

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bucain® 0,25 % - Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Bucain® 0,25 % - Injektionslösung enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid-Monohydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 5,8–6,2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Lokal- und Regionalanästhesie in der Chirurgie bei Erwachsenen und Jugendlichen (über 12 Jahren)
- Zur Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (über 1 Jahr)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bupivacain darf nur unter der Aufsicht eines Arztes mit entsprechender Erfahrung und Ausbildung in der Anästhesie verabreicht werden.

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.

Zur Verlängerung der Blockade können permanente Katheter verwendet werden, durch welche Lokalanästhetika injiziert oder als Infusion gegeben werden können. Diese Technik wird oft in der Epiduralanästhesie verwendet, kann aber auch beispielsweise in der Blockade des Plexus brachialis und im Fall von interpleuraler Anästhesie angewendet werden.

Die Tabellen enthalten Dosierungsleitlinien für die am häufigsten verwendeten Techniken. Die Erfahrung des Arztes und der körperliche Zustand des Patienten sind ebenfalls wichtige Faktoren bei der Berechnung der erforderlichen Dosis.

Bei längeren Blockaden, die entweder durch kontinuierliche Infusion oder wiederholte Bolusgabe, erreicht werden, ist das Risiko toxischer Plasmakonzentrationen oder der Induktion von lokalen toxischen Nervenverletzungen ebenfalls zu berücksichtigen.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahren)

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

	Konzentration (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg)	Beginn (Minuten)	Dauer (Stunden)
Anästhesie in der Chirurgie					
Lumbal-epidurale Verabreichung ¹⁾ bei chirurgischen Eingriffen (ca. 0,7–1,5 ml/Segment)	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Lumbal-epidurale Verabreichung ¹⁾ bei Kaiserschnitt	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Thorako-epidurale Verabreichung ¹⁾ bei chirurgischen Eingriffen	2,5	5–15	12,5–37,5	10–15	1,5–2
	5, 0	5–10	25–50	10–15	2–3
Caudal-epidurale Blockade ¹⁾	2,5	20–30	50–75	20–30	1–2
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
Große Nervenblockaden ²⁾ z. B. Blockade des Plexus brachialis, Femoralisblockade, Ischiadicusblockade	5,0	10–30	50–150	15–30	4–8
Feldblockade (kleine Nervenblockaden und Infiltration), z. B. Ulnarisblockade (im Ellbogenbereich)	5,0	2–5	10–25		
Radialisblockade (im Ellbogenbereich)	5, 0	10–15	50–75		
Lokale Blockade (beispielsweise kleinere Nervenblockaden und Infiltrationsanästhesie)	2,5	≤ 60	≤ 150	1–3	3–4
Behandlung akuter Schmerzzustände					
<i>Lumbal-epidurale Verabreichung (z. B. post-operative Schmerzbehandlung):</i>					
Initialdosis und intermittierende Injektionen ³⁾	2,5	6–15; Minimum- Intervall 30 Minuten	15–37,5; Minimum- Intervall 30 Minuten	2–5	1–2
Kontinuierliche Infusion ⁴⁾	1,25	6–10/h	7,5–12,5/h		
	2,5	5–7,5/h	12,5–18,8/h	-	-
Kontinuierliche Infusion, Behandlung	1,25	5–10/h	6,25–12,5/h	-	-

von Wehenschmerzen 4)					
<i>Thorakale Epiduralanästhesie:</i>				-	-
Kontinuierliche Infusion	1,25 2,5	5-10/h 4–7,5/h	6,3–12,5/h 10–18,8/h	-	-
Intra-artikuläre Injektion ⁵ (z. B. Knie-Arthroskopie)	2,5	≤ 40	≤ 100	5–10	2–4 h nach Auswaschung
Lokale Blockade (beispielsweise kleinere Nervenblockaden und Infiltrationsanästhesie)	2,5	≤ 60	≤ 150	1–3	3–4

Bemerkungen:

- 1) Dosis beinhaltet Testdosis
- 2) Die Dosis für eine große Nervenblockade ist an den Verabreichungsort und den Status des Patienten anzupassen. Interskalene und supraklavikuläre Brachialplexusblockaden können, unabhängig von der verwendeten Lokalanästhesie, mit einer höheren Frequenz schwerer Nebenwirkungen verbunden sein, siehe auch Abschnitt 4.4.
- 3) Insgesamt ≤ 400 mg/24 h.
- 4) Diese Lösung wird oft für eine epidurale Verabreichung in Kombination mit einem für die Schmerzbehandlung geeigneten Opioid verwendet. Insgesamt ≤ 400 mg/24 h.
- 5) Wenn Bupivacain in mehreren Techniken am gleichen Patienten verwendet wird, darf die verabreichte Gesamtdosis nicht mehr als 150 mg betragen.

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen werden empfohlen, um eine erfolgreiche Blockade zu erreichen. Bei Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht sind diese Dosierungen als Richtwerte **anzusehen**. Es gibt erhebliche Unterschiede bei Beginn und Dauer der Anästhesie; folglich ist in dieser Hinsicht keine genaue Bestimmung der Dosierung möglich. In Bezug auf Lokalanästhesie-Techniken, die nicht in den Tabellen aufgeführt sind, sind Fachbücher zu konsultieren und zu berücksichtigen.

Um eine vollständige Blockade aller Fasern großer Nerven zu erreichen, sind in der Regel höhere Konzentrationen erforderlich; im Fall kaudaler Blockade können größere Dosen verwendet werden. Wenn kleinere Nerven beteiligt sind oder eine weniger intensive Blockade erforderlich ist (zum Beispiel um Wehenschmerzen zu lindern) wird die Verabreichung geringerer Konzentrationen empfohlen.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen (z. B. 0,25 %) appliziert werden.

Die Menge des eingesetzten Arzneimittels beeinflusst die Ausdehnungsrate der Anästhesie.

Aspiration

Eine intravasale Applikation ist unbedingt zu vermeiden, daher muss ein Aspirationstest der Anwendung des Arzneimittels vorausgehen.

Zur Vermeidung einer intravasalen Injektion ist die Aspiration vor und während der Verabreichung der Hauptdosis, die langsam oder aufgeteilt auf mehrere Dosen mit einer Rate von 25–50 mg/min verabreicht werden soll, zu wiederholen. Dabei sind vom Arzt die Vitalfunktionen des Patienten sorgfältig zu überwachen. Der Verbalkontakt ist dabei aufrecht zu erhalten. Vor der Verabreichung einer Epiduralinjektion wird eine vorherige Testdosis von 3–5 ml Bupivacain mit Adrenalinzusatz empfohlen. Eine ungewollte intravasale Injektion kann vom Arzt durch das Ansteigen der

Herzfrequenz und eine unbeabsichtigte Intrathekalinjektion durch Anzeichen einer Spinalblockade erkannt werden. Treten toxische Symptome auf, ist die Injektion sofort zu unterbrechen.

Maximale Dosis

Die maximale Einzeldosis darf 2 mg/kg KG oder 150 mg nicht überschreiten.

Die Erfahrungen, die man heute hat, weisen darauf hin, dass 400 mg/24 h von durchschnittlichen Erwachsenen gut vertragen werden.

Die Verabreichung unnötig großer Dosen von Lokalanästhetika ist zu vermeiden.

Spinalanästhesie

Bucain wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bucain in einem 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.

Plexusanästhesie

Zur Orientierung gilt:

Für die Katheter-Plexusanästhesie des Armes kann 12 Stunden nach der 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.

Hinweis zur Stellatum-Blockade:

Bucain 0,25 % darf zur Stellatum-Blockade nur stationär angewendet werden. Bei ambulanter Behandlung ist ein kurz- oder mittellangwirkendes Lokalanästhetikum zu verwenden.

Wiederholte Anwendung/Toleranzentwicklung:

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie (rasche Toleranzentwicklung gegenüber dem Arzneimittel) zu Wirkungseinbußen führen. Eine wiederholte Anwendung bezieht sich in erster Linie auf die Plexusanästhesie.

Verabreichung hoher Dosen

Wenn hohe Dosen notwendig sind, z. B. bei der Epiduralanästhesie, empfiehlt es sich, zuerst 3 bis 5 ml Bupivacain-Lösung mit Adrenalin als Testdosis zu verabreichen. Dadurch wird eine versehentliche intravasale Injektion erkannt, denn wenn Adrenalin in den intravaskulären Raum dringt, würde dies sofort aufgrund des vorübergehenden Anstiegs der Herzfrequenz erkannt werden.

Während der Verabreichung der Testdosis muss verbaler Kontakt mit dem Patienten aufrechterhalten werden und die Herzfrequenz wiederholt während 5 Minuten kontrolliert werden.

Vor der Verabreichung der gesamten Dosis muss die Aspiration wiederholt werden.

Die benötigte Dosis muss langsam mit einer Rate von 25–50 mg / min injiziert werden. Es muss ein kontinuierlicher verbaler Kontakt mit dem Patienten gehalten werden.

Wenn sich toxische Symptome entwickeln, auch in milder Form, muss die Verabreichung der Injektion sofort beendet werden.

Nach den bisherigen Erfahrungen wird die Verabreichung einer 400 mg-Dosis über 24 Stunden von einem durchschnittlichen Erwachsenen gut toleriert; dies entspricht der maximalen täglichen Dosis.

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen

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

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und älteren Patienten

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und älteren Patienten müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 „Maximale Dosis“).

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Anwendung bei Kindern

Regionalanästhesie-Verfahren bei Kindern dürfen 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 dienen als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern. Individuelle Abweichungen können erforderlich sein. Bei Kindern mit einem hohen Körpergewicht ist oft eine angepasste Dosisreduktion nötig. Die Dosierung hat dann auf dem idealen Körpergewicht zu basieren. Hinsichtlich der Faktoren, die spezifische Blockadetechniken betreffen und für individuelle Patientenbedürfnisse sind Fachbücher zu konsultieren.

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

Kinder und Kleinkinder (zwischen 1 und 12 Jahren)

Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen werden als Leitfaden für die Anwendung bei Kindern betrachtet. Individuelle Unterschiede treten auf. Bei Kindern mit hohem Körpergewicht ist oft eine schrittweise Verminderung der Dosis notwendig und soll auf dem idealen Körpergewicht basieren. Für Faktoren, die spezifische Blockadetechniken betreffen und für individuelle Anforderungen der Patienten, ist Standardliteratur heranzuziehen.

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

- a) Das Einsetzen und die Dauer peripherer Nervenblockaden hängen vom Blockadetyp und der angewendeten Dosis ab.
- b) Für thorakale Epidural-Blockaden muss die Dosis schrittweise gesteigert werden bis das gewünschte Niveau der Anästhesie erreicht ist.

Sicherheit und Wirksamkeit von Bucain bei Kindern unter 1 Jahr sind nicht erwiesen.

Aspiration

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

Peritonsilläre Infiltrationen

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

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.

Blockaden am Penis

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

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

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Art der Anwendung

Zur intrakutanen, intramuskulären, subkutanen, epiduralen, intraartikulären, intrathekalen, periartikulären, perineuralen, periostalen und perivasalen Anwendung.

Bucain wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4–8 ml Bucain (0,25 %) pro Stunde und für den Thorakalbereich von 2–4 ml Bucain (0,25 %) pro Stunde injiziert werden.

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.

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

Es dürfen nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwendet werden.

Handhabung

Siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ

- Schwere Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- Akute Herzinsuffizienz
- Intravasale Injektion
- Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie), siehe Abschnitt 4.6
- Schwere Hypotonie
- Kardiogener oder hypovolämischer Schock
- Die Injektion von Adrenalin-haltigen Bupivacainlösungen in die Bereiche von Endarterien (z. B. Blockaden am Penis oder Oberst-Blockade) kann ischämische Gewebe-Nekrosen verursachen.
- Intravenöse Regionalanästhesie, weil unbeabsichtigtes Einsickern in den Kreislauf akute systemische, toxische Reaktionen auslösen kann
- Die speziellen Kontraindikationen für Epidural- bzw. Spinalanästhesie, z. B. Störungen der Blutgerinnung, erhöhter Hirndruck, Hypovolämie, sind zu beachten.

Epidurale Anwendung:

- Anästhesie während der Geburt, siehe Abschnitt 4.6

Intrathekale Anwendung:

- Akute, bestehende Störungen des zentralen Nervensystems: Meningitis, Tumore, Poliomyelitis und intrakranielle Blutungen
- Spinale Stenose, aktive Erkrankungen (z. B. Entzündungen der Wirbel, spinale Tuberkulose, Tumor) oder frische Verletzungen (z. B. Bruch) an der Wirbelsäule
- Septikämie
- Anämie perniciosa verbunden mit komplizierter subakuter Degeneration des Rückenmarks
- Eitrige Infektion an der Punktionsstelle oder in der Nähe
- Störungen der Blutgerinnung oder momentane/fortlaufende Behandlung mit Antikoagulantien

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Anwendung 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.

Durchführende Ärzte müssen mit der Technik sowie mit der Diagnostik und Behandlung von systemischer Toxizität und anderen Komplikationen, die mit dem Einsatz von Lokalanästhetika auftreten können, vertraut sein (siehe Abschnitt 4.9).

Bucain darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Nieren-oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- Injektion in infiziertes Gebiet
- Gleichzeitiger Medikation mit Antiarrhythmika
- Älteren Patienten oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand
- Patienten mit teilweisem oder vollständigem AV-Block, da Lokalanästhetika eine verzögernde Wirkung auf die Erregungsleitung haben können

Engmaschige Überwachung

Trotz der Tatsache, dass Regionalanästhesie oft die optimale Anästhesietechnik ist, benötigen einige Patienten eine engmaschige Überwachung:

- Patienten, die einen Herzstillstand in ihrer Vorgeschichte haben, da Lokalanästhetika die myokardiale Erregungsleitung reduzieren können.
- Bei hypovolämischen Patienten kann sich eine plötzliche und schwere Hypotonie entwickeln. Dies muss bei der Anwendung von Lokalanästhetika berücksichtigt werden. Die Hypotonie, die

bei Erwachsenen fast jedes Mal nach einem spinalen Block beobachtet wird, ist bei Kindern unter 8 Jahren selten.

- Wenn Patienten mit Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) behandelt werden, muss eine ständige Überwachung und ein EKG-Monitoring gewährleistet werden, da die kardiale Wirkung additiv sein kann.
- Am Ende der Schwangerschaft.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sind folgende Punkte zu beachten:

- Bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger 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.

Blutgerinnung

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, 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 **müssen** die Blutungszeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen müssen 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 darf 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.

Chondrolyse

- Wird Bupivacain intraartikulär injiziert, ist bei Verdacht auf ein kürzlich erfolgtes größeres intraartikuläres Trauma oder, wenn durch das chirurgische Verfahren eine größere raue Oberfläche innerhalb des Gelenkes erzeugt wurde, Vorsicht geboten, weil das die Resorption verstärken und zu einer höheren Plasmakonzentration führen kann.
- Es gab Fälle von Chondrolyse bei Patienten, die eine post-operative kontinuierliche intraartikuläre Infusion von Lokalanästhetika erhalten haben. Die Mehrzahl der berichteten Fälle betraf das Schultergelenk. Aufgrund zahlreicher zusätzlicher Einflussfaktoren und der Widersprüchlichkeit in der wissenschaftlichen Literatur in Bezug auf den Wirkmechanismus konnte ein kausaler Zusammenhang nicht etabliert werden. Die intraartikuläre kontinuierliche Infusion ist keine zugelassene Indikation für Bucain.

Kinder

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.

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

Spinalanästhesie

Die Durchführung der **Spinalanästhesie** bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Epidurale Anwendung

Vorsicht ist bei der Anwendung von Epiduralanästhesie bei Patienten mit verminderter kardiovaskulärer Reserve angebracht, da sie wahrscheinlich die Verzögerung der atrioventrikulären Erregungsleitung, die durch Bupivacain verursacht wird, weniger gut kompensieren können. Es kam nach Krampfanfällen, die durch systemische Toxizität verursacht wurden, zu Herzstillständen; dies war wahrscheinlich die Folge einer versehentlichen intravaskulären Injektion.

Intrathekale Anwendung

Spinalanästhesie kann nur von Ärzten mit ausreichender Kenntnis und Erfahrung oder unter deren Aufsicht durchgeführt werden. Im Fall akuter systemischer Toxizität oder eines hohen, kompletten spinalen Blocks, muss die Verabreichung von Lokalanästhetika sofort unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.9). Der Anästhesist muss bis zum Ende des Eingriffs ständig präsent sein und den Zustand des Patienten überwachen, bis die anästhesierende Wirkung vollständig verschwunden ist. Vor der Spinalanästhesie muss ein intravenöser Zugang gelegt werden.

Bucain enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter (ml), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei gleichzeitiger Applikation mit anderen Antiarrhythmika, mit Beta-Rezeptorenblockern und Calciumantagonisten kann eine additiv hemmende Wirkung auf die AV-Überleitung, die intraventrikuläre Reizausbreitung und die Kontraktionskraft vorkommen.

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, Chloroform, Ether und Thiopental beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Bucain verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Bupivacain in der Frühschwangerschaft darf 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.

Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie in der Geburtshilfe, wenn massive Blutungen drohen oder vorhanden sind (z. B. bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung). (Siehe Abschnitt 4.3.)

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 sechs 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain konnte bei 5 Patientinnen im Zeitraum von 2 bis 48 Stunden post partum kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze kleiner als 0,02 µg/ml), bei maximalen maternalen Serumspiegeln von $0,45 \pm 0,06$ µg/ml.

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

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

Lokale und regionale Anwendung, einschließlich Epiduralanästhesie

Lokalanästhetika können die motorischen Funktionen in denjenigen Körperbereichen beeinträchtigen, die von der Blockade durch das Lokalanästhetikum betroffen sind.

Intrathekale Anwendung

Spinalanästhesie an sich hat geringe Auswirkungen auf die mentalen Funktionen und die Koordination, kann jedoch die Bewegungsfähigkeit verschlechtern und die Wachsamkeit verringern.

Patienten dürfen nicht Auto fahren, unfallträchtige Arbeiten ausführen oder Alkohol trinken, während sie unter der Wirkung dieses Arzneimittels stehen.

4.8. Nebenwirkungen

Allgemein:

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bucain entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasma-Spiegels von 1,2 bis 2 µg Bupivacain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und/oder das Herzkreislaufsystem.

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Herzerkrankungen

Häufig:	Bradykardie
Selten:	Herzstillstand, Herzarrhythmie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Parästhesie, Schwindel
Gelegentlich:	Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Konvulsionen, Circumoralparästhesie, Taubheitsgefühl der Zunge, Hyperakusis, Sehstörungen, Bewusstlosigkeit, Tremor, leichte Benommenheit, Tinnitus, Dysarthrie)
Selten:	Neuropathie, periphere Nervenverletzung, Arachnoiditis, Parese und Paraplegie

Augenerkrankungen

Selten:	Diplopie, postoperative Ptosis
---------	--------------------------------

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten:	Hörstörungen
---------	--------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten:	Atemdepression, Atemstillstand
---------	--------------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:	Miktionsstörungen
Häufig:	Urinretention

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich:	Muskelschwäche und Rückenschmerzen
---------------	------------------------------------

Endokrine Erkrankungen bzw. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten:	Maligne Hyperthermie
--------------	----------------------

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	Hypertonie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten:	Lokale Gefäßschädigung und Intimareizung, Thrombophlebitis
--------------	--

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktion/Schock
---------	---

Lokale und regionale Anwendung, einschließlich Epiduralanästhesie

Allgemein

Nebenwirkungen infolge von Lokalanästhetika treten selten auf. Nebenwirkungen sind von den physiologischen Wirkungen der Nervenblockade zu unterscheiden, die mehr oder weniger häufig - abhängig von der Art der Blockade - auftreten. So kann durch Epiduralanästhesie oder durch den sympathischen Block in einer sympathischen zentralen Blockade eine Verringerung des Blutdrucks

auftreten. Nebenwirkungen als Folge einer Überdosierung oder einer unbeabsichtigten intravaskulären Injektion sind von großer Bedeutung und können sehr schwerwiegend sein (siehe Abschnitt 4.9).

Intrathekale Anwendung

Nebenwirkungen, die in Verbindung mit einer Spinalanästhesie beobachtet werden, sind in der Regel unabhängig vom verwendeten Arzneimittel und eine Folge der Nervenblockade (z. B. Hypotension, Bradykardie, vorübergehende Harnretention) oder eine direkte Folge der Verabreichung (z. B. spinale Hämatom, post-spinale Kopfschmerzen) oder eine indirekte Wirkung (z. B. Meningitis, Epiduralabszess).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen durch Lokalanästhetika treten selten auf.

Akute systemische Toxizität

Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 bis 2 µg Bupivacain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und/oder das Herzkreislaufsystem:

1. 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 Peridural- oder Spinalanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

2. 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.

3. 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.

Symptome siehe Abschnitt 4.9.

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, 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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 (Erstickungsgefahr), 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.

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme, Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewußtlosigkeit und Atemstillstand übergehen:

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall soll sofort der Kopf tief gelagert und ein Vasopressor langsam intravenös verabreicht werden (z. B. 10 bis 20 Tropfen pro Minute einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glukoselösung 5 %).
- 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 ultrakurzwirkender 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. Gegebenenfalls werden auch kurzwirksame Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium 1 mg/kg) bei gleichzeitiger künstlicher Beatmung appliziert.
- Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht (z. B. Succinylcholin-Base 1 mg/kg KG), und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.
- Die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein. Als Untergrenze werden 2,2 µg Bupivacain/ml Blutplasma angegeben.

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

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

Intrathekale Anwendung:

Bei vorschriftsmäßiger Anwendung ist es unwahrscheinlich, dass Bupivacain einen Blutspiegel erreicht, der zu systemischer Toxizität führt. Wenn es jedoch zusammen mit anderen Lokalanästhetika angewandt wird, kann die toxische Wirkung additiv sein und systemische toxische Reaktionen verursachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, Bupivacain; ATC-Code: N01BB01

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit mittlerer Latenzzeit, 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 4,0 bis 6,5 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 zum Nerven 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 Verteilung und damit keine Anästhesie zustande kommen kann.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid ist im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain sehr lipophil, hat einen pK_a-Wert von 8,1 und ein Blut-Plasma-Verhältnis von 0,73.

Absorption

Die Rate der systemischen Resorption von Bupivacain ist abhängig von der Dosis, Art der Anwendung und der Durchblutung der Einstichstelle. Die höchsten Plasma-Spitzenkonzentrationen sind aufgrund der schnellen Absorption (nach einer 400 mg Dosis, ist die maximale Plasmakonzentration 1–4 mg/l) das Ergebnis von Interkostalblockaden.

Bei Kindern, die eine kaudale Blockade erhielten, wurden eine schnelle Resorption und hohe Plasmakonzentrationen (1–1,5 mg/l, nach einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht) beobachtet.

Die Resorption kann durch die Zugabe von Epinephrin reduziert werden.

Die Resorption von Bupivacain aus dem Epiduralraum ist vollständig, verläuft jedoch in zwei Phasen. Die Halbwertszeit beträgt jeweils 7 Minuten und 6 Stunden. Die langsame Resorption begrenzt die Eliminationsrate von Bupivacain; dies erklärt, warum die Eliminationshalbwertszeit nach epiduraler Verabreichung länger ist als nach intravenöser Anwendung.

Nach intravenöser Verabreichung beträgt die gesamte Plasma-Clearance von Bupivacain 0,58 l/min, das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 73 l, die Eliminationshalbwertszeit 2,7 Stunden und das Verhältnis der hepatischen Extraktion 0,38.

Distribution und Elimination

Bupivacain 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 Hydroxylierung, werden die Stoffwechselprodukte (Desbutyl-Bupivacain, hydroxylierte Bupivacaine) renal ausgeschieden. Nur 5 % bis 6 % werden unverändert eliminiert.

Kinder

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist mit der bei Erwachsenen vergleichbar.

Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Erhöhung der Gesamt-Plasmakonzentration wurde während der Verabreichung einer Epiduralinfusion beobachtet; dieses Phänomen wird durch die Zunahme des sauren alpha-1-Glycoproteins erklärt. Die freien, z. B. pharmakologisch wirksamen Konzentrationen sind vor und nach der Verabreichung gleich. Während größeren chirurgischen Eingriffen durchdringt Bupivacain schnell die Plazenta und es wird ein Steady-state mit dem freien Wirkstoff erreicht. Das Ausmaß der Plasmabindung ist im Fötus kleiner als bei der Mutter; folglich werden im Fötus niedrigere Gesamt-Plasmakonzentrationen als bei der Mutter beobachtet. Die Konzentration des freien Wirkstoffs ist jedoch beim Fötus und bei der Mutter gleich.

Bupivacain geht in die Muttermilch über, jedoch in geringeren Konzentrationen als im mütterlichen Plasma.

Metabolisierung

Bupivacain wird fast vollständig in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung in 4-Hydroxy-Bupivacain und durch N-Desalkylierung in Pipecholy1-Xylidin (PPX); beides wird durch das Cytochrom P4503A4-System vermittelt. Ungefähr 1 % von Bupivacain wird unverändert im 24 h-Urin ausgeschieden und ungefähr 5 % als PPX.

Die Plasmakonzentrationen von PPX und 4-Hydroxy-Bupivacain während und nach kontinuierlicher Verabreichung von Bupivacain sind tief, verglichen mit dem Hauptwirkstoff.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD₅₀ nach i.v. Applikation 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 2,2 µg Bupivacain/ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 µg Bupivacain/ml.

b) Lokale Toxizität

Bei perineuraler und intrakutaner Injektion von Lösungen mit bis zu 0,5 % Bupivacain traten im Tierexperiment keine degenerativen Veränderungen auf. Intraneurale Injektionen sind jedoch zu vermeiden.

c) Subchronische und chronische 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 Potential

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 Potential von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

e) Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen.

Im Tierversuch ist bei Dosierungen, die dem fünf- bzw. neunfachen der Humandosis entsprechen bzw. einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen exponierter Ratten sowie embryonale Effekte beim Kaninchen nachgewiesen worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasampullen und Durchstechflaschen:

48 Monate.

Luer-System Ampullen 10 ml:

36 Monate.

Luer-System Ampullen 5 ml:

24 Monate.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Es dürfen nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bucain 0,25 % steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:

Bucain® 0,25 % - 5 ml:

Glas- und Luer®-System Ampullen: 5 oder 10 Ampullen, Klinikpackung mit 50 Ampullen

Bucain® 0,25 % - 10 ml

Luer®-System Ampullen: 5 oder 10 Ampullen, Klinikpackung mit 50 Ampullen

Durchstechflaschen zu 20 ml und 50 ml:

1 oder 10 Durchstechflaschen, Klinikpackung mit 50 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zunächst die Flüssigkeit aus dem Ampullenhals nach unten schütteln.

One-point-cut- (OPC-) Glasampullen:

Abb. 1

Die Sollbruchstelle befindet sich unterhalb der Markierung.

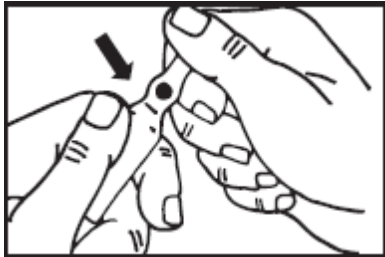
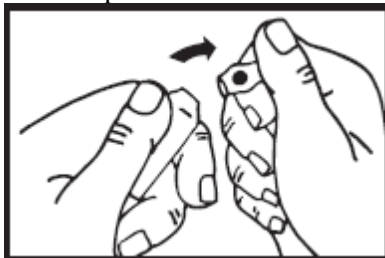


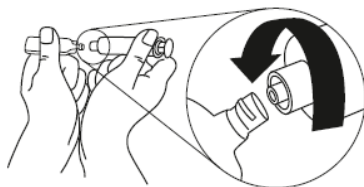
Abb. 2

Den Ampullenhals von diesem Punkt wegbrechen.



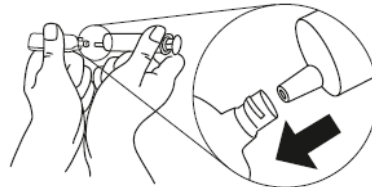
Luer-Lock-System Ampullen:

1.a.



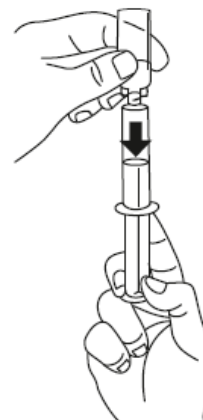
Spritze mit Luer-Lock-Ansatz

1.b.



Spritze ohne Luer-Lock-Ansatz

2.



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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-22775

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.11.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.10.2008

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.