

NOVABUPI®
cloridrato de levobupivacaína
com e sem vasoconstritor

Solução injetável
0,25% - 0,50% - 0,75%

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O
PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOVABUPI®

cloridrato de levobupivacaína

em excesso enantiomérico de 50%

Com e Sem Vasoconstritor

APRESENTAÇÕES

- Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% sem vasoconstritor
- Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% com hemitartrato de epinefrina (1:200.000 em epinefrina)
Caixa com 10 frascos-ampola de 20 mL em estojos esterilizados.

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

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Novabupi® Sem Vasoconstritor:

| Cada mL contém: | 0,25% | 0,50% | 0,75% |
|--|--------------|--------------|--------------|
| 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 |

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

Novabupi® Com Vasoconstritor (1:200.000 em epinefrina):

| Cada mL contém: | 0,25% | 0,50% | 0,75% |
|--|--------------|--------------|--------------|
| cloridrato de levobupivacaína (em excesso enantiomérico de 50%) | 2,5 mg | 5,0 mg | 7,5 mg |
| hemitartarato de epinefrina | 9,1 µg* | 9,1 µg* | 9,1 µg* |
| veículo estéril q.s.p. | 1,0 mL | 1,0 mL | 1,0 mL |

* equivalente a 5 µg de epinefrina

Veículo: cloreto de sódio, metilparabeno, metabissulfito de sódio, edetato dissódico, bicarbonato de sódio, água para injetáveis.

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: peridural, bloqueio do nervo periférico; infiltração local.

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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 nos 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.

A Novabupi® com vasoconstritor é contraindicada em bloqueio anestésico paracervical obstétrico. O uso para essa técnica tem resultado em bradicardia fetal e morte.

As soluções de levobupivacaína com epinefrina são contraindicadas em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos bissulfitos (ver Precauções).

Deve-se levar em consideração as contraindicações que dizem respeito à epinefrina, principalmente em pacientes com hipertensão, moléstias vasculares periféricas, diabetes e hipertireoidismo, assim como, em pacientes em tratamento com antidepressivos tricíclicos.

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.

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® 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®. 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.

PRECAUÇÕES:

Gerais:

Deve-se evitar o uso de solução de anestésico local contendo epinefrina em anestesias nas áreas do organismo supridas por artérias finas ou com comprometimento do suprimento sanguíneo como dedos, nariz, ouvido externo, pênis, etc.

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 peridural 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 embacada, 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®, 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 Peridural:

Durante a administração peridural, a Novabupi® 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 peridural, 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 subaracnoide (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 subaracnoide 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 accidentais 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, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m²/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/m²).

Gravidez:

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, sobre os efeitos da levobupivacaína, no desenvolvimento do feto. A Novabupi® 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 peridural, 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 tono 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 (ver Precauções).

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® 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 mediham o metabolismo da levobupivacaína para desbutilevobupivacaína 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 o citólicas 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 a sua saúde.

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

Novabupi® com vasoconstritor deve ser conservado em temperatura ambiente controlada, entre 15 e 25°C, protegido da luz. Novabupi® sem vasoconstritor deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade de Novabupi® com vasoconstritor é de 18 meses e de Novabupi® sem vasoconstritor é de 36 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Os produtos 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 apresentam-se como uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor ou quase incolor.

Novabupi® com vasoconstritor apresentam-se como uma solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis. A solução não deve apresentar coloração rosada e nem presença de precipitado.

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 usadas 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 peridural. 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 |
|---|---------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------|
| Peridural para Cirurgia | 0,5 a 0,75 | 10 – 20 | 50 – 150 | Moderado a completo |
| Peridural 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 |
| Controle da Dor^a | | | | |
| Analgesia de Parto (bolus peridural) | 0,25 | 10 – 20 | 25 – 50 | Mínimo a moderado |
| Dor Pós-Operatória (infusão peridural) | 0,125 – 0,25 ^b | 4 -10 mL/h | 5 -25 mg/h | Mínimo a moderado |

^a No controle da dor, a Novabupi® pode ser usada por via peridural com fentanila ou clonidina.

^b 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 peridurais 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 peridural 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?

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

- 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 à levobupivacaína são características daquelas associadas com outros anestésicos locais do tipo amida. A principal causa das reações adversas desse grupo de fármacos é associada com excessivos níveis plasmáticos ou altos níveis dermatomais, que podem ser devido à superdosagem, injeção intravascular acidental ou degradação metabólica lenta. As reações adversas relatadas são derivadas de estudos em que o fármaco de referência foi primariamente a bupivacaína e, numa ocasião, a lidocaína também foi usada como referência. Os estudos foram conduzidos usando-se variedades de pré-medicações, sedativos, e procedimentos cirúrgicos de duração inconstante. Houve 1220 pacientes expostos à levobupivacaína nos ensaios clínicos. Cada paciente foi considerado uma vez para cada tipo de reação adversa.

