EMPRESA DO GRUPO CRISTÁLIA

NOVABUPI® PESADA
cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução injetável 0,5%

BULA PARA O PACIENTE

Unidade I - Rodovia Itapira-Lindóia, Km 14, Bairro Ponte Preta, Itapira - SP, CEP 13970-970 - Tel.: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel.: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel.: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Lot.Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel.: (19) 3813-8720
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15,16 - Térreo e Mezanino, Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel.: (19) 3790-3800
Unidade VII - Avenida das Quaresmeiras, 100 - Distrito Industrial, Pouso Alegre/MG - CEP 37550-000
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel.: (35) 3449-2620
Unidade IX – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP 394040-006 - Tel.: (19) 98278-3231
Unidade X – Rua Guapuruvu, 242, Loteamentos Alphaville - Campinas/SP - CEP: 13098-322 - Tel.: (19) 3723-2150
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel.: (19) 3795-1100/ 3795-1111
Unidade Jaguariúna - Av. Emílio Marconato, 940 - Chácara Primavera - Jaguariúna/SP - CEP: 13916-072 - Tel.: (19) 3847-5580

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NOVABUPI® Pesada 0,5%
cloridrato de levobupivacaína em excesso enantiomérico de 50%

APRESENTAÇÕES
Solução Injetável
Caixa contendo 10 ampolas de 4 mL em estojos esterilizados.

VIA INTRATECAL
USO EXCLUSIVO EM RAQUIANESTESIA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução injetável contém:
cloridrato de levobupivacaína[1] ..... 3,75 mg
(em excesso enantiomérico de 50%*)
cloridrato de dextrobupivacaína[1] ..... 1,25 mg
água para injetáveis q.s.p. ..... 1 mL
(Contém: glicose (80 mg/mL), ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio q.s.p. pH)
* 75% da forma levogira e 25% da forma dextrogira.
[1]A soma dos enantiômeros cloridrato de levobupivacaína (3,75mg) e cloridrato de dextrobupivacaína (1,25mg) corresponde a 5,00mg/mL em solução injetável

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Novabupi® Pesada é indicada para produzir raquianestesia. A raquianestesia é utilizada em cirurgias de membros inferiores até 3 horas de duração e cirurgias abdominais baixas até 60 minutos de duração.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A Novabupi® Pesada é um anestésico local do tipo aminoamida, associado a glicose.
A Novabupi® Pesada 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.

O anestésico local tem a função de inibir a propagação do impulso nervoso através das fibras do sistema nervoso devido ao bloqueio do movimento dos íons sódio para dentro das membranas nervosas. Dessa forma, sensações como, por exemplo, dolorosas não são detectadas pelo paciente recebendo Novabupi. Assim, a área injetada, ou a área inervada pelas áreas injetadas, estará anestesiada e preparada para um procedimento cirúrgico.

A glicose tem como função principal controlar a distribuição do anestésico no líquido cefalorraquidiano (LCR), aumentando a densidade da solução para um valor superior ao do LCR. Quando Novabupi® Pesada é administrada na raquianestesia isso resulta em dispersão mais controlada e previsível da solução anestésica dentro do espaço intratecal, garantindo que o

anestésico se concentre nas partes mais baixas da medula espinhal, reduzindo a amplitude de anestesia e melhorando assim

a segurança do procedimento. A adição de glicose não modifica a absorção do fármaco para a circulação sistêmica ou sua ação farmacológica.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

As seguintes condições impedem a aplicação da raquianestesia:

- Hemorragia grave, hipotensão grave, choque e arritmias, bloqueio cardíaco completo, com débito cardíaco gravemente comprometido;
- Infecção local na área onde se pretende fazer a punção lombar;
- Septicemia;
- Doenças cérebro-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.

Gravidez - Categoria B

Atenção: contém 80 mg/mL de glicose.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
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® Pesada, 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® Pesada deve ser administrada com doses incrementais. Por não poder ser injetada em doses grandes, não se recomenda para situações de emergência, onde seja necessário um início de ação rápido para a anestesia cirúrgica.

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

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® Pesada 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 a aspiração realizada antes de se injetar qualquer anestésico local para evitar injeção intravascular. Entretanto, a aspiração negativa não garante que a injeção intravascular seja evitada. A Novabupi® Pesada 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.

