aspen

# Carbostesin® 0,25 %

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Carbostesin® 0,25 %, Injektionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält:
2,5 mg Bupivacainhydrochlorid

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung**

Dieses Arzneimittel enthält 3,1 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Injektionslösung

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Carbostesin 0,25 % 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

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren
Die in der nebenstehenden 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. Für spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen sollte Fachliteratur konsultiert werden.

Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Narkosearztes sowie die Kenntnisse vom 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 Carbostesin 0,25 % enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid.

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 Carbostesin 0,25 %.

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.

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

| | Konz. mg/ml | Volumen ml | Dosis mg | Beginn min | Dauer Stunden |
|---|---|---|---|---|---|
| **CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE** | | | | | |
| **Thorakale Epiduralanästhesie**[a] Chirurgie | 2,5 | 5–15 | 12,5–37,5 | 10–15 | 1,5–2 |
| **Kaudale Epiduralanästhesie**[a] | 2,5 | 20–30 | 50–75 | 20–30 | 1–2 |
| **Leitungs-und Infiltrationsanästhesie** (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration) | 2,5 | < 60 | < 150 | 1–3 | 3–4 |
| **BEHANDLUNG AKUTER SCHMERZEN** | | | | | |
| **Lumbale Epiduralanästhesie** Intermittierende Injektion[b] (z. B. postoperative Schmerzbehandlung) | 2,5 | 6–15; Minimum-Intervall 30 Minuten | 15–37,5; Minimum-Intervall 30 Minuten | 2–5 | 1–2 |
| Kontinuierliche Infusion[c] | 2,5 | 5–7,5/h | 12,5–18,8/h | – | – |
| **Thorakale Epiduralanästhesie** Kontinuierliche Infusion[c] | 2,5 | 4–7,5/h | 10–18,8/h | – | – |
| **Intraartikuläre Blockaden**[e] (z. B. singuläre Injektion nach Kniearthroskopie | 2,5 | ≤ 40 | ≤ 100[d] | 5–10 | 2–4 h nach „wash-out“ |
| **Leitungs- und Infiltrationsanästhesie** (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration) | 2,5 | ≤ 60 | ≤ 150 | 1–3 | 3–4 |

a) Testdosis eingeschlossen.
b) Insgesamt ≤ 400 mg/24 h.
c) Häufig zur Epiduralanästhesie in Kombination mit einem geeigneten Opioid zur Schmerzbehandlung angewendet. Insgesamt ≤ 400 mg/24 h.
d) Wenn bei demselben Patienten Bupivacain zeitgleich für weitere Blockaden angewendet wird, sollte eine maximale Gesamtdosis von 150 mg nicht überschritten werden.
e) Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Carbostesin 0,25 % ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

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.

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.

Dosierungsempfehlungen für Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren

| | Konz. 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 | | | |
| **Periphere Nervenblockaden**[a)] (z. B. ilioinguinal-iliohypogastrisch) | 2,5 | 0,5 – 2,0[a)] | | | |

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 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 Carbostesin 0,25 % 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.*

Anwendungshinweise

Um eine intravaskuläre 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 Spinal-Blockade erkennen. Beim Auftreten toxischer Symptome muss die Injektion sofort gestoppt werden (siehe auch 4.9).

Carbostesin 0,25 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Carbostesin 0,25 % in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikus-Blockade wird Carbostesin 0,25 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Carbostesin 0,25 % 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.

Carbostesin 0,25 % darf nicht re-sterilisiert werden. Die Luerfit-Ampulle darf weder gassterilisiert, hitzesterilisiert noch autoklaviert werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Carbostesin 0,25 % 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 intravasalen Injektion oder zur 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 rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter 4.4.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbostesin 0,25 % enthält 31,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 10 ml, entsprechend 1,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Carbostesin 0,25 % 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 Vorbereitung 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 intravaskulären 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 intravaskuläre 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 Augenmuskelfehlfunktion. 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. Carbostesin 0,25 % ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Bei einer Epiduralanästhesie kann es zu Hypotonie und Bradykardie kommen. Das Risiko derartiger Folgereaktionen kann beispielsweise 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 (Antikoagulanzien, 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, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Carbostesin 0,25 % 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 nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten 5 Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen 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 Carbostesin 0,25 % 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 – 12 Jahren wurde nicht geprüft.
Die Anwendung von Bupivacain für größere Nervenblockaden bei Kindern im Alter von 1 – 12 Jahren wurde nicht geprüft.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Carbostesin 0,25 %.

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 4.4).

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

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

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Carbostesin 0,25 % verlängert.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Carbostesin 0,25 % in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abschätzung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Carbostesin 0,25 % 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 Carbostesin 0,25 % unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen beim 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 Carbostesin 0,25 % nicht zur Parazervikalanästhesie verwendet werden.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Carbostesin 0,25 % konnte bei 5 Frauen in einem Zeitraum von 2 – 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 Carbostesin 0,25 % unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (z. B. 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 der Anwendung von Carbostesin 0,25 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die möglichen Nebenwirkungen nach der Anwendung von Carbostesin 0,25 % 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.

*Gefäßerkrankungen*
Sehr häufig: Hypotonie
Häufig: Hypertonie

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen

*Erkrankungen des Nervensystems*
Häufig: Parästhesien, Schwindel
Gelegentlich: Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, zirkumorale Parästhesien, Taubheitsgefühl auf der Zunge, abnormale Hörschärfe, visuelle Störungen, Bewusstseinsverlust, Tremor, Benommenheit, Ohrensausen, Sprachstörungen)
Selten: Neuropathie, Schäden an peripheren Nerven, Arachnoiditis, Parese, Querschnittslähmung

*Herzerkrankungen*
Häufig: Bradykardie
Selten: Herzstillstand, Arrhythmien

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*
Häufig: Harnverhaltung

*Erkrankungen des Immunsystems*
Selten: allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

*Augenerkrankungen*
Selten: Doppeltsehen

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*
Selten: Atemdepression

*Leber- und Gallenerkrankungen*
Nicht bekannt: Beeinträchtigung der Leberfunktion / AST und ALT erhöht.*

* 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 Bupvacain Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion festgestellt werden, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

*Pharmakokinetisch bedingt:*
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung über die Nieren 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, 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 Zentralnervensystem 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 Kohlensäuregehalt des Blutes (Hyperkapnie) folgen unmittelbar auf die Krämpfe; sie sind auf die gesteigerte Mus-

kelaktivität 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 Fettemulsionen 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 Amidtyp,
ATC-Code: N01B B01

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. Bupivacainhydrochloridlösung hat einen pH-Wert von 4,0 bis 6,0 und einen pKa-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, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bupivacain ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain) und hat einen pKa-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/Minute. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydrolisierung, 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 $LD_{50}$ (i. v.) zwischen 6,4 mg/kg Körpergewicht und 10,4 mg/kg Körpergewicht. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 mg/kg Körpergewicht und 6,0 mg/kg Körpergewicht. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg Körpergewicht) 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 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.

*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.

*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.

*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 Humandosis 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 Bupivacainexposition zum Geburtszeitpunkt.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumhydroxid/Salzsäure 7 % zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

In alkalischen Lösungen können Niederschläge auftreten, da Bupivacain bei alkalischem pH-Wert schwer löslich ist.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Carbostesin 0,25 % in Ampullen beträgt 5 Jahre, in Luerfit-Ampullen 3 Jahre.
Die Haltbarkeit von Carbostesin 0,25 % in Flaschen beträgt 3 Jahre.

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

Darf nicht re-sterilisiert werden (siehe auch 4.2).

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Farblose Glasampullen oder Polyethylenampullen im Blister oder farblose Glasflaschen mit Gummistopfen zur Einmal-Entnahme.

Packungsgrößen:
Packungen mit 5 Ampullen je 5 ml Injektionslösung N 2 und 10 Luerfit®-Ampullen je 5 ml Injektionslösung N 3
Packungen mit 5 Flaschen je 20 ml Injektionslösung N 2

# Carbostesin® 0,25 %

Klinikpackungen mit 50 Ampullen je 5 ml Injektionslösung, 50 Luerfit®-Ampullen je 5 ml Injektionslösung und 50 Flaschen je 20 ml Injektionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

**8. Zulassungsnummer**

6077681.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

24.02.2003

**10. Stand der Information**

Oktober 2022

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt