADO, E SOMENTE DEPOIS DE SE ASSEGURAR A DISPONIBILIDADE IMEDIATA DE OXIGÊNIO, OUTROS FÁRMACOS PARA RESSUSCITAÇÃO, EQUIPAMENTO DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR E DE PESSOAL TREINADO NECESSÁRIO PARA TRATAMENTO E CONTROLE DAS REAÇÕES TÓXICAS E EMERGÊNCIAS RELACIONADAS ( VER TAMBÉM REAÇÕES ADVERSAS E PRECAUÇÕES).

A FALTA OU A DEMORA NO ATENDIMENTO DA TOXICIDADE DOSE-RELACIONADA DO FÁRMACO E DA HIPOVENTILAÇÃO, SEJA QUAL FOR O MOTIVO E/OU ALTERAÇÕES NA SENSIBILIDADE, PODERÁ LEVAR AO DESENVOLVIMENTO DE ACIDOSE, PARADA CARDÍACA E POSSÍVEL ÓBITO.

A SOLUÇÃO DE NOVABUPI® ISOBÁRICA NÃO DEVERÁ SER USADA PARA PRODUÇÃO DE BLOQUEIO ANESTÉSICO PARACERVICAL OBSTÉTRICO. NÃO EXISTEM DADOS QUE CORROBORE TAL USO, EXISTINDO RISCO ADICIONAL PARA A BRADICARDIA DO FETO E ÓBITO. A ANESTESIA INTRAVENOSA REGIONAL (BLOQUEIO DE BIER) NÃO DEVERÁ SER REALIZADA COM NOVABUPI® DEVIDO À FALTA DE EXPERIÊNCIA CLÍNICA E O RISCO DE SE ATINGIR NÍVEIS SANGUÍNEOS TÓXICOS DE LEVOBUPIVACAÍNA.

É essencial a aspiração realizada antes de se injetar qualquer anestésico local para evitar injeção intravascular. Entretanto, a aspiração negativa não garante que a injeção intravascular seja evitada. A Novabupi® Isobárica deverá ser usada com cautela nos pacientes que receberam outros anestésicos locais ou agentes estruturalmente relacionados aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos desses fármacos são aditivos.

Em bloqueio do nervo periférico, quando grandes volumes de anestésicos locais são necessários, deve-se ter cautela no uso das concentrações altas de Novabupi® Isobárica. Estudos em animais demonstram toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central, dose-relacionada. Assim, volumes iguais, de maior concentração, podem estar mais propensos a produzir toxicidade cardíaca.

Os anestésicos espinhais não devem ser injetados durante a contração uterina, porque o líquido raquidiano poderá levar a uma dispersão cefálica do anestésico.

A saída de líquido cefalorraquidiano durante a punção indica a entrada no espaço subaracnóideo. Contudo, a aspiração deve ser feita antes de se injetar a solução anestésica, para confirmar a entrada no espaço subaracnóideo e evitar a injeção intravascular.

Soluções anestésicas que contenham epinefrina ou outros vasopressores não deverão ser usadas concomitantemente com fármacos ocitócicos do tipo ergot, inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou antidepressivos do tipo triptilina ou imipramina, porque pode ocorrer uma hipertensão grave e persistente.

A mistura de levobupivacaína com outros anestésicos locais ou a precedência ou a concomitância na administração com outros anestésicos não é recomendada pois ainda não existem dados suficientes no uso clínico sobre esse tipo de misturas.

A segurança e a eficácia dos anestésicos espinhais dependem da dose adequada, técnica correta, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. O paciente deverá estar recebendo líquidos por via intravenosa, através de cateter, para assegurar esta via de acesso. Deverá ser usada a dose mínima de anestésico que resulte em anestesia efetiva.

A injeção do anestésico deverá ser lenta. A tolerância a raquianestesia e ao anestésico local varia de acordo com o estado do paciente. Pacientes idosos ou debilitados e pacientes em estado grave necessitam de doses menores. Doses reduzidas também são indicadas para pacientes com pressão intra-abdominal aumentada (incluindo-se as pacientes obstétricas).

Após a injeção do anestésico local, deverá ser realizado monitoramento cuidadoso e constante dos sistemas cardiovascular e respiratório (adequação da ventilação), dos sinais vitais e do estado de consciência do paciente.

Agitação, ansiedade, fala incoerente, crise de ausência, dormência e formigamento da boca e dos lábios, gosto metálico, tontura, zumbidos, visão nebulosa, tremores, depressão e sonolência podem ser sinais de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.

