

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM® Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 10 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält 5,0 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Injektionslösung.

pH-Wert: 4,0 bis 6,0; Osmolarität: 250–320 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM ist im Rahmen der lokalen und regionalen Nervenblockade indiziert zur:

- Anästhesie in der Chirurgie bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren
- Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen, Kleinkindern und Kindern über 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen dienen als Leitfaden für häufig angewendete Blockaden bei einem durchschnittlichen Erwachsenen. Die Angaben in der Spalte „Dosis“ geben die durchschnittlich gebräuchlichen Dosisbereiche an. Hinsichtlich spezifischer Blockadetechniken und individueller Patientenanforderungen sollte Fachliteratur konsultiert werden.

Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Narkosearztes sowie die Kenntnisse über den Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend. Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis angewendet werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Individuelle Abweichungen bezüglich des Eintritts der Wirkung und der Dauer der Wirkung kommen vor.

1 ml Bupivacain 0,5 % JENAPHARM enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Siehe Tabelle

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung beträgt bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpergewicht (KG), das bedeutet, z. B. für einen 75 kg schweren Patienten, 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 30 ml Bupivacain 0,5 % JENAPHARM.

Die wiederholte Anwendung bezieht sich in erster Linie auf die Plexusanästhesie. Zur Orientierung gilt:

Für die Katheter-Plexusanästhesie des Armes kann, bezogen auf einen Patienten mit 75 kg Körpergewicht, 12 Stunden nach der

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn min	Dauer Stunden
CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE					
Lumbale Epiduralanästhesie^{a)}					
Chirurgie	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Kaiserschnitt	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Thorakale Epiduralanästhesie^{a)}					
Chirurgie	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
Kaudale Epiduralanästhesie^{a)}					
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
Plexusblockaden^{b)}					
(z. B. Plexus-brachialis-Blockaden, Nervus-femoralis-Blockaden, Nervus-ischiadicus-Blockaden)	5,0	10–30	50–150	15–30	4–8
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie					
(z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8

^{a)} Testdosis eingeschlossen.

^{b)} Die Dosis für eine Plexusblockade ist je nach Verabreichungsort und Patientenzustand anzupassen. Interskalenäre und supraklavikuläre Plexus-brachialis-Blockaden können unabhängig vom angewendeten Lokalanästhetikum zu einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

ersten Injektion der Maximaldosis (0,5 %) eine zweite Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid (0,25 %) und nach weiteren 10,5 Stunden eine dritte Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid (0,25 %) vorgenommen werden.

Im Allgemeinen werden bei der Anästhesie in der Chirurgie (z. B. Epiduralanästhesie) höhere Wirkstärken und Dosen benötigt. Wird eine weniger intensive Blockade benötigt (z. B. Analgesie in der Geburtshilfe), ist die Anwendung von niedrigeren Konzentrationen angezeigt. Das Ausmaß der Anästhesie wird vom Volumen des verabreichten Arzneimittels beeinflusst.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich geringere Dosen angewendet werden.

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (z. B. Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können, besonders bei wiederholter Anwendung, erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Regionalanästhesie-Verfahren bei Kindern sollten von Ärzten durchgeführt werden, die über die entsprechenden Kenntnisse verfügen und die mit dieser Patientengruppe und der Technik vertraut sind. Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen sollten als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Abweichungen können erforderlich sein. Bei Kindern mit einem hohen Körpergewicht ist oft eine angepasste Dosisreduktion nötig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Hinsichtlich der

Faktoren, die spezifische Blockadetechniken betreffen und für individuelle Patientenbedürfnisse sollten Fachbücher konsultiert werden.

Es soll die kleinste Dosis angewendet werden, mit der eine ausreichende Analgesie erreicht wird.

Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern werden niedrig konzentrierte Bupivacain-Lösungen gewählt.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Für Kinder sollten die Dosierungen (bis zu 2 mg/kg) individuell, basierend auf dem Alter und dem Körpergewicht, berechnet werden.