Nos estudos de Fase II/III, 78% dos pacientes que receberam levobupivacaína tiveram pelo menos uma reação adversa. Entre os pacientes que receberam levobupivacaína na concentração 0,75%, 85% tiveram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas que ocorreram em mais de 5% de pacientes tratados com levobupivacaína, nos estudos da Fase II/ III (n = 1141) foram: hipotensão (31%), náusea (21%), dor pós-operatória (18%), febre (17%), vômito (14%), anemia (12%), prurido (9%), dor (8%), cefaleia (7%), constipação (7%), vertigem (6%), e angústia fetal (5%).

As seguintes reações adversas foram relatadas durante um programa clínico com levobupivacaína, em mais de um paciente, e ocorreram com incidência menor que 1%, sendo consideradas clinicamente relevantes:

- Organismo como um todo: astenia, edema.
- Desordem Cardiovascular: hipotensão postural.
- Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico: hipocinesia, contração muscular involuntária, espasmo (generalizado), tremor, síncope.
- Desordens da Frequência e Ritmo Cardíaco: arritmia, extra-sístole, fibrilação (atrial), e parada cardíaca.
- Desordens do Sistema Gastrintestinal: cólica intestinal.
- Desordens no Sistema Biliar e Fígado: bilirrubina elevada.
- Desordens Psiquiátricas: confusão.
- Desordens do Sistema Respiratório: apneia, broncoespasmo, dispneia, edema pulmonar, insuficiência respiratória.
- Desordens de Pele e anexos: sudorese aumentada, descoloração da pele.

Reações Alérgicas:

Reações alérgicas são raras podendo ocorrer como resultado de sensibilidade ao anestésico local ou aos outros componentes da fórmula, tal como o conservante antimicrobiano metilparabeno, contido nos frascos de múltipla dose, ou sulfitos contidos nas soluções com epinefrina. Essas reações são caracterizadas por sinais tais como 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). Existem relatos sobre sensibilidade cruzada entre as substâncias do grupo de anestésicos locais do tipo amida. A utilidade do mapeamento para sensibilidade ainda não foi estabelecida.

Reações Neurológicas:

A incidência de reações adversas neurológicas associadas ao uso de anestésicos locais pode ser relacionada à dose total administrada e depende também da particularidade da droga usada, da via de administração e do estado físico do paciente. Muitos desses efeitos podem estar relacionados com a técnica utilizada com ou sem a contribuição da droga.

Pode ocorrer na prática do bloqueio peridural caudal ou lombar, ocasional introdução não intencional no espaço subaracnoídeo, do cateter ou agulha. Subsequentes reações adversas podem depender parcialmente da quantidade da droga administrada intratecalmente e os efeitos fisiológicos e físicos da punção dural. A raquianestesia alta é caracterizada por paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia.

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

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 dermatomais (“espinha alta”), encontrados durante o uso terapêutico dos anestésicos locais ou após injeção accidental intratecal ou intravascular da solução anestésica local (ver Reações Adversas, Advertências e Precauções).

Houve um caso de injeção intravascular accidental 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.

DIZERES LEGAIS

N.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: vide Rótulo / Caixa

MS n.º 1.0298.0160 (com vasoconstritor)

MS n.º 1.0298.0315 (sem vasoconstritor)

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

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

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira / SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



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 do Expediente | Assunto | Data do expediente | Número do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/06/2014 | | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi S/V) 10458 – MEDICAM ENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi C/V) | 27/06/2014 | | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi S/V) 10458 – MEDICAM ENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi C/V) | 27/06/2014 | Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09. | VP e VPS | Solução Injetável 0,25% - 0,50% - 0,75% Caixa com 10 frascos-ampola de 20mL em estojos esterilizados com e sem vasoconstritor |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

NOVABUPI® ISOBÁRICA
cloridrato de levobupivacaína

Solução injetável
0,50%

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PARA O
PACIENTE**

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novabupi® Isobárica

cloridrato de levobupivacaína

em excesso enantiomérico de 50%

0,50%

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 5 mg/mL

Caixa com 30 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.

PARA RAQUIANESTESIA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Solução Injetável contém:

cloridrato de levobupivacaína 5 mg

(em excesso enantiomérico de 50%)

veículo estéril q.s.p. 1 mL

veículo: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e 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 obstetrícia, e para o controle da dor pós-operatória.

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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **Novabupi® Isobárica** faz parte dos anestésicos locais 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 de 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.

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

- Septicemia.
- 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.
- 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.

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 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® 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 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.

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 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® Isobárica** 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 cefalorraquideano 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® 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 maiores em mg/mL 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 subaracnoídeo. Contudo, a aspiração deve ser feita antes de se injetar a solução anestésica, para confirmar a entrada no espaço subaracnoídeo e evitar a injeção intravascular.

As soluções de levobupivacaína que contenham epinefrina ou outros vasopressores não deverão ser usadas concomitantemente com drogas ocitólicas do tipo ergot, porque pode ocorrer uma hipertensão grave persistente.