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

A saída de líquido cefalorraquidiano durante a punção indica a entrada no espaço subaracnóideo. Contudo, a aspiração deve ser feita antes de se injetar a solução anestésica, para confirmar a entrada no espaço subaracnóideo e evitar a injeção intravascular.
A segurança e a eficácia dos anestésicos espinhais dependem da dose adequada, técnica correta, precauções adequadas e da rapidez no atendimento das emergências. O paciente deverá estar recebendo líquidos por via intravenosa, através de cateter, para assegurar esta via de acesso. Deverá ser usada a dose mínima de anestésico que resulte em anestesia efetiva.
A injeção do anestésico deverá ser lenta. A tolerância à raquianestesia e ao anestésico local varia de acordo com o estado do paciente. Pacientes idosos ou debilitados e pacientes em estado grave necessitam de doses menores. Doses reduzidas também são indicadas para pacientes com pressão intra-abdominal aumentada (incluindo-se as pacientes obstétricas).

Após a injeção do anestésico local, deverá ser realizado monitoramento cuidadoso e constante dos sistemas cardiovascular e respiratório (adequação da ventilação), dos sinais vitais e do estado de consciência do paciente.
Agitação, ansiedade, fala incoerente, crise de ausência, dormência e formigamento da boca e dos lábios, gosto metálico, tontura, zumbidos, visão nebulosa, tremores, depressão e sonolência podem ser sinais de alerta de toxicidade no sistema nervoso central.
Os anestésicos espinhais deverão ser usados com cautela em pacientes com graves distúrbios do ritmo cardíaco, choque e bloqueio cardíaco.

O bloqueio simpático que ocorre durante a anestesia espinhal pode resultar em vasodilatação periférica e hipotensão, sendo que a extensão dependerá do número de dermátomos bloqueados. A pressão arterial deverá, portanto, ser cuidadosamente monitorada, principalmente nas primeiras fases da anestesia.
A hipotensão poderá ser controlada com vasoconstritores em doses que dependerão da gravidade da hipotensão e da resposta do paciente ao tratamento. O nível da anestesia deverá ser cuidadosamente monitorado pois nem sempre é facilmente controlável nas técnicas anestésicas espinhais.

A levobupivacaína deve ser utilizada com cautela em pacientes com doenças hepáticas, especialmente em estado grave e em administração de doses repetidas, por oferecerem maior risco para o desenvolvimento de concentrações plasmáticas tóxicas. Os anestésicos locais também devem ser usados com cautela em pacientes com função cardiovascular alterada, alterações do ritmo cardíaco, choque ou bloqueio cardíaco, porque eles têm menor capacidade de compensar as mudanças funcionais

associadas ao prolongamento da condução atrioventricular provocado por esses fármacos. Contudo, as doses e concentrações recomendadas para anestesia espinhal são muito menores que as doses recomendadas para outros bloqueios maiores.

Sérias arritmias cardíacas podem ocorrer relacionadas com a dose se as soluções contiverem vasoconstritores como a epinefrina e forem empregadas em pacientes durante ou após a administração de potentes anestésicos inalatórios. Quando for decidido o uso ou não desses produtos simultaneamente no mesmo paciente, deverá ser levada em consideração a ação combinada de ambos os agentes no miocárdio, o volume e a concentração do vasoconstritor usado e o tempo decorrido desde a injeção.

Muitos fármacos usados durante a anestesia são considerados agentes potencialmente causadores de hipertermia maligna em pessoas com histórico familiar. Por não se saber se os anestésicos locais do tipo amida podem desencadear essa síndrome, sugere-se a disponibilidade de um protocolo padrão para o monitoramento. Sinais precoces inexplicáveis de taquicardia, taquipneia, labilidade da pressão arterial, contratura muscular e acidose metabólica poderão preceder a elevação da temperatura. O sucesso da reversão da síndrome dependerá de um diagnóstico precoce, rápida suspensão do agente ou agentes suspeitos e início imediato de tratamento, incluindo oxigenoterapia, medidas de suporte cabíveis e administração de dantroleno.

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

- Doença preexistente do sistema nervoso central, tais como aquelas atribuíveis à anemia perniciosa, poliomielite, sífilis ou tumores;
- Alterações hematológicas que predisponham a coagulopatias ou pacientes em 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;
- Parestesias persistentes, sangramentos persistentes;
- Artrites ou deformidades da coluna;
- Extremos de idade;
- Psicoses ou outras causas que signifiquem falta de cooperação por parte do paciente;

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

Segurança não-clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

Não foram realizados estudos longos em animais, com os anestésicos locais, incluindo-se a levobupivacaína, para a avaliação do potencial carcinogênico. Não se observou mutagenicidade ou diminuição da fertilidade nos estudos realizados. No ensaio de mutação em bactéria, no ensaio de mutação de linfomas de células de camundongo, aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue em humanos e nos micronúcleos da medula óssea de camundongos tratados. Os estudos realizados com a levobupivacaína, em ratos, administrando-se 30 mg/kg/dia (180 mg/m^2/dia), não demonstraram efeito sobre a fertilidade ou no desempenho reprodutivo geral em duas gerações. Esta dose é aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (570 mg/pessoa), baseada na superfície corpórea (352 mg/m^2).
Não há indícios de que bupivacaína racêmica ou seus isômeros sejam carcinogênicos em humanos, não estando listado pela da IARC (*International Agency for Research on Cancer*).

Toxicidade aguda e crônica

A dose letal por infusão venosa da levobupivacaína para suínos é cerca de 2 vezes maior que a da bupivacaína. A cardiotoxicidade da bupivacaína e de seus isômeros isolados foi avaliada e comparada em numerosos estudos não-clínicos.

A conclusão predominante é que a toxicidade da levobupivacaína é menor que a da bupivacaína racêmica.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de teratogenicidade com levobupivacaína em ratos e coelhos não evidenciaram nenhum efeito adverso na organogênese ou no desenvolvimento fetal precoce. As doses usadas foram aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos. Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo perinatal e pós-natal em ratos, com doses até aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.
Após 4 h da administração da dose, bupivacaína não foi mais detectada em nenhuma amostra fetal ou materna, enquanto o metabólito ainda estava presente em todos os tecidos com exceção do plasma fetal e tecido cardíaco. Estes dados indicam que uma quantidade considerável de bupivacaína é absorvida pela placenta, âmnion e miométrio. Um metabólito estava presente em todos os tecidos, exceto o coração e plasma fetal, mesmo após o composto mãe não ser mais detectável.
Deve-se ter cautela na administração de levobupivacaína a mulheres em período de amamentação. Estudos em ratos demonstraram que pequenas quantidades de levobupivacaína podem ser detectadas nos filhotes após a administração de levobupivacaína à lactante.

Gravidez
Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não evidenciaram nenhum efeito adverso na organogênese ou no desenvolvimento fetal precoce. As doses usadas foram aproximadamente 1,5 vezes a dose máxima recomendada para humano, baseada na superfície corpórea.
Não se evidenciaram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento fetal tardio, parto, amamentação, viabilidade neonatal ou crescimento da prole, no estudo perinatal e pós-natal em ratos, com doses de até 1,5 vezes aproximadamente a dose máxima recomendada humana, baseada na superfície corpórea.
Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, no período da embriogênese, sobre os efeitos da levobupivacaína, no desenvolvimento do feto. A Novabupi® Pesada somente deve ser administrada durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos para o feto.

Gravidez – Categoria de Risco B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Trabalho de Parto e Parto
Os anestésicos locais, incluindo a levobupivacaína, atravessam rapidamente a placenta e, quando usados para o bloqueio epidural, podem causar diferentes graus de toxicidade materna, fetal e no recém-nascido. A incidência e o grau de toxicidade dependem do procedimento realizado, do tipo e quantidade de fármaco usado e da técnica de administração.
As reações adversas na gestante, feto e recém-nascido envolvem alterações no sistema nervoso central, no 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.

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

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

Uso Geriátrico
Do total de indivíduos de um estudo clínico, com levobupivacaína, 16% tinham acima de 65 anos, enquanto 8% tinham 75 anos ou mais.
Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre os pacientes mais velhos e os mais novos, mas, uma sensibilidade maior em alguns pacientes mais velhos, não foi descartada.

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

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

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

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

A administração simultânea de drogas vasopressoras e fármacos ocitócicos 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:
A raquianestesia por si tem pequeno efeito na função mental e coordenação, mas prejudicará temporariamente a locomoção e o estado de atenção.

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 15º e 30ºC.
O prazo de validade é de 24 meses. Não utilize medicamento vencido.
A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por ex.: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.
Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto Novabupi® Pesada não deve ser reesterilizada.
Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções a Novabupi® hiperbárica.
A solução de Novabupi® Pesada não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola.
Qualquer solução que sobrar deve ser descartada.

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: solução límpida e praticamente isenta de partículas, 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.

Retirar o envoltório intermediário apenas no momento da administração.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser aplicado por profissional de saúde, com o uso de agulhas estéreis que devem ser adquiridas separadamente. As agulhas são específicas para cada técnica anestésica (infiltração, bloqueio nervoso, anestesia caudal ou epidural). O tipo de agulha e o modo de aplicação serão definidos pelo profissional responsável.

A dose e volume de Novabupi® Pesada adequados ao paciente são definidos pelo anestesiologista de acordo com quadro do paciente, tipo de procedimento cirúrgico a ser realizado e sua duração. O local de aplicação e posicionamento do paciente após a aplicação serão definidos pelo profissional considerando também a anatomia do indivíduo e a distribuição desejada do anestésico.

Novabupi Pesada® é destinada para administração exclusivamente por via intratecal (raquianestesia).

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2-4 mL (10 – 20 mg) de Novabupi® Pesada. A difusão da anestesia obtida depende de vários fatores, sendo os mais importantes o volume da solução injetada e a posição do paciente.

Quando são injetados 4 mL de Novabupi® Pesada entre L3 e L4 com o paciente sentado, são alcançados os segmentos T7 a T10.
Não foram estudados os efeitos de dose superiores a 4 mL, portanto não se recomenda esses volumes.
Dose máxima: 20 mg (4 mL).

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.
O ajuste da dose em populações especiais será realizado de acordo com o quadro do paciente pelo anestesiologista responsável.

Retirar o envoltório intermediário apenas no momento da administração

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, de seu médico ou cirurgião-dentista.

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

As reações à levobupivacaína e bupivacaína racêmica são as características daquelas associadas a outros anestésicos locais do tipo amida.

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

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 acidental de uma solução anestésica local. Fatores que influenciam a ligação das proteínas plasmáticas, tais como a acidose, doenças sistêmicas que alterem a produção de proteínas ou a competição de outras drogas pelos sítios de ligação proteica, poderão diminuir a tolerância individual.

Sistema Respiratório
A paralisia respiratória ou hipoventilação pode aparecer como resultado da extensão ascendente do nível da anestesia espinhal e se não for tratada, pode levar a uma parada cardíaca por hipóxia. A medicação pré-anestésica, o uso de sedativos e analgésicos intraoperatórios, assim como a manipulação cirúrgica, podem contribuir para uma hipoventilação. Esta, geralmente é percebida alguns minutos após a injeção intratecal da solução anestésica, mas pode aparecer em qualquer momento do procedimento. A mesma geralmente é percebida após alguns minutos da injeção da solução anestésica 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
Em geral, a hipotensão devida à perda do tono simpático é comumente descrita nesse tipo de procedimento, principalmente em pacientes com volume sanguíneo diminuído, volume de líquido intersticial diminuído, dispersão cefálica do anestésico local e/ou obstrução mecânica do retorno venoso. Náuseas e vômitos são frequentemente associados a episódios de hipotensão após a administração de anestesia intratecal. Altas doses, ou a injeção intravascular acidental, podem levar a altos níveis plasmáticos e depressão do miocárdio, bradicardia, bloqueio cardíaco, diminuição do débito cardíaco, arritmia ventricular e possível parada cardíaca.

Sistema Nervoso Central
Paralisia respiratória ou hipoventilação, após a dispersão cefálica do nível da anestesia 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 acidental podem levar a altos níveis plasmáticos e a uma toxicidade no sistema nervoso central, caracterizada por excitação e/ou depressão. Inquietação, ansiedade, tontura, zumbidos, visão nebulosa e tremores podem ocorrer geralmente precedendo as convulsões.
A excitação poderá ser transitória ou ausente, sendo a depressão a primeira manifestação de reação adversa. Esta poderá ser seguida rapidamente de sonolência, para logo após aprofundar em inconsciência e parada respiratória.

Reações Neurológicas
A incidência de reações adversas neurológicas associadas ao uso de anestésicos locais pode ser relacionada à dose total administrada, ao tipo do fármaco, via de administração e do estado físico do paciente. Entretanto, alguns eventos neurológicos podem estar relacionados com a técnica utilizada , sem a contribuição do fármaco. Pode ocorrer na prática do bloqueio epidural caudal ou lombar, ocasional introdução não intencional no espaço subaracnóideo, do cateter ou agulha.

Subsequentes reações adversas podem depender parcialmente da quantidade da droga administrada intratecalmente e dos efeitos fisiológicos e físicos da punção dural. A 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.