Um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden, sollte vor und während der Applikation der vorgesehenen Dosis wiederholt aspiriert werden. Diese sollte langsam in mehreren einzelnen Fraktionen injiziert werden, insbesondere bei der Anwendung zur lumbalen oder thorakalen Epiduralanästhesie, wobei die vitalen Funktionen des Patienten konstant und engmaschig zu überwachen sind.

Peritonilläre Infiltrationen wurden bei Kindern über 2 Jahren mit Bupivacain 2,5 mg/ml mit einer Dosis von 7,5 bis 12,5 mg pro Tonsille durchgeführt.

Ilioinguinal-iliohypogastrische Blockaden wurden bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter mit Bupivacain 2,5 mg/ml mit einer Dosis von 0,1 bis 0,5 ml/kg entsprechend 0,25 bis 1,25 mg/kg durchgeführt. Kinder im Alter von 5 Jahren oder älter erhielten Bupivacain 5 mg/ml in einer Dosis von 1,25 bis 2 mg/kg.

Für Blockaden am Penis wurde Bupivacain 5 mg/ml mit einer Gesamtdosis von 0,2 bis 0,5 ml/kg entsprechend 1 bis 2,5 mg/kg angewendet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM bei Kindern

Dosierungsempfehlungen für Kinder im Alter von 1–12 Jahren

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg	Beginn min
BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN (intra- und post-operativ)				
Leistungs- und Infiltrationsanästhesie (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	5,0		0,5–2,0	
Periphere Nervenblockade^{a)} (z. B. ilioinguinal-iliohypogastrisch)	5,0		0,5–2,0	a)

^{a)} Das Einsetzen und die Dauer peripherer Nervenblockaden hängen vom Blockadentyp und der angewendeten Dosis ab.

unter 1 Jahr sind nicht erwiesen. Es sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer intermittierenden epiduralen Bolusinjektion oder einer kontinuierlichen Infusion sind nicht erwiesen. Es sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Anwendungshinweise

Um eine intravasculäre Injektion zu vermeiden, sollte vor und während der Applikation der vorgesehenen Dosis wiederholt aspiriert werden. Die Gesamtdosis sollte langsam oder fraktioniert in steigender Dosierung mit einer Geschwindigkeit von 25–50 mg/min injiziert werden, wobei die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalem Kontakt streng zu überwachen sind. Bei Verabreichung einer epiduralen Dosis wird eine vorherige Testdosis (3–5 ml adrenalinhaltige Bupivacain-Lösung) empfohlen. Eine versehentliche intravasculäre Injektion lässt sich durch die spezifische Toxizitätssymptomatik erkennen. Eine akzidentelle intrathekale Injektion lässt sich durch Anzeichen einer Spinalblockade erkennen. Beim Auftreten toxischer Symptome muss die Injektion sofort gestoppt werden (siehe auch Abschnitt 4.9).

Zur Spinalanästhesie wird Bupivacain 0,5 % JENAPHARM subdural appliziert, für andere rückenmarknahe Leitungsanästhesien peridural injiziert.

Zur Infiltrationsanästhesie wird Bupivacain 0,5 % JENAPHARM in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikus-Blockade wird Bupivacain 0,5 % JENAPHARM in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen. Bei verlängerten Blockaden mit wiederholten Bolusinjektionen oder Dauerinfusionen muss das Risiko einer toxischen Plasmakonzentration oder einer lokalen Nervenschädigung in Betracht gezogen werden.

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM darf nicht re-sterilisiert werden.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamidtyp, gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- zur intravasculären Injektion oder intravenösen Regionalanästhesie (Bier'sche Blockade), da akute systemisch-toxische Reaktionen ausgelöst werden könnten, wenn Bupivacain unbeabsichtigt in den Kreislauf übertritt
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarknahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose
- Nervenschädigung durch Diabetes Mellitus.

Bei der Verwendung von Bupivacain zur Epiduralanästhesie oder zur peripheren Nervenblockade ist über Fälle von Herzstillstand und Todesfälle berichtet worden. In einigen Fällen war die Wiederbelebung trotz offensichtlich ausreichender Vorberei-

tung und entsprechender Maßnahmen schwierig oder unmöglich.

Wie alle Lokalanästhetika kann Bupivacain akute toxische Effekte auf das ZNS und das kardiovaskuläre System ausüben, wenn es für lokalanästhetische Zwecke verwendet wird, bei denen hohe Plasmakonzentrationen des Arzneistoffes entstehen. Das ist besonders bei einer unbeabsichtigten intravasculären Applikation oder bei einer Injektion in Gebiete mit hoher Gefäßdichte der Fall. In Verbindung mit hohen systemischen Bupivacainkonzentrationen wurde über ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, plötzlichen kardiovaskulären Kollaps und Todesfälle berichtet.

Vor der Regional- oder Lokalanästhesie ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Überwachung und zur Wiederbelebung (z. B. zum Freihalten der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Der behandelnde Arzt sollte die notwendigen Vorkehrungen treffen, um eine intravenöse Injektion zu vermeiden. Außerdem sollte er angemessen geschult und mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Intoxikation und anderen Komplikationen vertraut sein.

Bei größeren peripheren Nervenblockaden ist unter Umständen die Gabe von großen Mengen des Lokalanästhetikums in Gebiete mit hoher Gefäßdichte erforderlich, oft in der Nähe großer Gefäße, sodass dort ein erhöhtes Risiko für eine intravasculäre Injektion und/oder für eine systemische Absorption besteht. Dies kann zu hohen Plasmakonzentrationen führen.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- vor der Anwendung immer einen intravenösen Zugang für eine Infusion legen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- in der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor der Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei der Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- die Injektion langsam vornehmen bzw. portioniert verabreichen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Manche Patienten benötigen besondere Aufmerksamkeit, um das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen zu reduzieren, auch wenn eine Regionalanästhesie bei chirurgischen Eingriffen für sie die optimale Wahl ist:

- Ältere Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand
- Patienten mit einem partiellen oder kompletten Erregungsleitungsblock am Herzen, weil Lokalanästhetika die Reizweiterleitung im Myokard unterdrücken können

- Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder schwerer Niereninsuffizienz
- Patientinnen im späten Stadium der Schwangerschaft
- Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III behandelt werden (z. B. Amiodaron). Diese Patienten sollten unter sorgfältiger Beobachtung und EKG-Überwachung stehen, weil sich die kardialen Effekte addieren können.

Eine Störung der Leberfunktion mit reversiblen Erhöhungen von AST (Aspartat-Aminotransferase), Alaninaminotransferase (ALT), alkalischen Phosphatasen (AP) und Bilirubin wurde nach wiederholten Injektionen oder Langzeitinfusionen von Bupivacain beobachtet.

Einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Bupivacain und der Entwicklung einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI) wurde in einigen Literaturberichten berichtet, insbesondere bei Langzeitanwendung. Während die Pathophysiologie dieser Reaktion undeutlich bleibt, hat das sofortige Absetzen von Bupivacain zu einer schnellen klinischen Besserung geführt. Wenn während der Verabreichung von Bupivacain Anzeichen einer Leberfunktionsstörung festgestellt werden, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Bestimmte Methoden in der Lokalanästhesie können, unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum, mit einem vermehrten Auftreten von schweren unerwünschten Wirkungen verbunden sein:

- Zentrale Nervenblockaden können eine kardiovaskuläre Depression verursachen, besonders im Falle einer Hypovolämie. Eine Epiduralanästhesie sollte bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.
- Retrobulbäre Injektionen können in sehr seltenen Fällen in den Subarachnoidalraum gelangen und eine vorübergehende Blindheit, einen kardiovaskulären Kollaps, Atemstillstand, Krämpfe etc. verursachen.
- Bei retro- und peribulbären Injektionen von Lokalanästhetika besteht ein geringes Risiko einer andauernden Augenskelfehlfunktion. Zu den Hauptursachen gehören Verletzungen und/oder lokale toxische Effekte an Muskeln und/oder Nerven. Der Schweregrad solcher Gewebereaktionen ist abhängig vom Ausmaß der Verletzung, von der Konzentration des Lokalanästhetikums und von der Einwirkzeit des Lokalanästhetikums auf das Gewebe. Aus diesem Grund sollte, wie bei allen Lokalanästhetika, die niedrigste erforderliche Konzentration und Dosis angewendet werden. Vasokonstriktoren und andere Zusätze können Gewebereaktionen verstärken und sollten deshalb nur bei einer entsprechenden Indikation angewendet werden. Injektionen in die Kopf- und Halsregion können versehentlich in eine Arterie gegeben werden und können schon bei Anwendung von geringen Dosen unmittelbar zerebrale Symptome auslösen.

- Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Bupivacain 0,5 % JENAPHARM ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Bei einer Epiduralanästhesie kann es zu Hypotonie und Bradykardie kommen. Das Risiko derartiger Folgereaktionen kann z. B. durch Injektion eines Kreislaufmittels reduziert werden. Eine Hypotonie sollte unverzüglich entsprechend ihrer Ausprägung durch intravenöse Gabe eines Sympathomimetikums behandelt werden. Dies sollte, falls erforderlich, wiederholt werden.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Außerdem kann eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, ein Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten 5 Tagen vor einer geplanten rückenmarknahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei intraartikulärer Injektion von Bupivacain ist Vorsicht geboten, wenn Verdacht auf kurz zurückliegende größere intraartikuläre Verletzungen besteht oder bei großflächigen offenen Operationswunden innerhalb des Gelenkes, da dies die Resorption beschleunigen und zu höheren Plasmakonzentrationen führen kann.

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacain 0,5 % JENAPHARM auftreten.

Kinder

Für eine Epiduralanästhesie bei Kindern sollte eine dem Alter und Gewicht angemessene Dosis fraktioniert appliziert werden, da insbesondere eine Epiduralanästhesie in Brusthöhe zu schwerer Hypotonie und Atembeschwerden führen kann.

Die Anwendung von Bupivacain für intraartikuläre Blockaden bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren wurde nicht geprüft.

Die Anwendung von Bupivacain für größere Nervenblockaden bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren wurde nicht geprüft.

Bupivacain 0,5 % JENAPHARM enthält 31,52 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,58 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bupivacain und anderen Arzneistoffen, die eine chemische Strukturähnlichkeit mit Bupivacain aufweisen, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain, Mexiletin und Tocainid, ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Bupivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen am kardiovaskulären System und am ZNS hervor.

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacain 0,5 % JENAPHARM verlängert.

Für weitere Angaben zu Wechselwirkungen siehe auch Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Bupivacain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter anzusehen.

Nach Gabe von Bupivacain 0,5 % JENAPHARM unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen.

Bei der Gabe von Bupivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) sind beim Neugeborenen dosisabhängige Grade von Zyanose und neurologische Auffälligkeiten (unterschiedliche Grade der Wachheit und der visuellen Wahrnehmung) aufgetreten. Letztere dauerten die ersten Lebenswochen an.

Da im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain bei Parazervikalblockade über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden ist, darf Bupivacain 0,5 % JENAPHARM nicht zur Parazervikalblockade verwendet werden.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit 0,5%iger Bupivacainhydrochlorid-Lösung konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum

von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 Mikrogramm/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 ± 0,06 Mikrogramm/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacain 0,5% JENAPHARM unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Neben dem direkten anästhetischen Effekt kann ein Lokalanästhetikum auch bei Ausbleiben einer erkennbaren ZNS-Intoxikation einen geringen Einfluss auf die mentale Funktion und Bewegungsabläufe haben und zeitweise die Fortbewegungsfähigkeit und Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Bei Anwendung von Bupivacain 0,5% JENAPHARM muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacain 0,5% JENAPHARM entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamidtyp. Nebenwirkungen, die vom Arzneimittel an sich verursacht werden, sind schwer von den physiologischen Effekten der Nervenblockade zu unterscheiden (z. B. Blutdrucksenkung, Bradykardie) sowie von den Folgen, die direkt (z. B. Nervenverletzung) oder indirekt (z. B. Epiduralabszess) durch die Punktion verursacht werden. Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 bis 2 Mikrogramm Bupivacain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herz-Kreislauf-System. Nervenschäden sind eine seltene, wenn auch bekannte Folge von Regionalanästhesien und vor allem von Epidural- und Spinalanästhesien.

Methodisch bedingt

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß

- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingt

- In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.
- Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden.
- Epidural angewendetes Bupivacain hemmt die Thrombozytenaggregation.

Siehe Tabelle

Pharmakokinetisch bedingt

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Kinder

Nebenwirkungen bei Kindern sind mit denen bei Erwachsenen vergleichbar. Jedoch können bei Kindern die Frühsymptome einer Intoxikation mit einem Lokalanästhetikum möglicherweise nur schwer erkannt werden,

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen/ anaphylaktischer Schock		
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesien, Schwindel	Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, zirkumorale Parästhesien, Taubheitsgefühl auf der Zunge, abnormale Hörschärfe, visuelle Störungen, Bewusstseinsverlust, Tremor, Benommenheit, Ohrensausen, Sprachstörungen)	Neuropathie, Schäden an peripheren Nerven, Arachnoiditis, Parese, Querschnittslähmung		
Augenerkrankungen				Doppeltsehen		
Herzkrankungen		Bradykardie		Herzstillstand, Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen				
Leber- und Gallenerkrankungen						Beeinträchtigung der Leberfunktion / AST und ALT erhöht.*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung				

* Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion mit reversiblen Erhöhungen von AST, ALT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin wurde nach wiederholten Injektionen oder Langzeitinfusionen von Bupivacain beobachtet. Falls während der Behandlung mit Bupivacain Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion festgestellt werden, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

wenn der Block während einer Sedierung oder Allgemeinnarkose gesetzt wird.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
 Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine unbeabsichtigte intravenöse Applikation kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische Reaktionen auslösen. Im Falle einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15 bis 60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Akute systemische Toxizität
 Systemische toxische Reaktionen betreffen hauptsächlich das ZNS und das kardiovaskuläre System. Solche Reaktionen werden durch hohe Konzentrationen eines Lokalanästhetikums im Blutplasma ausgelöst, die als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation, einer Überdosierung oder durch ungewöhnlich schnelle Resorption in Gebieten mit hoher Gefäßdichte auftreten können. ZNS-Reaktionen sind bei allen Lokalanästhetika ähnlich, wobei die kardialen Reaktionen, sowohl qualitativ als auch quantitativ, eher vom Arzneistoff abhängen. Die Anzeichen toxischer Symptome im ZNS gehen im Allgemeinen den toxischen kardiovaskulären Wirkungen voraus. Dies trifft jedoch nicht zu, wenn sich der Patient in Vollnarkose befindet oder mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten tief sediert ist.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensitätsstärke gliedern:

a) Zentralnervöse Symptome

Erste Symptome sind in der Regel Parästhesien im Mundbereich, Taubheitsgefühl in der Zunge, Benommenheit, abnormale Hörschärfe, Ohrensausen und visuelle Störungen. Sprachstörungen, Muskelzuckungen oder Zittern sind gravierender und gehen einem Anfall von generalisierten Krämpfen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht als ein neurotisches Verhalten missverstanden werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und Grand-mal-Krämpfe auftreten, was in der Regel einige Sekunden bis wenige Minuten andauert. Hypoxie und ein übermäßig hoher Kohlendioxidgehalt des Blutes (Hyperkapnie) folgen unmittelbar auf die Krämpfe; sie sind auf die gesteigerte Muskelaktivität in Verbindung mit Respirationsstörungen zurückzuführen. In schweren Fällen kann ein Atemstillstand auftreten. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Die Regeneration ist auf die Umverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS und nachfolgende Metabolisierung und Ausscheidung zurückzuführen. Die Regeneration kann schnell erfolgen, es sei denn, es wurden große Mengen appliziert.

b) Kardiovaskuläre Symptome

In schweren Fällen kann eine kardiovaskuläre Toxizität auftreten. Im Allgemeinen sind dem Vergiftungssymptome im ZNS vorausgegangen. Bei stark sedierten Patienten oder solchen, die ein Allgemeinnarkotikum erhalten, können vorausgehende ZNS-Symptome fehlen. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar Herzstillstand können aufgrund der hohen systemischen Konzentration von Lokalanästhetika auftreten. In seltenen Fällen trat ein Herzstillstand ohne vorausgegangene ZNS-Effekte auf.

Bei Kindern können die Frühsymptome einer Intoxikation mit einem Lokalanästhetikum möglicherweise nur schwer erkannt werden, wenn der Block während einer Allgemeinnarkose gesetzt wird.

Behandlung einer akuten systemischen Toxizität

Wenn Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, muss die Verabreichung des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen werden. Symptome, die das ZNS betreffen (Krämpfe, Depression des ZNS), müssen umgehend durch entsprechende Unterstützung der Atemwege/des Atmens und durch Verabreichung eines Antikonvulsivums behandelt werden.

Bei einer Herz-Kreislauf-Depression (niedriger Blutdruck, Bradykardie) sollte eine angemessene Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, vasopressorischen Arzneimitteln, inotropen Arzneimitteln und/oder Fett-emulsionen in Betracht gezogen werden. Kindern sollten Dosen entsprechend ihrem Alter und Gewicht verabreicht werden.

Bei einem Kreislaufstillstand sollte eine sofortige Herzkreislaufwiederbelebung veranlasst werden. Lebenswichtig sind eine optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose.

Bei einem Herzstillstand kann ein erfolgreicher Ausgang längere Wiederbelebungsversuche voraussetzen.

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind. Letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amid-Typ,
 ATC-Code: N01BB01

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer

und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens.

Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-1-H₂O-Lösung hat einen pH-Wert von 4,0 bis 6,0 und einen pK_a-Wert von 8,1. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt.

Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zur Nervenfasern als basische Form, wirkt aber als Bupivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bupivacain ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain) und hat einen pK_a-Wert von 8,1.

Es wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (92 bis 96%). Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 1,5 bis 5,5 Stunden; die Plasma-Clearance ist 0,58 l/min.

Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydrolysierung, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6% werden unverändert eliminiert.

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist mit der bei Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD₅₀ (i. v.) zwischen 6,4 und 10,4 mg/kg KG. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 und 6,0 mg/kg KG. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg KG) ist damit relativ gering.

Toxische ZNS-Reaktionen wurden bereits bei Plasmakonzentrationen von 2,2 Mikrogramm Bupivacain pro ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 Mikrogramm Bupivacain pro ml.

Lokale Toxizität

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Bupivacain bei verschiedenen Tierspezies hat eine hohe Gewebetoxizität ergeben, die sich jedoch als reversibel erwies.

Subchronische Toxizität/

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Bupivacain beim Tier (Ratte) ergaben muskuläre Fasertrophien. Eine komplette Regeneration der Kontraktilität wurde jedoch beobachtet. Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes

Potenzial

Eine ausreichende Mutagenitätsprüfung von Bupivacain liegt nicht vor. Eine vorläufige Untersuchung an Lymphozyten von Patienten

ten, die mit Bupivacain behandelt wurden, verlief negativ.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Fetus pharmakologisch wirksame Konzentrationen. Kontrollierte Studien über mögliche Effekte von Bupivacain auf den Embryo/Fetus während einer Exposition von Frauen in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Im Tierversuch sind bei Dosierungen, die dem Fünf- bzw. Neunfachen der Human-dosis entsprachen bzw. einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen exponierter Ratten sowie embryoletale Effekte beim Kaninchen nachgewiesen worden. Eine Studie an Rhesusaffen gab Hinweise auf eine veränderte postnatale Verhaltensentwicklung nach Bupivacain-Exposition zum Geburtszeitpunkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus braunem Glas. Eine Ampulle enthält 50,0 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O.

Packungen mit

5 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung,
10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000409.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Juli 2002/29. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

05.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt