

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolanaest® 0,25 %
Injektionslösung
ohne Konservierungsstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff:
2,64 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O

Die vollständige Liste der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ampullen mit je 5 ml klarer, farbloser Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Dolanaest 0,25 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles individuell vorzunehmen.

Dosierungsanleitung

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung (1 ml Dolanaest 0,25 % enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid):

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Brachialplexus-Blockade	15 - 40 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	4 - 8 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus maxillaris-Blockade	2 - 5 ml
Nervus medianus-Blockade	5 ml
Nervus obturatorius-Blockade	15 - 20 ml
Nervus phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 40 ml
Sakral-Blockade	15 - 40 ml
Stellatum-Blockade	5 - 10 ml
Trigeminus-Blockade	1 - 5 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse. Das bedeutet z. B. für einen 75 kg schweren Patienten eine Höchstgabe von 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 60 ml Dolanaest 0,25 %.

Besondere Situationen und Umstände

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).

Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.

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

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

Art der Anwendung

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

Dolanaest 0,25 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

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

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- schwere kardiale Überleitungsstörungen
- akute dekompensierte Herzinsuffizienz
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe

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 Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dolanaest 0,25 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei obliterativer Gefäßkrankung
- bei Arteriosklerose
- bei diabetischer Neuropathie
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- 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
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten

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

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulantien (wie z. B. Heparin), nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive 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 Dolanaest 0,25 % durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

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

Anwendung bei älteren Menschen

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Dolanaest 0,25 % auftreten.

Anwendung bei Kindern

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen.

Sonstige Bestandteile

Dolanaest 0,25 % enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (5 ml).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist zu beachten, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Dolanaest 0,25 % 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 am kardiovaskulären System und ZNS hervor.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Dolanaest 0,25 % verlängert.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Dolanaest 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 Dolanaest 0,25 % am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Dolanaest 0,25 % 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 µg/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 ± 0,06 µg/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Dolanaest 0,25 % unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

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

Bei Anwendung von Dolanaest 0,25 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 1,2 bis 2 µg/ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen

- infolge der Injektion zu großer Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall)

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen

In äußerst seltenen Fällen (< 1/10.000) 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.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen

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.

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

Neurologische Symptome in Form von 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 Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

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.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation

beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation

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

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

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Dolanaest 0,25 %.
- Freihalten der Atemwege.
- Zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits bei Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind.
- Sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind

Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z. B. 10 bis 20 Tropfen 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 durchzuführen.

Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz-wirkender Barbiturate (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i. v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht. Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht. Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum mit Langzeitwirkung vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anillins)
ATC-Code: N01BB01

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na⁺-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 4,0-6,5 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 zum Nerven in seiner basischen 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. Bupivacainhydrochlorid wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop. Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid 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 (92-96 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 1,5 bis 5,5 Stunden, die Plasma-Clearance 0,58 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydrolyse, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5-6 % werden unverändert eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

1. Systemtoxizität

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

Toxisch bedingte ZNS-Reaktionen wurden bereits bei 2,2 µg Bupivacain/ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 µg Bupivacain/ml.

2. Lokale Toxizität

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Bupivacain hat bei verschiedenen Tierspezies eine reversible Gewebetoxizität ergeben.

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes 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.

Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch in Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen. Kontrollierte Studien über mögliche Effekte von Dolanaest 0,25 % auf den Embryo/Fetus während einer Exposition von Frauen in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

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

Hinweise

Nach Gabe von Dolanaest 0,25 % unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen. Im Zusammenhang mit einer Anwendung bei der Parazervikalblockade ist von fetalen Bradykardien und von Todesfällen berichtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 5 Ampullen à 5 ml Inhalt (N1)
Klinikpackung mit 100, 200 Ampullen à 5 ml
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbichl 13
A-6391 Fieberbrunn

8. ZULASSUNGSNUMMER

2089.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Standardzulassung

10. STAND DER INFORMATIONEN

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig