

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bucain® 2,5 mg/ml Injektionslösung Kunststoffampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bupivacainhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumchlorid, Natriumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Kinder über 12 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einmaliger (einzeitiger) Anwendung.

1 ml Bucain enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Dosierungsbeispiele:

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Brachialplexus-Blockade	15 - 40 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	4 - 8 ml
Nervus-cutaneus-femoris-lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus-femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus-ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus-mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus-maxillaris-Blockade	2 - 5 ml
Nervus-medianus-Blockade	5 ml
Nervus-obturatoris-Blockade	15 - 20 ml
Nervus-phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus-radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus-ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Periduralanästhesie	1 ml

Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 40 ml
Sacral-Blockade	15 - 40 ml
Stellatum-Blockade	5 - 10 ml
Trigeminus-Blockade	1 - 5 ml
3-in-1-Block (Plexus-lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung beträgt bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid pro kg Körpergewicht, das bedeutet z. B. für einen 75 kg schweren Patienten 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 60 ml Bucain 2,5 mg/ml.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden.

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

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

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

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.

Dosierungsempfehlungen für Kinder

	Konzentration (mg/ml)	Volumen (ml/kg- ges)	Dosis (mg/kg KG)	Wirkungs- eintritt (min)	Wirkungsdauer (Stunden)
<u>Behandlung akuter Schmerzen</u> (intra- und postoperativ)					
<i>Kaudale Epiduralanästhesie</i>	2,5	0,6–0,8	1,5–2,0	20–30	2–6
<i>Lumbale Epiduralanästhesie</i>	2,5	0,6–0,8	1,5–2,0	20–30	2–6
<i>Thorakale Epiduralanästhesie^{b)}</i>	2,5	0,6–0,8	1,5–2,0	20–30	2–6
<i>Leitungs- und Infiltrationsanästhesie (z.B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)</i>	2,5		0,5–2,0		
	5		0,5–2,0		
<i>Periphere Nervenblockaden^{a)} (z.B. ilioinguinal-iliohypogastrisch)</i>	2,5		0,5–2,0	a)	
	5		0,5–2,0	a)	

KG = Körpergewicht

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

^{b)}Für thorakale Epiduralblockaden muss die Dosis schrittweise gesteigert werden, bis das gewünschte Niveau der Anästhesie erreicht ist.

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

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

Peritonsilläre Infiltrationen wurden bei Kindern über 2 Jahren mit Bupivacain 2,5 mg/ml mit einer Dosis von 7,5–12,5 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 0,1–0,5 ml/kg, entsprechend 0,25–1,25 mg/kg, durchgeführt. Kinder im Alter von 5 Jahren oder älter erhielten Bupivacain 5 mg/ml in einer Dosis von 1,25–2 mg/kg.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bupivacain bei Kindern 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.

Art und Dauer der Anwendung

Bucain ist zur intracutanen, intramuskulären, subcutanen, epiduralen, intraartikulären, periartikulären, perineuralen, periostalen und perivasalen Injektion bestimmt.

Bucain wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bucain in einen umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bucain in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Bucain sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

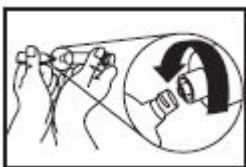
Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen appliziert werden.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4 bis 8 ml Bucain 2,5 mg/ml pro Stunde und für den Thorakalbereich von 2 bis 4 ml Bucain 2,5 mg/ml pro Stunde injiziert werden.

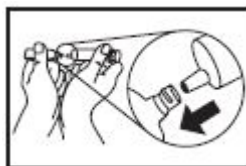
Die wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen.

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

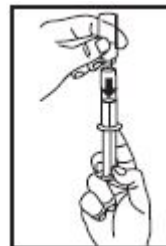
Handhabung der Luer-Lock-Ampullen



Spritze mit Luer-Lock-Ansatz.



Spritze ohne Luer-Lock-Ansatz.



Inhalt der Ampulle langsam in die Spritze aufziehen. Falls hierbei entlüftet werden muss, Ampulle unbedingt vorher abnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Bucain darf nicht angewendet werden,

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Lokalanästhetika vom Amid-Typ oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung)

- zur intravasalen Injektion (Einspritzen in ein Blutgefäß)
- 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

Die Injektion von Adrenalin-haltigen Bupivacainlösungen in die Bereiche von Endarterien (z.B. Blockade am Penis oder Oberst-Blockade) kann ischämische Gewebe-Nekrosen verursachen.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Bucain ist erforderlich, bei

- Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet

Kinder

Für eine Epiduralanästhesie bei Kindern sollte die dem Alter und Gewicht entsprechende 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 1–12 Jahren wurde nicht geprüft.

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

Ältere Menschen

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bucain auftreten.

Vorsichtsmaßnahmen

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeltiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution).
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen.
- In der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden.
- Korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle).
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit).
- Injektion langsam vornehmen.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z. B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Bucain durchgeführt werden.

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

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Es ist zu beachten, dass pathologische anatomische Veränderungen den Zugang zum Periduralraum erschweren können.

Bucain enthält Natrium

Bucain® 2,5 mg/ml Injektionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Bucain.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Bucain ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

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

Die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzen wird durch Bucain verlängert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Nach Gabe von Bupivacain 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 Bucain nicht zur Parazervikanalästhesie verwendet werden.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze $< 0,02 \mu\text{g/ml}$, maximale maternale Serumspiegel von $0,45 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$).

Über die Auswirkungen einer Spinalanästhesie mit Bupivacain während der Stillzeit liegen keine Erkenntnisse hinsichtlich Sicherheit und Unbedenklichkeit vor.

Eine Periduralanästhesie mit Bucain 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

Bei Anwendung von Bucain 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 Bucain entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 bis $2 \mu\text{g}$ Bupivacain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

- a) 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).
- b) 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.
- c) 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 und Jugendliche

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, 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 über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Neurologische Symptome in Form von Ohrgeräuschen (Tinnitus) oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 bis 4 µg Bupivacain pro ml Blutplasma angesehen.

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

a) Zentralnervöse Symptome

Leichte Intoxikation:

Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit.

Mittelschwere Intoxikation:

Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung.

Schwere Intoxikation:

Erbrechen (Erstickengefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

b) Kardiovaskuläre Symptome

Leichte Intoxikation:

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigter Herzschlag, beschleunigte Atmung.

Mittelschwere Intoxikation:

Beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe.

Schwere Intoxikation:

Starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind die folgenden Gegenmaßnahmen erforderlich:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bucain.
- Freihalten der Atemwege.
- Zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus). Die Sauerstofftherapie darf nicht bereits bei Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind.
- Sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z. B. 10 bis 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glukoselösung).

Zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z. B. mit kristalloiden Lösungen).

- Bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 bis 1,0 mg i.v.) verabreicht. Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen der Reanimation durchzuführen.
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz-wirkender Barbiturate (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen die obligate Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht.

Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.

Die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein. Als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum, Amid

ATC-Code: N01BB01

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ 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-Lösung hat einen pH-Wert von 4,5 bis 6 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 Nervenfaser 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, so dass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

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 Plasma-Halbwertszeit 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

a) 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 µg Bupivacain/ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 µg Bupivacain/ml.

b) Lokale Toxizität

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

c) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

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

Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

d) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine ausreichende Mutagenitätsprüfung von Bupivacain liegt nicht vor. Eine vorläufige Untersuchung an Lymphozyten von Patienten, die mit Bupivacain behandelt wurden, verlief negativ.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

e) Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Feten 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 Humandosis entsprechen bzw. einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen exponierter Ratten sowie embryotale 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, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen zur Injektion verwenden!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Luer®-Lock-System Ampullen

Luer®-Lock-System Ampullen zu 5 ml
5 Ampullen
10 Ampullen
50 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

13635.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.05.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig