

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
PROFISSIONAL DE SAÚDE

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	2,5 mg	5,0 mg	7,5 mg
(em excesso enantiomérico de 50%)			
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	2,5 mg	5,0 mg	7,5 mg
(em excesso enantiomérico de 50%)			
hemitartrato 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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 e infiltração local.

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Analgesia de Parto:

Estudo realizado para avaliar a latência, a duração da analgesia e as repercussões maternas e fetais com o emprego da levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) e da ropivacaína quando utilizadas para analgesia de parto por bloqueio peridural. O estudo mostrou que o uso de bupivacaína (S75-R25) e ropivacaína para a analgesia de parto proporcionou boas condições para a realização da anestesia peridural com baixa frequência de eventos adversos.¹

Estudo em analgesia de parto, a levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75-R25) determinou um bloqueio motor menos intenso, mesmo quando utilizada em maior concentração (0,25%), resultando em melhor qualidade de analgesia, sem interferir na evolução do trabalho de parto ou na vitalidade do recém-nascido.²

Infiltração local e Dor pós-operatória:

O bloqueio bilateral dos nervos pudendo com levobupivacaína S75:R25 a 0,25% foi realizado em 35 pacientes submetidos à hemorroidectomia sob raquianestesia. O bloqueio bilateral dos nervos proporcionou a analgesia de excelente qualidade, com baixa necessidade adicional de opioides, sem complicações locais ou sistêmicas, e sem retenção urinária.³

Peridural:

Estudo avaliou a qualidade da anestesia e as repercussões maternas e fetais com o emprego da levobupivacaína em excesso enantiomérico (S75-R25) a 0,5% e com a ropivacaína a 0,75% associadas ao fentanil, por via peridural em cesarianas. A mistura enantiomérica (S75-R25) da levobupivacaína a 0,5% por via peridural proporcionou boas condições para a realização do ato anestésico-cirúrgico. As repercussões nos neonatos mostraram que os agentes anestésicos foram igualmente seguros.⁴

Os autores compararam bupivacaína a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaína (S75-R25). Foram observados adequados bloqueios motor e sensitivo para a realização da cirurgia em ambos os grupos, com poucos efeitos colaterais, sugerindo que as soluções são seguras na anestesia peridural para cirurgia ortopédica.⁵

Peridural Caudal:

A mistura enantiomérica (S75-R25) da levobupivacaína mostrou-se eficaz como anestésico local para bloqueio caudal em crianças.⁶

Bloqueio do nervo periférico:

A mistura enantiomérica S75-R25 de bupivacaína apresentou eficácia no uso de bloqueio dos nervos periféricos.^{7,8}

Oftálmico:

Estudo comparativo da mistura enantiomérica S75-R25 de bupivacaína a 0,75% com ropivacaína 1% demonstrou não haver diferença estatística entre os grupos no aspecto de bloqueio motor e analgesia para cirurgias de catarata.⁹

Referências Bibliográficas:

¹ Nogueira CS, Lima LC, Paris VC, Neiva PM, Otani ET, Couceiro RO, Burim F, Ferreira Junior JAF, Cadecaro P. Estudo Comparativo entre Bupivacaína (S75-R25) e Ropivacaína em Bloqueio Peridural para Analgesia de Parto. Rev Bras Anesthesiol 2010; 60: 5: 484-494

² Duarte NMC, Caetano AMM, Lima LC, Chagas AS. Estudo comparativo entre bupivacaína racêmica (S50-R50) a 0,125% e Bupivacaína em excesso enantiomérico de 50% (S75R25) a 0,125% e 0,25% em anestesia peridural para analgesia de parto. Rev. Bras. Anesthesiol 2008; 58: 1:5-14.

³ Imbelloni LE, Beato L, Beato C, Cordeiro JÁ, Souza DD. Analgesia pós-operatória com bloqueio bilateral do nervo pudendo com bupivacaína S75:R25 a 0,25%. Estudo piloto em hemorroidectomia sob regime ambulatorial. Rev Bras Anesthesiol 2005; 55:6:614-621.

⁴ Côrtes CAF, Oliveira AS, Castro LFL, Cavalcanti FS, Serafim MM, Taia C, Filho ST. 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. Rev Bras Anesthesiol 2003;53:2:177-187.

⁵ Tanaka PP, Souza RO, Salvalaggio MFO, Tanaka MAA. Estudo Comparativo entre a Bupivacaína a 0,5% e a Mistura Enantiomérica de Bupivacaína (S75-R25) a 0,5% em Anestesia Peridural em Pacientes Submetidos a Cirurgia Ortopédica de Membros Inferiores. Rev Bras Anesthesiol 2003;53:3:331-337.

⁶ Valinetti EA. Eficácia anestésica local da mistura enantiomérica de bupivacaína (S75R25) associada ou não à clonidina para anestesia caudal em crianças. Estudo comparativo com a bupivacaína racêmica (SR50). São Paulo Med J. 2005;123(Suppl):33.

⁷ Volpato MA, Ranali J, Ramacciato JC, et al. Anesthetic Efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. Anesth Prog. 2005; 52:132-135.

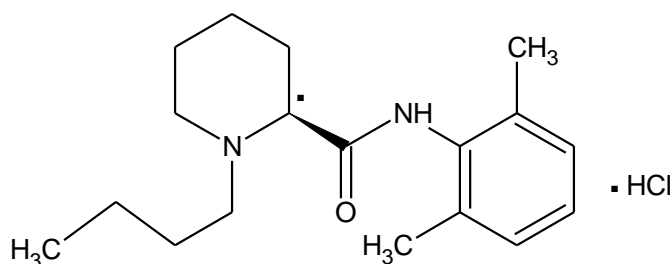
⁸ Soares LF, Barros ACM, Almeida GP, Boos GL, Oliveira Filho GR. Volume Anestésico Mínimo para bloqueio retrobulbar extraconal: comparação entre soluções a 0,5% de bupivacaína racêmica, de levobupivacaína e da mistura enantiomérica S75/R25 de bupivacaína. Rev Bras Anesthesiol 2005; 55:3: 263- 268.

⁹ Canedo JLP, Sarcinelli AC, Silva MLH, Miglioli R. Comparação entre a Levobupivacaína S75:R25 a 0,75% e Ropivacaína 1% na anestesia para cirurgia de catarata. Resultados Parciais: Estudo Comparativo. Rev Bras Anesthesiol 2004; 54 (Supl 33): CBA 133^a

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Novabupi[®] injetável contém o enantiômero do cloridrato de bupivacaína, quimicamente descrito como cloridrato de (S)-1- butil-2-piperidilformo-2', 6'-xilidida, sendo relacionado química e farmacologicamente com os anestésicos locais do tipo amino-amida.

O cloridrato de levobupivacaína, S-enantiômero da bupivacaína, em excesso enantiomérico de 50% (75% de levógira e 25% de dextrógira) é um pó cristalino, com fórmula molecular C₁₈H₂₈N₂O. HCl, peso molecular de 324,9, e com a seguinte fórmula estrutural:



* indica o centro quiral

A solubilidade do cloridrato de levobupivacaína em água é cerca de 100 mg/mL a 20°C, o coeficiente de partição (álcool olefílico/água) é 1624 e o pKa é 8,09.

O pKa do cloridrato de levobupivacaína é o mesmo do cloridrato de bupivacaína e o coeficiente de partição é similar ao do cloridrato de bupivacaína (1565).

As soluções injetáveis de Novabupi[®] com vasoconstritor contêm o anestésico local cloridrato de levobupivacaína associado à epinefrina. A epinefrina é um agente simpatomimético adrenérgico, designado quimicamente como 4-[1-hidroxi-2-(metilamina)etil]1,2-benzenodiol, um pó branco microcristalino.

Novabupi[®] é uma solução injetável estéril, apirrogênica. O pH da solução com vasoconstritor é ajustado entre 3,3 e 5,5. O pH da solução sem vasoconstritor é ajustado entre 4,0 e 6,5.

Farmacologia Clínica:

Mecanismo de Ação

A Novabupi[®] faz parte dos anestésicos locais do tipo amino-amida. Os anestésicos locais bloqueiam a geração e condução dos impulsos nervosos, através do aumento do limiar da excitação elétrica do nervo, por diminuição da propagação dos impulsos no nervo e pela redução da velocidade do aumento do potencial de ação. Em geral, a progressão da anestesia está relacionada ao diâmetro, mielinização e velocidade da condução das fibras nervosas afetadas. Clinicamente, a sequência da perda da função nervosa é: 1) dor, 2) temperatura, 3) tato, 4) propriocepção e 5) tono muscular esquelético.

O cloridrato de levobupivacaína promove redução no tempo de instalação da anestesia (menor latência no aparecimento do bloqueio motor), induz o bloqueio sensitivo e é menos cardiotoxico quando comparado à mistura racêmica, sendo dessa forma importante para os pacientes com função cardíaca comprometida.

Farmacocinética (ver tabela 1)

Após a infusão intravenosa de doses equivalentes de levobupivacaína e bupivacaína, o “clearance” médio, o volume de distribuição, e os valores da meia-vida terminal da levobupivacaína e da bupivacaína foram similares.

Após a comparação das estimativas para a ASC e a C_{max} plasmáticas entre a levobupivacaína e a bupivacaína, em dois ensaios clínicos de Fase III, envolvendo a administração de curta duração de cada um dos agentes, concluiu-se que nem a exposição plasmática total ou a C_{max} diferiram entre os dois fármacos no intra-estudo. Os valores inter-estudo diferiram um pouco, provavelmente pelas diferenças de local da injeção, volume, e a dose total administrada em cada um dos estudos. Esses dados sugerem que a levobupivacaína e a bupivacaína têm perfil farmacocinético similar. Os dados farmacocinéticos dos dois estudos de Fase III são apresentados na tabela 2.

Para as concentrações 0,5% e 0,75% de levobupivacaína, administradas por via peridural nas doses de 75 mg e 112,5 mg respectivamente, a C_{max} média e a ASC_{0-24} da levobupivacaína foram aproximadamente proporcionais à dose. Do mesmo modo, as concentrações de 0,25% e 0,5% de levobupivacaína usadas para o bloqueio do plexo braquial, em doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg respectivamente, a C_{max} média e a ASC_{0-24} da levobupivacaína foram aproximadamente dose-relacionadas.

Tabela 1 – Valores dos parâmetros farmacocinéticos da levobupivacaína após administração de 40 mg de levobupivacaína, e aqueles da bupivacaína racêmica, R(+)- e enantiômero S(-), após administração intravenosa de 40 mg de bupivacaína em voluntários sadios (média \pm SD).

Parâmetro	Levobupivacaína	Bupivacaína Racemato	R(+)-bupivacaína	S(-)-bupivacaína
C_{max} μ g/mL	1,445 \pm 0,237	1,421 \pm 0,224	0,629 \pm 0,100	0,794 \pm 0,131
ASC_{0-x} μ g/hora/mL	1,153 \pm 0,447	1,166 \pm 0,400	0,478 \pm 0,166	0,715 \pm 0,261
$T_{1/2}$ hora	1,27 \pm 0,37	1,15 \pm 0,41	1,08 \pm 0,17	1,34 \pm 0,44
V_d litro	66,91 \pm 18,23	59,97 \pm 17,65	68,58 \pm 21,02	56,73 \pm 15,14
Cl, Litro/hora	39,06 \pm 13,29	38,12 \pm 12,64	46,72 \pm 16,07	46,72 \pm 16,07

Tabela 2 – Valores dos parâmetros farmacocinéticos da levobupivacaína e bupivacaína após administração dos respectivos fármacos por via peridural e por bloqueio do plexo braquial.

Via	Peridural				Bloqueio do Plexo Braquial	
	Levobupivacaína		Bupivacaína		Levobupivacaína	Bupivacaína
Concentração (%)	0,50	0,75	0,50	0,25	0,50	0,50
Dose recebida	75 mg	112,5mg	75 mg	1 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg
n	9	9	8	10	10	9
C_{max} (μ g/mL)	0,582	0,811	0,414	0,474	0,961	1,029
T_{max} (h)	0,52	0,44	0,36	0,50	0,71	0,68
$ASC_{(0-t)}$ (μ g.h/mL)	3,561	4,930	2,044	2,999	5,311	6,832

Absorção

A concentração plasmática da levobupivacaína, após administração terapêutica, depende da dose e também da via de administração, porque a absorção do local da administração é afetada pela vascularização do tecido, e pela presença ou ausência de epinefrina na solução anestésica. Uma concentração de epinefrina diluída (1:200.000 ou 5 μ g/mL) geralmente reduz o índice de absorção e o pico da concentração plasmática da levobupivacaína, permitindo o uso de doses totais moderadamente maiores e, algumas vezes, prolongando a duração da ação.

Doses de até 150 mg, administradas por via peridural, para cirurgia (outra que cesariana) resultaram em valores de C_{max} médio de até 0,79 µg/mL.

Os níveis de pico no sangue foram alcançados aproximadamente em 30 minutos após a administração peridural. Em cirurgia eletiva cesariana, doses de até 150 mg resultaram em níveis de C_{max} médio de até 1,2 µg/mL.

Distribuição

A ligação da levobupivacaína às proteínas plasmáticas, avaliada *in vitro*, foi > 97% nas concentrações entre 0,1 e 1,0 µg/mL. A associação da levobupivacaína com células sanguíneas humanas foi muito baixa (0% – 2%) entre as concentrações de 0,01 a 1,0 µg/mL, e aumentou até 32% com 10 µg/mL.

O volume de distribuição da levobupivacaína, após administração intravenosa, foi de 67 litros.

Metabolismo

A levobupivacaína é extensivamente metabolizada, encontrando-se levobupivacaína inalterada na urina ou fezes. Estudos *in vitro*, usando levobupivacaína marcada com C_{14} , mostraram que as isoformas de CYP3A4 e CYP1A2 mediam o metabolismo da levobupivacaína para desbutil-levobupivacaína e 3-hidroxi-levobupivacaína, respectivamente. *In vivo*, a 3-hidroxi-levobupivacaína parece sofrer nova transformação para conjugados glicuronídeos e sulfatos. A inversão metabólica da levobupivacaína para R (+)-bupivacaína não foi evidente, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Eliminação

Após administração intravenosa, a recuperação da levobupivacaína marcada foi essencialmente quantitativa, recuperando-se um total médio de cerca 95% na urina e fezes, em 48 horas. Destes 95%, cerca de 71% foi na urina e 24% nas fezes. A meia-vida média de eliminação do total da radioatividade no plasma foi de 3,3 horas. O “clearance” médio e a meia-vida terminal da levobupivacaína, após infusão intravenosa, foi de 39 litros/hora e 1,3 horas, respectivamente.

Populações Especiais

Idosos

Os limitados dados disponíveis indicam que enquanto existem diferenças no T_{max} , C_{max} e a ASC em relação à idade (entre grupos de idade de < 65, 65 – 75 e > 75 anos), essas diferenças são pequenas e variam dependendo do local de administração.

Sexo

O pequeno número de indivíduos nos grupos masculino e feminino e as diferentes vias de administração (os dados não puderam ser reunidos) nos diferentes estudos, não permitiram estabelecer as diferenças nos sexos, na farmacocinética da levobupivacaína.

Pacientes Pediátricos

Não há dados disponíveis de farmacocinética da levobupivacaína em população pediátrica.

Relação Materno/Fetal

A relação da concentração venosa umbilical e materna variou de 0,252 a 0,303 após a administração peridural de levobupivacaína no procedimento cesariano. Esses dados estão na faixa observada normalmente para a bupivacaína.

Amamentação

Sabe-se que alguns fármacos anestésicos locais são excretados no leite humano, portanto, deve-se ter cautela quando administrados a mulheres em período de amamentação.

Não existem ainda estudos sobre a excreção da levobupivacaína e seus metabólitos no leite humano. (ver Precauções).

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos especiais em pacientes com insuficiência renal. A levobupivacaína inalterada não é excretada na urina. Embora não exista evidência sobre o acúmulo de levobupivacaína em pacientes com insuficiência renal, alguns de seus metabólitos podem acumular por serem excretados primariamente pelos rins.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos especiais em pacientes com insuficiência hepática. A levobupivacaína é eliminada primariamente pelo metabolismo hepático e mudanças na função hepática podem levar a consequências significativas. A levobupivacaína deverá ser usada com cautela em pacientes com doença hepática grave, podendo haver necessidade da diminuição das doses repetidas, devido à demora na eliminação.

Farmacodinâmica

A Novabupi[®] 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. As concentrações sanguíneas tóxicas deprimem a condução cardíaca e a excitabilidade, podendo levar a um bloqueio atrioventricular, arritmia ventricular e parada cardíaca, resultando às vezes em óbito. Também, a contratilidade do miocárdio é diminuída e ocorre vasodilatação periférica, levando a uma diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial.

Após a absorção sistêmica, os anestésicos locais podem produzir estímulo no sistema nervoso central, depressão ou ambos. O estímulo aparente no sistema nervoso central normalmente manifesta-se por agitação, tremores, calafrios, podendo evoluir para convulsão. Na fase final, a depressão do sistema nervoso central pode evoluir para o coma e parada cardiorrespiratória.

Contudo, os anestésicos locais têm seu primeiro efeito depressivo na medula e em centros superiores. O estágio depressivo poderá ocorrer sem um estágio de excitação anterior.

Em estudos farmacológicos não clínicos, comparando-se a levobupivacaína e a bupivacaína em espécies animais, a toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central da levobupivacaína foi menor que a da bupivacaína. Foram observados efeitos arritmogênicos em animais, com doses maiores de levobupivacaína que de bupivacaína. Não estão disponíveis dados comparativos da dificuldade de ressuscitação da arritmia induzida com levobupivacaína e bupivacaína. A toxicidade do sistema nervoso central ocorreu com ambos os fármacos em doses mais baixas e em concentrações plasmáticas menores que as doses e concentrações plasmáticas associadas com a cardiotoxicidade. Em dois estudos com infusão intravenosa em carneiro consciente, as doses convulsivas de levobupivacaína foram significativamente mais altas do que da bupivacaína. Após repetidas administrações intravenosas em bolus, as doses convulsivas médias (\pm SD) para a levobupivacaína e a bupivacaína foram 9,7 (7,9) mg/kg e 6,1 (3,4) mg/kg, respectivamente. As concentrações séricas totais medianas associadas foram de 3,2 μ g/mL e 1,6 μ g/mL.

Em um segundo estudo, após a infusão intravenosa de 3 minutos, a dose média convulsivante (95% CI) para levobupivacaína foi 101 mg (87 – 116 mg) e para a bupivacaína 79 mg (72 – 87).

Foi planejado um estudo em voluntários, no intuito de avaliar os efeitos da levobupivacaína e bupivacaína no EEG, após dose intravenosa de 40 mg, dose esta que estaria abaixo do potencial para causar sintomas no sistema nervoso central. Neste estudo, a levobupivacaína diminuiu o ritmo das ondas α nas regiões parietal, temporal e occipital, mas em extensão menor que a bupivacaína. A levobupivacaína não tem efeito no ritmo alfa rápido nas regiões frontal e central, nem produz o aumento no ritmo teta observado em alguns eletrodos após a administração de bupivacaína.

Em outro estudo, 14 voluntários receberam infusões de levobupivacaína ou bupivacaína, intravenosamente, até que significativos sintomas no SNC ocorreram (dormência na língua, escotomas, zumbido no ouvido, vertigem, visão turva ou contração muscular). A dose média na qual os sintomas do SNC ocorreram foi 56 mg (variando de 17,5 a 150 mg) para a levobupivacaína e 48 mg variando de 22,5 a 110 mg) para a bupivacaína; esta diferença não tem significância estatística. Os pontos finais primários do estudo foram a contratilidade cardíaca e os parâmetros eletrocardiográficos padrões. Embora algumas diferenças pudessem ser observadas entre os tratamentos, a relevância clínica é desconhecida.

Em outro estudo, 22 voluntários sadios receberam infusão intravenosa de bupivacaína para estabelecer a dose máxima individual tolerada baseando-se nos sintomas do SNC. Os voluntários receberam aleatoriamente levobupivacaína ou bupivacaína em doses predefinidas (30 a 122 mg). Na segunda infusão dessas doses, 10 a 11 voluntários da bupivacaína tiveram sintomas de SNC, comparativamente com 6 a 11 voluntários da levobupivacaína. Os pontos finais primários, que foram a dispersão QT e duração QRS, não foram diferentes entre os tratamentos.

Administração Central

Administração Peridural em Cesariana

Em um estudo comparativo, duplo-cego, aleatório, a levobupivacaína e a bupivacaína 0,5% foram avaliadas para bloqueio peridural em 62 pacientes submetidas à cesariana.

O tempo médio (\pm SD) para o bloqueio sensorial medido em T₄ a T₆ foi 10 \pm 8 minutos para a levobupivacaína e 6 \pm 4 minutos para a bupivacaína, respectivamente. A duração média de bloqueio sensorial e motor foi 8 \pm 1 e 4 \pm 1 hora para a

levobupivacaína e 7 ± 1 e 4 ± 1 hora para a bupivacaína, respectivamente. Noventa e quatro por cento dos pacientes que receberam levobupivacaína e 100% dos que receberam a bupivacaína alcançaram um bloqueio adequado para a cirurgia. Em um segundo estudo controlado de bupivacaína, em cesariana, envolvendo 62 pacientes, o tempo médio para o início do bloqueio sensorial T_4 a T_6 para a levobupivacaína e a bupivacaína foi de 10 ± 7 minutos e 9 ± 7 minutos, respectivamente, com 94% das pacientes da levobupivacaína e 91% das pacientes da bupivacaína alcançando bloqueio bilateral adequado para a cirurgia. O tempo médio para a regressão completa do bloqueio sensorial foi 8 ± 2 horas, para os dois tratamentos.

Administração Peridural durante Trabalho de Parto e Parto

A levobupivacaína 0,25% foi avaliada com injeções intermitentes via cateter peridural em 68 pacientes durante o parto em ensaio comparativo aleatório, duplo cego, com a bupivacaína 0,25%. A duração média do alívio da dor no grupo das pacientes que receberam levobupivacaína 0,25%, e que sentiram alívio, foi de 49 minutos; as pacientes que receberam bupivacaína tiveram alívio em 51 minutos.

Após a administração da dose total, 94% das pacientes que receberam levobupivacaína e 92% das pacientes que receberam bupivacaína sentiram alívio da dor.

Administração Peridural para Cirurgia

As concentrações de 0,5% e 0,75% de levobupivacaína administradas por injeção peridural foram avaliadas em 85 pacientes submetidos a cirurgia do membro inferior ou cirurgia abdominal maior em um estudo comparativo aleatório, duplo cego com a bupivacaína. A anestesia suficiente para a cirurgia foi alcançada em quase todos os pacientes, em cada um dos tratamentos. Em pacientes submetidos à cirurgia abdominal, o tempo médio (\pm SD) para o início do bloqueio sensorial foi 14 ± 6 minutos para a levobupivacaína e 14 ± 10 minutos para a bupivacaína.

Em relação à duração de bloqueio, o tempo para a completa regressão foi de 551 ± 88 minutos para a levobupivacaína e 506 ± 71 minutos para a bupivacaína.

Controle da Dor Pós-Operatória

O controle da dor pós-operatória foi avaliado em 258 pacientes, em 3 estudos, incluindo um estudo de variação da dose e 2 estudos de levobupivacaína combinado com fentanila ou clonidina peridural. O estudo da variação da dose avaliou a levobupivacaína em concentrações de 0,0625%, 0,125%, e 0,25% de levobupivacaína em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica. A concentração mais alta foi significativamente mais efetiva do que as duas outras concentrações. Os estudos com a levobupivacaína combinada no controle da dor pós-operatória, foram realizados em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica maior com levobupivacaína 0,125% combinado com 4 μ g/ml de fentanila, e levobupivacaína 0,125% combinado com 50 mg/hora de clonidina. Nestes estudos, a variável de eficácia foi o tempo que os pacientes solicitaram analgésicos durante as 24 horas do período da infusão peridural. Em ambos os estudos, o tratamento combinado teve melhor desempenho no controle da dor do que o realizado somente com a clonidina, ou opioide ou com o anestésico local.

Administração no Nervo Periférico

A levobupivacaína foi avaliada em relação à sua eficácia anestésica quando usado como bloqueio do nervo periférico. Esses ensaios clínicos incluem o plexo braquial (pela via supraclavicular), estudos de anestesia por infiltração (para correção de hérnia inguinal) e estudos de bloqueio peribulbar.

Bloqueio Plexo Braquial

A levobupivacaína 0,25% e 0,5% foi comparada com a bupivacaína 0,5% em 75 pacientes que receberam bloqueio plexo braquial (supraclavicular) para cirurgia eletiva. No grupo tratado com levobupivacaína 0,25%, 68% dos pacientes alcançaram bloqueio satisfatório e no grupo tratado com levobupivacaína 0,5%, 81% dos pacientes alcançaram bloqueio satisfatório para a cirurgia. No grupo tratado com bupivacaína 0,5%, 74% dos pacientes alcançaram bloqueio satisfatório para a cirurgia.

Anestesia Infiltrativa

A levobupivacaína 0,25% foi avaliada em 68 pacientes, em 2 ensaios clínicos controlados, aleatórios, duplo-cego, com bupivacaína, para anestesia por infiltração durante a cirurgia e para o controle da dor pós-operatória em pacientes submetidos à correção de hérnia inguinal. Não foram observadas diferenças claras entre os tratamentos.

Bloqueio Peribulbar

Foram conduzidos e avaliados dois ensaios clínicos com levobupivacaína 0,75% e bupivacaína 0,75%, em 110 pacientes por anestesia de bloqueio peribulbar em cirurgia oftálmica do segmento anterior, incluindo catarata, glaucoma, e cirurgia de

enxerto, e para controle da dor pós-operatória. No primeiro estudo, a injeção de 10 mL de levobupivacaína ou bupivacaína 0,75% mostrou bloqueio adequado para a cirurgia em tempo médio de 10 minutos. No segundo estudo, uma dose de 5 mL de levobupivacaína ou bupivacaína 0,75%, injetada com uma técnica mais parecida com bloqueio retrobulbar, resultou em tempo médio para adequar o bloqueio em 2 minutos, em ambos os tratamentos. A dor pós-operatória foi relatada em menos de 10% dos pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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 Advertências e 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.

Risco na gravidez: categoria B

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 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.

Quando apropriado, os pacientes devem ser informados anteriormente sobre a possibilidade de perda temporária da sensação e da atividade motora na parte anestesiada do corpo após administração correta de anestesia regional. Também, quando apropriado, o médico deverá discutir outras informações, incluindo as reações adversas, incluídas na bula.

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 anestésias 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 cardiovascular 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®, 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 subaracnóideo (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 subaracnóideo 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 monitorizados 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 - Categoria B

Os estudos de teratogenicidade em ratos (180 mg/m²/dia) e coelhos (220 mg/m²/dia) 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 humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m²). Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo peri-natal e pós-natal em ratos, com doses até aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.

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 tônus vascular periférico e na função cardíaca. Como consequência de anestesia regional com levobupivacaína, para o alívio da dor obstétrica, pode haver 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 (ver Precauções).

Uso Pediátrico:

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

6. 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 mediam o metabolismo da levobupivacaína para desbutillevobupivacaína 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 citóticas 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reação muito comum ($> 1/10$): ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.
- Reação muito rara ($< 1/10.000$): 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 Gastrointestinal: 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 anafilatoide (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 subaracnoideo, 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 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.

CONDUTA NAS EMERGÊNCIAS DECORRENTES DO USO DE ANESTÉSICOS LOCAIS:

A primeira consideração é a prevenção, melhor realizada através de injeção incremental de Novabupi[®], cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratório e cardiovascular e do estado de consciência do paciente após cada injeção do anestésico local, e durante a infusão contínua. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser administrado oxigênio. O primeiro passo no controle das reações tóxicas sistêmicas, como também na hipoventilação ou na apneia decorrentes de bloqueio espinal alto ou total, devido à injeção acidental subaracnoidea, consiste no estabelecimento imediato de acesso para a manutenção das vias aéreas e de uma ventilação efetiva, assistida ou controlada, com 100% de oxigênio, com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões caso ainda não tenham ocorrido.

Se necessário, usar fármacos para controlar as convulsões. Barbitúricos intravenosos, agentes anticonvulsivantes ou relaxantes musculares somente deverão ser administrados por quem esteja familiarizado com o seu uso. Imediatamente após o estabelecimento dessas medidas para ventilação, a adequação da circulação deverá ser também avaliada. O tratamento de suporte para depressão circulatória poderá requerer a administração intravenosa de líquidos e, quando necessário, a administração de um vasopressor de acordo com a situação clínica (tais como a efedrina ou a epinefrina para aumentar a força de contração do miocárdio).

Se for encontrada alguma dificuldade na manutenção de acesso às vias respiratórias, ou caso o suporte ventilatório prolongado (assistido ou controlado) for indicado, a intubação endotraqueal, empregando fármacos e técnicas conhecidas pelo médico, pode ser usada após a administração inicial de oxigênio através de máscara.

A posição supina é perigosa em mulheres grávidas a termo, por causa da compressão aortocava pelo útero gravídico. Portanto, durante o tratamento de toxicidade sistêmica, hipotensão materna ou bradicardia fetal, decorrente de bloqueio regional, a gestante deverá ser mantida em posição de decúbito lateral, se possível, ou deverá ser efetuado o deslocamento manual do útero, para distanciar-lo dos grandes vasos.

A ressuscitação de pacientes obstétricas pode ser mais longa que de pacientes não-grávidas e a compressão cardíaca através do tórax pode não ser eficaz. A rápida liberação do feto pode melhorar a resposta aos esforços para a ressuscitação.

COMPATIBILIDADE DA NOVABUPI[®] EM MISTURAS:

A Novabupi[®] é incompatível com soluções alcalinas com pH superior a 8,5.

Estudos demonstraram compatibilidade com cloreto de sódio 0,9% injetável e com soluções salinas contendo fentanila e clonidina. Não foram realizados estudos de compatibilidade com outros produtos parenterais.

Estabilidade de Diluições

A Novabupi[®] diluída, para conter de 0,625 a 2,5 mg de levobupivacaína por mL, em cloreto de sódio 0,9% injetável, é física e quimicamente compatível quando conservada em bolsa de PVC (cloreto de polivinila), em temperatura ambiente, por até 24 horas. Para o preparo do produto diluído devem ser usadas técnicas assépticas. As misturas de Novabupi[®] devem ser feitas para um único paciente e usadas em 24 horas após sua preparação. A porção não usada de Novabupi[®] diluída deve ser descartada.

Nota: Os produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e alteração na cor, antes da administração, quando a solução e o recipiente permitirem. As soluções que não estejam límpidas e incolores não devem ser usadas.

ESTERILIZAÇÃO E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:

Novabupi[®] com vasoconstritor não deve ser autoclavado por calor úmido e/ou seco, sob risco de destruição da epinefrina.

Se houver necessidade de desinfecção química da superfície do frasco-ampola, recomenda-se o uso de álcool isopropílico (91%) ou álcool etílico (70%). Recomenda-se que a desinfecção da tampa do frasco-ampola seja feita com algodão ou gaze umedecido com o álcool recomendado.

Se a parede externa do frasco-ampola necessitar estar estéril, pode-se autoclavá-lo uma vez, se o frasco-ampola não contiver vasoconstritor. 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.

No sentido de evitar acidentes, não se recomenda utilizar frascos vazios de soluções anestésicas para armazenar quaisquer outras soluções, ainda que temporariamente.

É recomendável esvaziar e descartar frascos parcialmente utilizados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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 intoxicação 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 – MEDICAMENTO 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 – MEDICAMENTO 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