Os anestésicos espinhais deverão ser usados com cautela em pacientes com graves distúrbios do ritmo cardíaco, choque e bloqueio cardíaco.

O bloqueio simpático que ocorre durante a anestesia espinal pode resultar em vasodilatação periférica e hipotensão, sendo que a extensão dependerá do número de dermatômos bloqueados. A pressão arterial deverá, portanto, ser cuidadosamente monitorada, principalmente nas primeiras fases da anestesia.

A hipotensão poderá ser controlada com vasoconstritores em doses que dependerão da gravidade da hipotensão e da resposta do paciente ao tratamento. O nível da anestesia deverá ser cuidadosamente monitorado pois nem sempre é facilmente controlável nas técnicas anestésicas espinhais.

A levobupivacaína deve ser utilizada com cautela em pacientes com doenças hepáticas, especialmente em estado grave, doses repetidas por oferecerem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais também devem ser usados com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, alterações do ritmo cardíaco, choque ou bloqueio cardíaco, porque eles têm menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos. Contudo, as doses e concentrações recomendadas para anestesia espinal são muito menores que as doses recomendadas para outros bloqueios maiores.

Sérias arritmias cardíacas podem ocorrer relacionadas com a dose se as soluções contiverem vasoconstritores como a epinefrina e forem empregadas em pacientes durante ou após a administração de potentes anestésicos inalatórios.

Quando for decidido o uso ou não desses produtos simultaneamente no mesmo paciente, deverá ser levada em consideração a ação combinada de ambos agentes no miocárdio, o volume e a concentração do vasoconstritor usado e o tempo decorrido desde a injeção.

Muitos fármacos usados durante a anestesia são consideradas como agentes potencialmente causadores de hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear essa síndrome, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento.

Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão arterial, contratura muscular e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de um diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes suspeitos e início imediato de tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

As seguintes condições poderão impedir o uso da raquianestesia, dependendo da avaliação médica da situação e da capacidade para lidar com as complicações que possam ocorrer:

- Doença preexistente do sistema nervoso central, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, sífilis ou tumores.
- Alterações hematológicas que predisponham a coagulopatias ou pacientes em anticoagulação. O trauma de vasos sanguíneos durante a condução da anestesia espinal pode levar em algumas circunstâncias a hemorragias incontroláveis no sistema nervoso central ou hemorragias nos tecidos moles.
- Dor crônica nas costas ou cefaleia pré-operatória.
- Hipotensão e hipertensão.
- Parestesias persistentes, sangramentos persistentes.
- Artrites ou deformidades da coluna.
- Extremos de idade.
- Psicoses ou outras causas que signifiquem falta de cooperação por parte do paciente.

Os pacientes devem ter ciência da possibilidade de experimentar perda temporária de sensação e atividade motora, geralmente na metade inferior do corpo, após a administração adequada da anestesia intratecal.

### **Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade**

Não foram realizados estudos longos em animais, com os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, para a avaliação do potencial carcinogênico. Não se observou mutagenicidade ou diminuição da fertilidade nos estudos realizados. No ensaio de mutação em bactéria, no ensaio de mutação de linfomas de células de camundongo, aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue em humanos e nos micronúcleos da medula óssea de camundongos tratados. Os estudos realizados com a levobupivacaína, em ratos, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m<sup>2</sup>/dia), não demonstraram efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo geral em duas gerações. Esta dose é aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m<sup>2</sup>).

### **Gravidez**

Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não evidenciaram nenhum efeito adverso na organogênese ou no desenvolvimento fetal precoce. As doses usadas foram aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada para humano, baseada na superfície corpórea.

Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo perinatal e pós-natal em ratos, com doses de até 1,5 vezes aproximadamente a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, no período da embriogênese, sobre os efeitos da levobupivacaína, no desenvolvimento do feto. A Novabupi<sup>®</sup> Isobárica somente deve ser administrada durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos para o feto.

### **Gravidez – Categoria de Risco B**

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

### **Trabalho de Parto e Parto**

Os anestésicos locais, incluindo a levobupivacaína, atravessam rapidamente a placenta e, quando usados para o bloqueio epidural, podem causar diferentes graus de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido. A incidência e o grau de toxicidade dependem do procedimento realizado, do tipo e quantidade de fármaco usado e da técnica de administração.

As reações adversas na gestante, feto e recém-nascido envolvem alterações no sistema nervoso central, no tônus vascular periférico e na função cardíaca. Como consequência de anestesia regional com levobupivacaína, para o alívio da dor obstétrica, houve o aparecimento de hipotensão materna, bradicardia fetal e desaceleração fetal.

Os anestésicos locais produzem vasodilatação por bloqueio dos nervos simpáticos. A administração de fluidos intravenosos, elevação dos membros inferiores da paciente e o decúbito lateral esquerdo ajudam prevenir a queda da pressão arterial. A frequência cardíaca do feto deve ser monitorizada continuamente, inclusive eletronicamente.

### **Amamentação**

Alguns fármacos anestésicos são excretados no leite humano, devendo-se ter cautela na administração de levobupivacaína a mulheres em período de amamentação. A excreção de levobupivacaína ou de seus metabólitos no leite humano não foi estudada.

Os estudos em ratos demonstraram que pequenas quantidades de levobupivacaína podem ser detectadas nos filhotes após a administração de levobupivacaína à lactante.

#### **Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia da levobupivacaína em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

#### **Uso Geriátrico**

Do total de indivíduos de um estudo clínico, com levobupivacaína, 16% tinham acima de 65 anos, enquanto 8% tinham 75 anos ou mais.

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes mais velhos e os mais novos, mas, uma sensibilidade maior em alguns pacientes mais velhos, não foi descartada.

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A Novabupi® Isobárica deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam sob tratamento com outros anestésicos locais ou substâncias relacionadas estruturalmente aos anestésicos locais do tipo amida, pois os efeitos tóxicos podem ser aditivos.

Estudos *in vitro* indicam que as isoformas CYP3A4 e CYP1A2 mediam o metabolismo da levobupivacaína para desbutil-levobupivacaína e 3-hidroxi-levobupivacaína. Então, agentes similares, que estejam sendo administrados concomitantemente com a levobupivacaína, e que podem ser metabolizados por essas isoenzimas, podem potencializar a interação com a levobupivacaína.

Embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos, é provável que o metabolismo de levobupivacaína possa ser afetado pelos indutores conhecidos do CYP3A4 (tais como a fenitoína, fenobarbital, e rifampicina), inibidores do CYP3A4 (antimicóticos azólicos, como o cetoconazol; certos inibidores da protease, como o ritonavir; antibióticos macrolídeos, como a eritromicina; e antagonistas do canal de cálcio, como o verapamil), indutores do CYP1A2 (omeprazol) e inibidores do CYP1A2 (furafilina e claritromicina). O ajuste da dose pode ser justificado quando a levobupivacaína é administrada concomitantemente com os inibidores do CYP3A4 e CYP1A2, pois os níveis sistêmicos da levobupivacaína podem aumentar, levando à toxicidade.

Estudos *in vitro* mostraram que a morfina, fentanila, clonidina e sufentanila, não parecem ter efeito inibidor no metabolismo oxidativo da levobupivacaína. Contudo, nenhum desses compostos testados inibiu as isoformas CYP3A4 ou CYP1A2.

A administração simultânea de drogas vasopressoras e drogas oclóticas do tipo ergot poderá causar hipertensão grave persistente ou acidentes cerebrovasculares.

As fenotiazinas e as butirofenonas podem reduzir ou reverter o efeito pressor da epinefrina.

Arritmias cardíacas graves podem ocorrer se preparações contendo um vasoconstritor, como a epinefrina, são empregadas durante ou após a administração de anestésicos inalatórios como clorofórmio, halotano, ciclopropano e tricloroetileno.

**Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Cuidados de conservação**

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz. Evitar o congelamento.

O prazo de validade do produto é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Os medicamentos parenterais deverão ser examinados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e de alteração da cor antes da administração. Não usar a injeção se sua coloração estiver rosada ou mais escura do que levemente amarelada ou contendo precipitado. O produto não deverá ser usado se qualquer alteração for detectada.

**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.**

#### **Aspecto**

Novabupi® Isobárica apresenta-se como uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor ou quase incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **POSOLOGIA**

A injeção rápida deve ser evitada, a levobupivacaína deve ser administrada de forma lenta.

Deve ser administrada a menor dose para produzir o resultado desejado. A dose de qualquer anestésico local difere de acordo com o procedimento anestésico, a área a ser anestesiada, a vascularização dos tecidos, o número de metâmeros a serem bloqueados, a intensidade do bloqueio, o grau de relaxamento muscular necessário, a duração desejada da anestesia, a tolerância individual, e a condição física do paciente.

Os pacientes em condição geral debilitada, devido à idade ou outros fatores comprometedores, como a função cardiovascular diminuída, doença hepática avançada ou grave disfunção renal, necessitam de atenção especial. A extensão e o grau da anestesia espinhal dependem de diversos fatores, incluindo a dose, densidade específica da solução anestésica, volume da solução usada, pressão na injeção, nível da punção e posição do paciente durante e imediatamente após a injeção.

### **USO INTRATECAL (RAQUIANESTESIA)**

A dosagem média recomendada para a raquianestesia é de 3 a 4 mL (15 a 20 mg).

A diferença de extensão entre as doses de 3 ou 4 mL é de aproximadamente 2 segmentos. O maior volume proporciona anestesia meia a uma hora mais duradoura nos segmentos lombares e um bloqueio motor mais prolongado.

Quando se injetam 3 mL de Novabupi® Isobárica entre L3 e L4, com o paciente na posição supina, são alcançados os segmentos T5 a T7, sendo que a mesma quantidade injetada com o paciente sentado, produz bloqueio entre T4 e T5.

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

### **Esterilização e Cuidados de Conservação**

O volume remanescente da solução injetável, que não for usado após a abertura da ampola, deve ser descartado.

Se houver necessidade de desinfecção química da superfície da ampola, recomenda-se o uso de álcool isopropílico (91%) ou álcool etílico (70%).

Se a parede externa da ampola necessitar estar estéril, pode-se autoclavá-la uma vez. A estabilidade é mantida após um ciclo de autoclave a 121°C, por 15 minutos.

Agentes desinfetantes contendo metais pesados, que causem liberação dos respectivos íons (mercúrio, zinco, cobre, etc.) não devem ser usados na desinfecção da pele ou membranas mucosas, pois têm sido relatadas incidências de inchaço e edema.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

### **REAÇÕES ADVERSAS**

As reações à levobupivacaína são as características daquelas associadas com outros anestésicos locais do tipo amida.

### **As mais comumente encontradas, que demandam medidas de cautela logo após a administração da anestesia espinal**

Hipotensão devido a perda do tona simpático e paralisia respiratória ou hipoventilação devido a extensão cefálica do nível da anestesia. Isto poderá levar a uma parada cardíaca se não for tratado. Também, convulsões relacionadas com a dosagem e colapso cardiovascular podem resultar de uma diminuição da tolerância, rápida absorção a partir do local da injeção ou de uma injeção intravascular acidental de uma solução anestésica local. Fatores que influenciam a ligação das proteínas plasmáticas, tais como a acidose, doenças sistêmicas que alterem a produção de proteínas ou a competição de outras drogas pelos sítios de ligação proteica, poderão diminuir a tolerância individual.

#### **Sistema Respiratório**

A paralisia respiratória ou hipoventilação pode aparecer como resultado da extensão ascendente do nível da anestesia espinal e se não for tratada, pode levar a uma parada cardíaca por hipóxia. A medicação pré-anestésica, o uso de sedativos e analgésicos intraoperatórios, assim como a manipulação cirúrgica, podem contribuir para uma hipoventilação. Esta, geralmente é percebida alguns minutos após a injeção intratecal da solução anestésica, mas pode aparecer em qualquer momento do procedimento.

A mesma geralmente é percebida após alguns minutos da injeção da solução anestésica espinal porém, pelos diferentes tempos de início máximo cirúrgico, pela diversidade de drogas usadas simultaneamente e pelas diversas manipulações, a mesma poderá ocorrer em qualquer momento da cirurgia ou em período imediato de recuperação.

#### **Sistema Cardiovascular**

Em geral, a hipotensão devida à perda do tona simpático é comumente descrita nesse tipo de procedimento, principalmente em pacientes com volume sanguíneo diminuído, volume de líquido intersticial diminuído, dispersão cefálica do anestésico local e/ou obstrução mecânica do retorno venoso. Náuseas e vômitos são frequentemente associados a episódios de hipotensão após a administração de anestesia intratecal. Altas doses, ou a injeção intravascular acidental, podem levar a altos níveis plasmáticos e depressão do miocárdio, bradicardia, bloqueio cardíaco, diminuição do débito cardíaco, arritmia ventricular e possível parada cardíaca.

#### **Sistema Nervoso Central**

Paralisia respiratória ou hipoventilação, após a dispersão cefálica do nível da anestesia espinal e hipotensão pelo mesmo motivo, são as duas reações adversas mais comumente encontradas relativas ao sistema nervoso central, que demandam imediatas medidas de controle.

Altas doses ou a injeção intravascular acidental podem levar a altos níveis plasmáticos e a uma toxicidade no sistema nervoso central, caracterizada por excitação e/ou depressão. Inquietação, ansiedade, tontura, zumbidos, visão nebulosa e tremores podem ocorrer geralmente precedendo as convulsões.

A excitação poderá ser transitória ou ausente, sendo a depressão a primeira manifestação de reação adversa. Esta poderá ser seguida rapidamente de sonolência, para logo após aprofundar em inconsciência e parada respiratória.

#### **Reações Neurológicas**

A incidência de reações adversas neurológicas associadas ao uso de anestésicos locais pode ser relacionada à dose total administrada, ao tipo do fármaco, via de administração e do estado físico do paciente. Entretanto, alguns eventos neurológicos podem estar relacionados com a técnica utilizada, sem a contribuição do fármaco.

Pode ocorrer na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar, ocasional introdução não intencional no espaço subaracnóideo, do cateter ou agulha.

Subsequentes reações adversas podem depender parcialmente da quantidade da droga administrada intratecalmente e dos efeitos fisiológicos e físicos da punção dural. A espinal alta é caracterizada por paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia.

Efeitos neurológicos após anestesia peridural ou caudal podem incluir bloqueio espinal em graus variáveis (incluindo bloqueio espinal alto ou total); hipotensão secundária ao bloqueio espinal.

#### **Outros sintomas relacionados aos anestésicos locais utilizados em bloqueios do neuroeixo são:**

retenção urinária; incontinência fecal e urinária; perda de sensação perineal e função sexual, anestesia persistente, parestesia, fraqueza, paralisia das extremidades inferiores, perda do controle do esfíncter, podendo existir lenta, incompleta ou nenhuma recuperação; cefaleia; lombalgia; meningite séptica; meningismo; demora no trabalho de parto, com aumento na incidência de parto por fórceps; paralisia dos nervos cranianos, pela tração nos nervos devido à perda do líquido cefalorraquidiano. A quantidade de anestésico envolvido está diretamente relacionada à intensidade da reação.

**Alérgicas**

As reações do tipo alérgicas são raras e podem ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local. Estas reações são caracterizadas por sinais como urticária, prurido, eritema, edemas angioneuróticos (incluindo edema laríngeo), taquicardia, corrimento nasal, náuseas, vômitos, tonturas, síncope, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafilactoide (incluindo hipotensão grave). Existem relatos sobre a sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida. A utilidade do mapeamento para sensibilidade ainda não foi estabelecida.

**Outras**

Náuseas e vômitos podem ocorrer durante a anestesia espinal.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?****Sinais e Sintomas**

As emergências críticas decorrentes do uso de anestésicos locais estão geralmente relacionadas aos altos níveis plasmáticos encontrados durante o procedimento, com consequente hipoventilação (e talvez apneia), bradicardia, arritmias e hipotensão, e / ou eventos decorrentes da extensão ascendente da anestesia espinal.

A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinal, devido ao relaxamento do tono simpático e algumas vezes obstrução mecânica que contribui no retorno venoso.

As emergências agudas, causadas pelos anestésicos locais, estão geralmente relacionadas com altos níveis plasmáticos ou altos níveis dermatomais (“espinha alta”), encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais ou após injeção acidental intratecal ou intravascular da solução anestésica local (ver Reações Adversas, Advertências e Precauções).

Houve um caso de injeção intravascular acidental suspeita durante o programa do ensaio clínico. Este paciente recebeu 19 mL de levobupivacaína 0,75% (142,5 mg) e teve excitação no sistema nervoso central que foi tratada com tiopental. Não foram observadas mudanças cardiovasculares anormais e o paciente recuperou-se sem apresentar sequelas.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III - DIZERES LEGAIS**

MS N° 1.0298.0315

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n° 10.446

**Registrado por:**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira / SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira****Fabricado por:**

**CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

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

CNPJ n° 44.734.671/0008-28

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**



AR\_AM\_13062017

Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
13/06/2017	1179326/17-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento; 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? 5- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6- Como devo usar este medicamento? III- Dizeres legais	VP	Solução injetável de 5,0 mg/mL
30/06/2014	0512829/14-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Adequação de todos os itens ao modelo de Bula Paciente e Bula Profissional de Saúde conforme RDC 47/2009	VP	Solução injetável de 5,0 mg/mL