

Novabupi sem vasoconstritor
cloridrato de levobupivacaína

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável
0,25%; 0,5% e 0,75%

BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÕES

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

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

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Cada mL da solução injetável 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

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

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

ADVERTÊNCIAS

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

Pode haver necessidade de ressuscitação prolongada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRECAUÇÕES

Gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

Anestesia Epidural

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

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

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

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

Uso em Áreas da Cabeça e Pescoço

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

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

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

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

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

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

Gravidez

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

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

Trabalho de Parto e Parto

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

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

Amamentação

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

Uso Pediátrico:

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

Uso Geriátrico:

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

O prazo de validade de Novabupi[®] sem vasoconstritor é de 24 meses, a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

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

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

Doses Recomendadas

Anestesia Cirúrgica	% Concentração	Dose em mL	Dose em mg	Bloqueio Motor
Epidural para Cirurgia	0,5 a 0,75	10 – 20	50 – 150	Moderado a completo
Epidural para Cesariana	0,5	20 – 30	100 – 150	Moderado a completo
Nervo Periférico	0,25 a 0,5	30 0,4 mL/kg	75 – 150 1 – 2 mg/kg	Moderado a completo
Oftálmica	0,75	5 – 15	37,5 – 112,5	Moderado a completo
Infiltração Local	0,25	60	150	Não aplicável
Controle da Dor^a				
Analgesia de Parto (bolus epidural)	0,25	10 – 20	25 – 50	Mínimo a moderado
Dor Pós-Operatória (infusão epidural)	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 epidural 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 epidurais de até 375 mg têm sido administradas, em doses fracionadas, para pacientes em procedimento cirúrgico.

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

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

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

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reações Neurológicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

III- DIZERES LEGAIS

MS n.º 1.0298.0315

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

Registrado por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira / SP
CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

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

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

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



AR_AM_14122016_2601416165

Anexo B
Histórico de alteração da bula

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

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