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

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

Outras
Náuseas e vômitos podem ocorrer durante a anestesia espinhal.

Estudo Clínico de Fase 3 com Novabupi Pesada – CRT090

Não foram observados problemas de segurança ou diferenças clinicamente relevantes entre grupos de tratamento com base numa avaliação de eventos adversos e na avaliação de parâmetros de segurança cardiovascular que incluíram alterações hemodinâmicas (Pressão Arterial [PA] e Frequência Cardíaca [FC] medidas automaticamente pela monitorização cardíaca) e respiratórias (saturação de oxigênio no sangue, SpO_2) clinicamente significativas.

No estudo realizado, avaliação de segurança indicou que Novabupi® Pesada em raquianestesia é tão segura quanto seu comparador, Neocaína® Pesada, pois as frequências de ocorrência dos principais eventos adversos, como também das reações adversas, assim como a relação destes eventos com a medicação utilizada, a intensidade e a gravidade dos eventos relatados, foram similares entre os dois grupos de tratamento.

A avaliação de segurança foi realizada através da avaliação da incidência de eventos adversos em cada um dos grupos, assim como a relação destes eventos com a medicação utilizada, a intensidade e a gravidade dos eventos relatados.

A avaliação de segurança do medicamento Novabupi® Pesada foi conduzida com base na análise da incidência de eventos adversos observados durante o estudo clínico CRT090, considerando-se a relação causal com a medicação, bem como a intensidade e a gravidade dos eventos relatados. Dos 35 eventos adversos no grupo Novabupi® Pesada, 26 foram classificados como reações adversas ao medicamento; todas as reações adversas foram avaliadas como esperadas e não graves. Para o

comparador, dos 41 eventos adversos (incluindo graves e não graves), 34 foram classificados como reações adversas ao medicamento.

As reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Novabupi® Pesada foram: hipotensão (23%), dispneia (3%), cefaleia (3%), dor associada ao procedimento (3%) parestesia (1,5%), constipação (1,5%), náusea (1,5%), bradicardia (1,5%) e retenção urinária (1,5%). Todas as reações foram classificadas como não graves e de intensidade moderada, com exceção da dispneia e da parestesia, que foram consideradas de intensidade leve.

Os pacientes tratados com Neocaína® Pesada apresentaram as seguintes reações adversas: hipotensão (18%), bradicardia (8%), náusea (5%), retenção urinária (3%), dor em extremidade (3%), dor associada ao procedimento (1,5%), dor no local de punção (1,5%), calafrios (1,5%), cefaleia (1,5%), dispneia (1,5%), incontinência urinária (1,5%), parestesia (1,5%), sensação de frio (1,5%), vômito (1,5%) e perda de consciência (1,5%). Dois episódios de bradicardia, bem como a perda de consciência, foram classificados como reações adversas graves; as demais foram consideradas não graves.

Tabela 1 – Reações adversas no estudo clínico fase 3 com Novabupi® Pesada – Estudo CRT090 conforme frequência e classificação SOC (Sistema Órgão Classe).

Frequência	SOC	Novabupi® Pesada (teste)	Neocaína® Pesada (comparador)
Muito comum (> 1/10)	Distúrbios vasculares	Hipotensão	Hipotensão
Comum (> 1/100 < 1/10)	Distúrbios gastrointestinais	Náusea Constipação	Náusea Vômito
	Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia Cefaleia	Parestesia Cefaleia Perda de consciência
	Distúrbios cardíacos	Dispneia Bradicardia	Dispneia Bradicardia
	Distúrbios renais e urinários	Retenção urinária	Retenção urinária Incontinência urinária
	Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Dor associada ao procedimento	Dor associada ao procedimento Sensação de frio Calafrios
	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Dor em extremidade
	Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	-	Dor no local de punção

A reação adversa observada com maior frequência e, que demanda medidas de cautela logo após a administração da anestesia espinhal é a hipotensão. A hipotensão ocorre comumente durante a condução da anestesia espinhal, devido ao relaxamento do tono simpático. Pacientes com volume sanguíneo diminuído; com volume de líquido intersticial diminuído e pacientes idosos devido ao aumento na atividade do sistema simpático basal e nos níveis plasmáticos de norepinefrina, pode apresentar maior diminuição na resistência vascular sistêmica.

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?

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

Registro 1.0298.0616.
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51

Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574
Butantã – São Paulo – SP
CNPJ 44.734.671/0008-28

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

USO SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada em 15/06/2026.