Do mesmo modo, soluções de levobupivacaína que contenham vasoconstritores, tais como a epinefrina, deverão ser usadas com extrema cautela em pacientes que estejam recebendo inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou antidepressivos do tipo triptilina ou imipramina, porque poderá resultar em hipertensão grave e prolongada.

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. Equipamento de ressuscitação, oxigênio e medicamentos de reanimação devem estar disponíveis para uso imediato. O paciente deverá estar recebendo líquidos por via intravenosa, através de cateter, para assegurar esta via de acesso. Deverá ser usada a dosagem mínima de anestésico que resulte em anestesia efetiva.

A aspiração do sangue deverá ser feita antes da injeção e a injeção do anestésico deverá ser lenta. A tolerância 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 prematuros de alerta da ocorrência de toxicidade do 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 espinhal pode resultar em vasodilatação periférica e hipotensão, sendo que a extensão dependerá do número de dermátomas 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.

Devido ao fato de os anestésicos locais do tipo amida como a levobupivacaína serem metabolizados no fígado, devem ser usados com cautela em pacientes com doenças hepáticas, especialmente em doses repetidas.

Pacientes com doenças hepáticas graves, pela sua incapacidade de metabolizar normalmente os anestésicos locais, oferecem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais também devem ser usados com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, porque eles têm menor capacidade de compensar as mudanças funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por essas drogas. Contudo, as doses e concentrações recomendadas para anestesia espinhal são muito menores que as doses recomendadas para outros bloqueios maiores.

Séries 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.

Muitas drogas usadas durante a condução da 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 esse tipo de reação e porque a necessidade de anestésico geral suplementar não pode ser prevista com antecedência, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento.

Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão arterial 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 de desencadeamento 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:

- Doenças do sistema nervoso central preexistentes, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, sífilis ou tumores.
- Alterações hematológicas que predisponham a coagulopatias ou pacientes em anticoaguloterapia. O trauma de vasos sanguíneos durante a condução da anestesia espinhal 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.
- Problemas técnicos (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.

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, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m²/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/m²).

Gravidez – Categoria B

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

Trabalho de Parto e Parto:

Os anestésicos locais, incluindo a levobupivacaína, atravessam rapidamente a placenta e, quando usados para bloqueio peridural, 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 tono 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.

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

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 desbutilevobupivacaína 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 induidores conhecidos do CYP3A4 (tais como a fenitoína, fenobarbital, e rifampicina), inibidores do CYP3A4 (antimicóticos azólicos, como o ketoconazol; certos inibidores da protease, como o ritonavir; antibióticos macrolídeos, como a eritromicina; e antagonistas do canal de cálcio, como o verapamil), induidores 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 ocitócicas 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 a sua saúde.

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

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 36 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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.

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

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 usadas 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.

A extensão e o grau da anestesia espinhal dependem de diversos fatores, incluindo a dosagem, 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.

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 à 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.

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?

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 espinhal são: hipotensão devido a perda do tono 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 accidental 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 espinhal e pode levar a uma parada cardíaca por hipoxia secundária se não for tratada. A medicação pré-anestésica, o uso de sedativos e analgésicos intraoperatórios, assim como a manipulação cirúrgica, podem contribuir para uma hipoventilação.

A mesma geralmente é percebida após alguns minutos da injeção da solução anestésica espinhal, 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:

A hipotensão devida à perda do tono simpático é comumente encontrada na farmacologia clínica da anestesia espinhal. É mais comumente observada 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 espinhal. Altas doses, ou a injeção intravascular accidental, podem levar a altos níveis plasmáticos e depressão do miocárdio, diminuição do débito cardíaco, bradicardia, bloqueio cardíaco, arritmia ventricular e possível parada cardíaca.

Sistema Nervoso Central:

Paralisia respiratória ou hipoventilação, após a dispersão cefálica do nível da anestesia espinhal 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 accidental 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 e depende também da particularidade da droga usada, da via de administração e do estado físico do paciente. Muitos desses efeitos podem estar relacionados com a técnica utilizada com ou sem a contribuição da droga.

Pode ocorrer na prática do bloqueio peridural 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 espinhal alta é caracterizada por paralisia das pernas, perda da consciência, paralisia respiratória e bradicardia.

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

Alérgicas:

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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, sincopes, sudorese excessiva, temperatura elevada e possível sintomatologia anafiletoide (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 espinhal.

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 críticas decorrentes do uso de anestésicos locais estão geralmente relacionadas aos altos níveis plasmáticos encontrados durante o uso terapêutico ou por hipoventilação secundária (e talvez apneia) decorrentes da extensão ascendente da anestesia espinhal.

A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinhal, 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 accidental intratecal ou intravascular da solução anestésica local.

Houve um caso de injeção intravascular accidental 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

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

N.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de validade: vide Rótulo/Caixa

MS n.º 1.0298.0315

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

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.



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 do Expediente | Assunto | Data do expediente | Número do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas |
| 30/06/2014 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi® Isobárica) | 30/06/2014 | | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (Novabupi® Isobárica) | 30/06/2014 | Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09. | VP e VPS | Solução Injetável 0,50% Caixa com 30 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados. |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |