1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM® Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 10 ml Injektionslösung.

1 ml Injektionslösung enthält
5,0 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O und
0,0091 mg Epinephrinhydrogentartrat (Ph. Eur.)
(entsprechend 0,005 mg Epinephrin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
0,5 mg/ml Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223) (entsprechend 0,34 mg SO_2) und Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Injektionslösung.
pH-Wert: 3,0 bis 5,0; Osmolarität: 250 – 320 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- zur Anästhesie in der Chirurgie bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren
- zur Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren
Die in der Tabelle angegebenen Dosierungen dienen als Orientierung für häufig angewendete Techniken bei durchschnittlichen Erwachsenen.
Die Angaben in der Spalte „Dosis" geben die durchschnittlich gebräuchlichen Dosisbereiche an. Bei Kindern, älteren oder geschwächten Patienten sollte die Dosierung entsprechend verringert werden.
Standardwerke sollten sowohl hinsichtlich spezifischer Blocktechniken wie auch individueller Bedürfnisse der Patienten zu Rate gezogen werden.

Bei der Anwendung längerer Blockaden, entweder durch kontinuierliche Infusion oder durch wiederholte Injektionen, muss das Risiko des Erreichens eines toxischen Plasmaspiegels oder einer lokalen Schädigung des Nervs berücksichtigt werden.

Die Erfahrung des Arztes und die Kenntnis des körperlichen Zustands des Patienten sind bei der Berechnung der Dosis wichtig. Es sollte die niedrigste Dosis verwendet werden, die zur Einleitung einer wirksamen Anästhesie erforderlich ist. Wirkungseintritt und Wirkungsdauer sind individuell unterschiedlich.
Durch den Zusatz von Epinephrin ist die Wirkungsdauer von Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O im Verhältnis zur gleichen Menge des Lokalanästhetikums ohne den gefäßverengenden Zusatz verlängert. Es besteht die Gefahr systemischer Wirkungen von Epinephrin, wenn große Mengen epinephrinhaltiger Lösungen verwendet werden. Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM Injektionslösung sollte nicht zur Epiduralanästhesie bei der Behandlung von Geburtsschmerzen verwendet werden (außer als Testdosis), da der Nutzen des Epinephrinzusatzes das Risiko nicht nachweislich überwiegt.

Tabelle: Dosierungsschema für Erwachsene

	Konzentration [mg/ml] 7)	Volumen [ml]	Dosis [mg]	Beginn [min]	Dauer [h] 7)
CHIRURGISCHE ANÄSTHESIE					
Lumbale Epiduralanästhesie 1)					
Chirurgische Eingriffe	5,0	15-30	75-150	15-30	2-3
Kaiserschnitt	5,0	15-30	75-150	15-30	2-6
Thorakale Epiduralanästhesie 1)					
Chirurgische Eingriffe	2,5	5-15	12,5-37,5	10-15	1,5-2
	5,0	5-10	25-50	10-15	3-4
Kaudale Epiduralanästhesie 1)	2,5	20-30	50-75	20-30	3-4
	5,0	20-30	100-150	15-30	4-6

	Konzentration [mg/ml] 7)	Volumen [ml]	Dosis [mg]	Beginn [min]	Dauer [h] 7)
Hauptnervenblockade 2)(z. B. Plexus brachialis, Plexus femoralis, Plexus ischiadicus)	5,0	10-35	50-175	15-30	4-8
Lokale Anästhesie (z. B. kleine Nervenblockade und Infiltrationsanästhesie)	2,5	< 60	< 150	1-3	3-4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1-10	3-8
BEHANDLUNG VON AKUTEN SCHMERZEN 8)					
Lumbale Epiduralanästhesie					
Intermittierende Injektionen 3) 9) (postoperative Schmerzbehandlung)	2,5	6-15; kürzestes Dosierungsintervall 30 min	15-37,5; kürzestes Dosierungsintervall 30 min	2-5	1-2
Kontinuierliche Infusion 4) 9)	2,5	5-7,5 /h	12,5-18,8 /h	-	-
Thorakale Epiduralanästhesie kontinuierliche Infusion4)	2,5	4-7,5 /h	10-18,8 /h	-	-
Intraartikuläre Blockade 6) (z. B. Einzelinjektion nach Knie-Arthroskopie)	2,5	≤ 40	≤ 100 5)	5-10	2-4 nach Auswaschen
Lokale Anästhesie (z. B. kleine Leitungsanästhesie und Infiltrationsanästhesie)	2,5	≤ 60	≤ 150	1-3	3-4

1) Testdosis eingeschlossen
2) Die Dosis für die große Leitungsanästhesie ist an den Verabreichungsort und den Patientenzustand anzupassen. Interskalenäre und supraklavikuläre Plexus-brachialis-Blockaden können unabhängig vom angewendeten Lokalanästhetikum zu einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Siehe auch Abschnitt 4.4.
3) Insgesamt ≤ 400 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H2O / 24 h
4) Diese Lösung wird häufig für die epidurale Verabreichung in Kombination mit einem geeigneten Opioid zur Behandlung von Schmerzen verwendet. Höchstdosis ≤ 400 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H2O / 24 h.
5) Wenn bei demselben Patienten Bupivacain zeitgleich für weitere Blockaden angewendet wird, sollte eine maximale Dosis von 150 mg nicht überschritten werden.
6) Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM Injektionslösung ist nicht für die intraartikuläre Dauerinfusion zugelassen.
7) Bupivacain mit Epinephrin
8) Bezieht sich auf Bupivacainhydrochlorid 1 H2O in Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM Injektionslösung
9) Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM Injektionslösung sollte nicht zur Epiduralanästhesie bei der Behandlung von Geburtsschmerzen verwendet werden (außer als Testdosis), da der Nutzen der Epinephrinverstärkung das Risiko nicht überwiegt.

Im Allgemeinen erfordert die chirurgische Anästhesie (z. B. die Epiduralanästhesie) hohe Konzentrationen und Dosen der Lokalanästhetika, während für die Anästhesie kleinerer Nerven oder einem geringeren Grad der Blockade ein Anästhetikum geringerer Stärke ausreichend ist. Die Menge der verwendeten Injektionslösung beeinflusst die Ausbreitung der Anästhesie.

Kinder und Jugendliche (unter 12 Jahren)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es sind nur begrenzt Daten verfügbar. Geringere Konzentrationen können für die Anwendung bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren geeigneter sein.

Art der Anwendung

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

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

Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM sollte nur von in der Regionalanästhesie erfahrenen Ärzten oder unter deren Aufsicht angewendet werden.

Vor der Durchführung von Regionalanästhesieverfahren 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 (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9).

Um eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden, sollte vor und während der Applikation der vorgesehenen Dosis wiederholt in zwei Ebenen aspiriert werden (Drehung der Kanüle um 180°). Die Gesamtdosis sollte langsam oder schrittweise mit einer Geschwindigkeit von 25-50 mg/min injiziert werden, wobei die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalem Kontakt streng zu überwachen sind. Vor der Injektion einer größeren Dosis eines Lokalanästhetikums, z. B. zur epiduralen Blockade, wird empfohlen, eine Testdosis von 3-5 ml Bupivacain mit Epinephrin zu verabreichen. Eine versehentliche intravaskuläre Injektion äußert sich durch einen vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz, eine versehentliche intrathekale Injektion durch Anzeichen einer spinalen Blockade. Bei Anzeichen von Toxizität ist die Injektion sofort abzubrechen (siehe Abschnitt 4.9).

Erfahrungen zeigen, dass die Verabreichung von 400 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O über 24 Stunden bei Erwachsenen gut vertragen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- schwere Störungen des Herzreizleitungssystems
- akut dekompensierte Herzinsuffizienz
- Lösungen mit Bupivacain sind kontraindiziert
    - 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 Injektion in entzündete oder infizierte Bereiche
- Schock
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Gegenanzeigen spezieller Anästhesieverfahren sind zu beachten.

Lösungen aus Bupivacain mit Epinephrin sollten nicht zum Zweck der Anästhesie in Bereichen des Körpers verwendet werden, die von Endarterien versorgt werden (z. B. Finger, Nase, Außenohr, Penis), oder in anderen Körperbereichen mit beeinträchtigter Blutversorgung, da es zu ischämischer Gewebenekrose kommen kann. Lösungen aus Bupivacain mit Epinephrin sollten aufgrund des Epinephringehalts in der Spinalanästhesie nicht angewendet werden. Für diese Zwecke müssen epinephrinfreie Lösungen verwendet werden.

Epinephrinhaltige Lösungen sind bei Patienten mit Thyreotoxikose oder schwerer Herzerkrankung, insbesondere bei Vorliegen einer Tachykardie, kontraindiziert.

Wegen der gefäßverengenden Wirkung des Epinephrin-Anteils darf Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM weiterhin nicht angewendet werden bei Glaukom mit engem Kammerwinkel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Epinephrinhaltige Lösungen sollten bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmstoffen behandelt werden, in der Regel nicht oder nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Wirkstoffe die Herz-Kreislauf-Wirkungen des Epinephrins verstärken können. Das kann bis zu 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmstoffen zutreffen.

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. Patienten, die größere Blockaden erhalten, sollten in einem guten Zustand sein und vor der Blockade einen i.v.-Zugang erhalten haben. Der behandelnde Arzt sollte die notwendigen Vorkehrungen treffen, um Überdosierung oder eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden, stets mit sorgfältiger Aspiration (siehe 4.2). Außerdem sollte er angemessen geschult und mit der Diagnose und Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Intoxikationen und anderen Komplikationen wie merkliche Unruhe, Zuckungen oder Krämpfe gefolgt von Koma mit Apnoe und kardiovaskulärem Kollaps (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) 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.

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 Lebererkrankung 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 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 die niedrigste erforderliche Konzentration und Dosis angewendet werden. Vasokonstriktoren und andere Zusätze können Gewebereaktionen verstärken und sollten deshalb nur bei einer entsprechenden Indikation angewendet werden.
- Injektionen in die Kopf- und Halsregion können versehentlich in eine Arterie gegeben werden und können schon bei Anwendung von geringen Dosen unmittelbar zerebrale Symptome auslösen.
- Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die post-operativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen. Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Epinephrinhaltige Injektionslösungen sollten bei Patienten mit Bluthochdruck, arteriosklerotischer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Insuffizienz, Herzblockade, schlecht eingestellter Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes und anderen pathologischen Zuständen, die durch Epinephrin verschlimmert werden können, mit Vorsicht angewendet werden.

Nach der Verabreichung von Epinephrin/Adrenalin bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom oder katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie wurden Fälle von QTc-Verlängerung und Torsade de pointes berichtet.

Schwere Herzrhythmusstörungen können auftreten, wenn Arzneimittel, die einen Vasokonstriktor enthalten, gleichzeitig oder nach Anwendung von Chloroform, Halothan, Cyclopropan, Trichlorethylen oder anderen verwandten Substanzen angewendet werden.

Epiduralanästhesie kann zu Hypotonie und Bradykardie führen. Das Risiko dafür kann z. B. durch die Injektion eines Vasopressors reduziert werden. Hypotonie sollte sofort mit der intravenösen Gabe eines Sympathomimetikums behandelt werden, und die Gabe, wenn nötig, wiederholt werden.

Es sollte die niedrigste Dosis verwendet werden, die zur Einleitung einer wirksamen Anästhesie erforderlich ist. Wiederholte Injektionen von Bupivacain können mit jeder wiederholten Dosis aufgrund der langsamen Akkumulation des Wirkstoffs zu signifikanten Erhöhungen des Blutspiegels führen. Die Toleranz hängt vom Zustand des Patienten ab. Geschwächte, ältere oder akut kranke Patienten sollten ihrem Zustand entsprechend geringere Dosen erhalten. Die kontinuierliche oder wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann eine kumulative Toxizität und Tachyphylaxie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM sollte bei Patienten mit bekannten Überempfindlichkeiten mit Vorsicht angewendet werden. Patienten, die gegen Lokalanästhetika des Ester-Typs allergisch sind (Procain, Tetracain, Benzocain, etc.) haben keine Kreuzallergie gegenüber Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ gezeigt.

Bupivacain sollte bei Patienten mit Epilepsie, Störungen des Herzreizleitungssystems, Leber- oder Nierenerkrankung mit Vorsicht angewendet werden.

Da Bupivacain in der Leber metabolisiert wird, sollte Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM bei Patienten mit Lebererkrankung oder mit eingeschränkter Leberdurchblutung mit Vorsicht angewendet werden (z. B. bei schwerem Schock).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen.

Bei Kindern sollte man erwägen, ob nicht die Anwendung eines lang wirkenden Lokalanästhetikums ohne Epinephrin-Zusatz ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im hohen Alter darf Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei älteren Patienten sollte man erwägen, ob nicht die Anwendung eines lang wirkenden Lokalanästhetikums ohne Epinephrin-Zusatz ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Sonstige Bestandteile

Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM enthält 28,73 mg Natrium pro Ampulle (10 ml Injektionslösung), entsprechend 1,44 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z. B. Heparin), nicht-steroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Außerdem kann eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen.

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

Die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM verlängert.

Epinephrinhaltige Lösungen sollten mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten oder einnehmen, welche Blutdruckschwankungen verursachen, z. B. MAO-Inhibitoren, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, etc., da dies zu schwerer und anhaltender Hypotonie oder Hypertonie führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von epinephrinhaltigen Lösungen mit anderen Vasopressoren oder Oxytokika vom Ergometrin-Typ kann zu schwerem, anhaltendem Bluthochdruck oder zerebrovaskulären und kardialen Vorfällen führen. Neuroleptika, wie z. B. Phenothiazine, können die gefäßverengende Wirkung von Epinephrin vermindern oder aufheben, was zu hypotensiven Reaktionen und Tachykardie führen kann.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika beschrieben.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM und Secale-Alkaloiden (wie z. B. Ergotamin) kann aufgrund des Epinephrin-Anteils ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung epinephrinhaltiger Lösungen bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie durch Inhalation erhalten, z. B. mit Halothan und Enfluran, da dies zum Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen führen kann. Geeignete Beta-Blocker sollten sofort verfügbar sein und sowohl Hypoxie als auch Hyperkapnie vermieden werden.

Nicht-selektive Beta-Blocker wie Propranolol erhöhen die pressorische Wirkung von Epinephrin, was zu schwerer Hypertonie und Bradykardie führen kann.

Durch die Anwendung von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM kann die Wirkung oraler Antidiabetika abgeschwächt werden, da Epinephrin zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung in der Bauchspeicheldrüse führen kann.

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B_1) abgebaut wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Bupivacain und Epinephrin auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor.

Schwangerschaft

Für die Kombination von Bupivacain und Epinephrin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierversuche haben Reproduktionstoxizität von Bupivacain und Epinephrin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM in der Schwangerschaft sollte daher nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Bupivacain und Epinephrin passieren die Plazentaschranke.

Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM Injektionslösung sollte nicht zur Epiduralanästhesie bei der Behandlung von Geburtsschmerzen verwendet werden (außer als Testdosis), da der Nutzen der Epinephrinverstärkung das Risiko nicht überwiegt.

Da im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain bei Parazervikalblockade über fetale Bradykardien/Tachykardien und Todesfälle berichtet worden ist, darf Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM nicht zur Parazervikalanästhesie verwendet werden.

Lösungen, die einen Vasopressor enthalten und zur Erzielung einer Kaudal-, Epidural- oder Parazervikalblockade angewendet werden, können die uterine und spinale Durchblutung zusammen mit der uterinen Kontraktilität herabsetzen und schwerwiegende systemische Nebenwirkungen bei Präeklampsie oder bei postpartaler Verwendung eines Wehenmittels verursachen.

Der Zusatz von Epinephrin kann die Durchblutung und Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter verringern, insbesondere nach einer versehentlichen Injektion in die Blutgefäße der Mutter.

Stillzeit

Bupivacain geht in die Muttermilch über. Die Konzentrationen sind jedoch so niedrig, dass bei therapeutischen Dosierungen nicht von schädlichen Auswirkungen auf das Neugeborene ausgegangen wird.

Nach geburtshilflicher Epiduralanästhesie mit 0,5%iger Bupivacainhydrochlorid-Lösung konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 Mikrogramm/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 ± 0,06 Mikrogramm/ml).

Epinephrin geht ebenfalls in die Muttermilch über, besitzt jedoch eine kurze Halbwertszeit. Eine Gefährdung des Säuglings nach einer Lokalanästhesie der Mutter erscheint deshalb unwahrscheinlich.

Über die Auswirkungen 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

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.
Bis zum kompletten Verschwinden dieser Effekte sollten Patienten keine Fahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. 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. Nervenschädigung ist eine seltene aber bekannte Folge der Regionalanästhesie, insbesondere der Epidural- und Spinalanästhesie.
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.

Methodisch bedingt

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

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

Pharmakodynamisch bedingt

- In 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.

Systemorganklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock	
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesien, Schwindel	Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, periorale Parästhesien, Taubheitsgefühl auf der Zunge, abnormale Hörschärfe, visuelle Störungen, Bewusstseinsverlust, Tremor, Benommenheit, Tinnitus, Sprachstörungen)	Neuropathie, Schäden an peripheren Nerven, Arachnoiditis, Parese, Querschnittslähmung	
Augenerkrankungen				Doppeltsehen	
Herzerkrankungen		Bradykardie		Herzstillstand, Arrhythmien	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Hypertonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemdepression	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen			
Leber- und Gallenerkrankungen					Beeinträchtigung der Leberfunktion/AST und ALT erhöht*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhaltung			

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

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 Niere in Betracht gezogen werden.

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

den 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 der 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 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, Tinnitus 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 Muskelaktivität in Verbindung mit Respirationsstörungen zurückzuführen. In schweren Fällen kann ein Atemstillstand auftreten. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

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

b) Kardiovaskuläre Symptome

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

Bei Kindern können die Frühsymptome einer Intoxikation mit einem Lokalanästhetikum möglicherweise nur schwer erkannt werden, wenn der Block während einer Sedierung oder Vollnarkose 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.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Auftreten zentraler oder kardiovaskulärer Symptome einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacain 0,5 % mit Epinephrin 0,0005 % (1:200 000) JENAPHARM
- Kontrolle der Vitalparameter
- Sauerstoffgabe
- ggf. Intubation und Beatmung.

Die weitere Therapie erfolgt je nach Ausprägung der Intoxikation symptomatisch:

Bei Krampfanfall ist die intravenöse Gabe von Diazepam angezeigt, bei Atem- und Kreislaufstillstand die allgemeinen Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amid-Typ; Bupivacain, Kombinationen
ATC-Code: N01BB51

Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O 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-1-H_2O-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 4,5 bis 6,0 und einen pK_a-Wert von 8,1. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt.

Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zur 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.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

Epinephrin führt lokal zu Vasokonstriktion. Hierdurch wird Bupivacain langsamer in den Intravasalraum aufgenommen. Damit wird über einen längeren Zeitraum eine höhere Konzentration des Lokalanästhetikums am Wirkort erzielt. Die verzögerte Resorption verringert darüber hinaus auch das Auftreten unerwünschter systemischer Nebenwirkungen von Bupivacain.

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 Hydrolisierung, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6 % werden unverändert eliminiert.

Die lokale Applikation von Epinephrin führt am Applikationsort zur Vasokonstriktion und damit zu einer verzögerten Umverteilung und verlängerten Wirkdauer des Lokalanästhetikums. Nach der intravasalen Aufnahme von Bupivacain hat Epinephrin keinen Einfluss mehr auf das Lokalanästhetikum.

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist mit der bei Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Epinephrin kann konzentrationsabhängig Gewebenekrosen auslösen.

Mutagene Wirkungen von Epinephrin sind unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen hinreichend sicher auszuschließen.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Bupivacain und der Kombination von Bupivacain und Epinephrin wurden nicht durchgeführt.

Bei der Gabe supratherapeutischer Dosen von Bupivacain während der Trächtigkeit gibt es Hinweise auf eine geringere Überlebensrate bei den Nachkommen von Ratten sowie auf Auswirkungen auf den Embryo bei Kaninchen.

Epinephrin zeigte in tierexperimentellen Studien (Maus, Ratte, Kaninchen) embryotoxische und teratogene Wirkungen. Im Tierversuch wurde nach Epinephringabe die Implantation gehemmt.

Zur Reproduktionstoxikologie der Kombination liegen keine Untersuchungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E 223)
Natriumchlorid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen
Eine Ampulle enthält 50,0 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O und 0,091 mg Epinephrinhydrogentartrat (Ph. Eur.) (entsprechend 0,05 mg Epinephrin).

Packungen mit
10 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000410.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.