

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Carbostesin® 0,5 % hyperbar, Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält:
5,28 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O (entsprechend 5 mg Bupivacainhydrochlorid)

1 Ampulle mit 4 ml Injektionslösung enthält:
21,12 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H₂O (entsprechend 20 mg Bupivacainhydrochlorid)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Spinalanästhesie bei Erwachsenen und Kindern aller Altersklassen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren
Die in der 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. Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel sollte beachtet werden. 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 können vorkommen. Die Ausbreitung der anästhesierenden Wirkung könnte schwer vorherbestimmbar sein und wird durch das angewendete Volumen der Lösung beeinflusst. Die Wirkdauer ist abhängig von der Dosis.

Bei älteren Patienten und bei Patientinnen im späten Stadium der Schwangerschaft sollte die Dosis reduziert werden.

1 ml Carbostesin 0,5 % hyperbar enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Siehe Tabelle oben

Die empfohlene Maximaldosis bei einmaliger Anwendung beträgt 20 mg Bupivacainhydrochlorid (entsprechend 4 ml Carbostesin 0,5 % hyperbar).

Für die Injektion am sitzenden Patienten werden obere Dosisbereiche empfohlen. Bei Seitenlage des Patienten, bei Halbseitenanästhesie, bei älteren Patienten sowie

Dosierungsempfehlungen für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (über 40 kg)

	Konz. mg/ml	Volumen ml	Dosis mg	Beginn min	Dauer Stunden
Urologie	5,0	1,5–3	7,5–15	5–8	2–3
Unterbauch (inkl. Kaiserschnitt), untere Extremität, einschließlich Hüfte	5,0	2–4	10–20	5–8	1,5–3

in der Schwangerschaft sind untere Dosisbereiche angezeigt.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich geringere Dosen angewendet werden.

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (z. B. Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern, wenn eine Spinalanästhesie überhaupt indiziert ist.

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

Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zu 40 kg

Carbostesin 0,5 % hyperbar darf bei Kindern angewendet werden. Einer der Unterschiede zwischen kleinen Kindern und Erwachsenen ist das relativ hohe Liquor-Volumen bei Kleinkindern und Neugeborenen, die daher im Vergleich zu Erwachsenen eine verhältnismäßig größere Dosis/kg benötigen, um die gleiche Höhe der Blockade zu erreichen.

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. 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 Anästhesie erreicht wird.

Dosierungsempfehlungen für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zu 40 kg

Körpergewicht (kg)	Dosis (mg/kg)
< 5	0,40–0,50 mg/kg
5 bis 15	0,30–0,40 mg/kg
15 bis 40	0,25–0,30 mg/kg

Anwendungshinweise

Carbostesin 0,5 % hyperbar wird in einen Zwischenraum zwischen den Wirbeln L2/L3 oder L4/L5 subarachnoidal injiziert.

Beim sitzenden Patienten sinkt die injizierte Lösung bevorzugt kaudal (in Steifrichtung), bei liegender Position wird die Ausbreitung

des Anästhetikums durch Trendelenburg'sche Lagerung und umgekehrte Trendelenburg'sche Lagerung gesteuert. Die Position des Patienten bestimmt entsprechend die Ausbreitung nach kranial (in Richtung des Kopfes). Werden z. B. 3 ml Carbostesin 0,5 % hyperbar dem sitzenden Patienten bei L3/L4 injiziert, steigt das Anästhesieniveau bis T10–T7; in liegender Position erreicht die Blockade T7–T4.

Bei seitlicher Lagerung des Patienten kann im Bedarfsfall eine Halbseitenanästhesie erzielt werden. Nach ca. 10–30 Minuten ist Carbostesin 0,5 % hyperbar fixiert und die Ausbreitung der anästhetischen Wirkung beendet.

Wenn sich 10 Minuten nach der Injektion keine Zeichen eines spinalen Blocks einstellen, kann die Spinalanästhesie mit der Erstdosis wiederholt werden. Eine zweite Injektion mit der Erstdosis ist auch möglich zum Zeitpunkt des Abklings der Wirkung (nach ca. 2–3 Stunden). Mehr als zwei Injektionen sollten unterbleiben.

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

Durch den Zusatz von Glucose ist die Dichte von Carbostesin 0,5 % hyperbar auf 1,026 g/ml bei 20 °C, entsprechend 1,021 g/ml bei 37 °C, eingestellt.

4.3 Gegenanzeigen

Carbostesin 0,5 % hyperbar darf nicht angewendet werden:

- bei 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,
- bei natürlicher (vaginaler) Entbindung.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinalanästhesie zu beachten, wie z. B.:

- nicht ausgeglichener Mangel an Blutvolumen, hypovolämischer oder kardiogener Schock,
- erhebliche Störung der Blutgerinnung oder eine laufende Behandlung mit Antikoagulanzen,
- erhöhter Hirndruck,
- akute Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z. B. Meningitis, Poliomyelitis, Hirnblutungen oder Tumoren,
- Infektion der Haut an oder nahe der Punktionsstelle,

- pathologische anatomische Veränderungen,
- Spinalstenose und akute Erkrankungen (z. B. Spondylitis, Tuberkulose, Tumor) oder eine kurz zurückliegende Verletzung (z. B. eine Fraktur) der Wirbelsäule,
- Sepsis,
- perniziöse Anämie mit einer damit verbundenen subakuten Degeneration des Rückenmarks.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carbostesin 0,5 % hyperbar darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Nieren- oder Lebererkrankung,
- Gefäßverschlüssen,
- Arteriosklerose (Gefäßverkalkung),
- Nervenschädigung durch Diabetes Mellitus.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Vor der Spinalanästhesie immer einen intravenösen Zugang für eine Infusion legen (Volumensubstitution).
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen.
- Korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Vor der Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren.
- Nicht in infizierte Bereiche injizieren.
- Die Injektion langsam vornehmen.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Die Behandlung muss immer in einer dafür angemessen ausgestatteten Umgebung durchgeführt werden. Vor der spinalen Injektion des Lokalanästhetikums 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.

Die Spinalanästhesie darf nur von (oder unter der Aufsicht von) klinischem Fachpersonal mit den notwendigen Kenntnissen und der notwendigen Erfahrung durchgeführt werden. Der verantwortliche Arzt sollte die notwendigen Vorkehrungen treffen, um eine intravasculäre Injektion zu vermeiden. Außerdem sollte er angemessen geschult und mit der Diagnose und der Behandlung von Nebenwirkungen, systemischer Toxizität und anderen Komplikationen vertraut sein. Bei Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität oder eines totalen Spinalblocks muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort unterbrochen werden (siehe 4.2).

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 Reizwei-

terleitung im Myokard unterdrücken können.

- Patientinnen im späten Stadium der Schwangerschaft.
- Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung oder schwerer Niereninsuffizienz.
- Patienten mit Hypovolämie, da sich – unabhängig vom verabreichten Lokalanästhetikum – während der Spinalanästhesie eine plötzliche und schwere Hypotonie entwickeln kann. Die bei Erwachsenen nach intrathekalen Injektion üblicherweise auftretende Hypotonie ist bei Kindern unter 8 Jahren selten.
- 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.
- Spinalanästhesie kann zu Hypotonie und Bradykardie führen. Das Risiko solcher Wirkungen kann z. B. durch Injektion eines Vasopressors verringert werden. Hypotonie sollte sofort intravenös mit einem Sympathomimetikum behandelt werden; die Behandlung ist bei Bedarf zu wiederholen.

Wie alle Lokalanästhetika kann auch Bupivacain akute toxische Effekte im Zentralnervensystem und im Herz-Kreislauf-System verursachen, wenn es für lokalanästhetische Verfahren verwendet wird, die hohe Blutplasmaspiegel des Arzneistoffes zur Folge haben können. Dies ist besonders bei unbeabsichtigter intravasculärer Applikation und bei einer Injektion in Gebiete mit hoher Gefäßdichte der Fall. Im Zusammenhang mit hohen systemischen Blutplasmakonzentrationen von Bupivacain wurde über Fälle von ventrikulären Arrhythmien, Kammerflimmern, plötzlichem Herzkreislaufkollaps und über Todesfälle berichtet. Bei der Spinalanästhesie sind hohe systemische Konzentrationen bei normaler Dosierung jedoch nicht zu erwarten.

Eine seltene, jedoch schwerwiegende, Nebenwirkung bei einer Spinalanästhesie ist ein hoher oder totaler Spinalblock mit einer daraus resultierenden kardiovaskulären und respiratorischen Depression. Die kardiovaskuläre Depression wird durch eine weitreichende Blockade des Sympathikus ausgelöst, die eine schwere Hypotonie und Bradykardie oder sogar einen Herzstillstand auslösen kann. Die respiratorische Depression wird durch die Blockade der Atemmuskulatur und des Zwerchfells verursacht. Ein erhöhtes Risiko eines hohen oder totalen Spinalblocks besteht vor allem bei älteren Patienten und bei Patientinnen im späten Schwangerschaftsstadium. Die Dosis sollte daher bei diesen Patienten reduziert werden.

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher Blutdruckabfall als Komplikation bei einer Spinalanästhesie auftreten.

In seltenen Fällen kann nach einer Spinalanästhesie ein neurologischer Schaden in Form von Parästhesien, Sensibilitätsverlust, motorischer Schwäche und Lähmungen auftreten. Gelegentlich bleiben diese Symptome bestehen.

Es besteht kein Verdacht, dass neurologische Erkrankungen, wie z. B. multiple Sklerose, eine halbseitige Lähmung, Querschnittslähmung oder neuromuskuläre Erkrankungen von einer Spinalanästhesie nachteilig beeinflusst werden. Dennoch ist Vorsicht geboten. Vor der Behandlung sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln allgemein 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, ein 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 0,5 % hyperbar durchgeführt werden.

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

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

Bei Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollte Carbostesin 0,5 % hyperbar nicht angewendet werden.

Sonstige Hinweise

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden.

Neurologische Symptome in Form von Tinnitus, Nystagmus bis hin zu generalisierten Krämpfen als Zeichen der Systemtoxizität treten als Folge akzidentieller i. v.-Applikationen oder bei Zuständen abnormer Resorptionsverhältnisse auf. Die Krampfschwelligkeit kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein. Als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Applikation von Carbostesin 0,5 % hyperbar und gefäßverengenden Mitteln führt zu einer längeren Wirkdauer.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Bupivacain mit anderen strukturverwandten Substanzen vom Säureamidtyp, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain, Mexiletin und Tocainid, ist Vorsicht geboten, da eine Summation der systemischen toxischen Effekte möglich ist. Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen

Bupivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten (siehe 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 0,5 % hyperbar verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Carbostesin 0,5 % hyperbar 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 0,5 % hyperbar 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 0,5 % hyperbar unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen beim Neugeborenen kommen.

Im Zusammenhang mit einer Anwendung bei der Parazervikalblockade ist von fetalen Bradykardien und Todesfällen berichtet worden.

In späten Stadien der Schwangerschaft sollte die Bupivacaindosis reduziert werden (siehe auch 4.4).

In der Geburtshilfe darf bei natürlicher Entbindung Carbostesin 0,5 % hyperbar nicht angewendet werden. Die geburtshilfliche Anwendung ist ausschließlich bei Sectio caesarea indiziert, da Carbostesin 0,5 % hyperbar eine starke motorische Blockade bewirkt. Bei vaginaler Entbindung sind grundsätzlich niedrigere Konzentrationen anzuwenden.

Über die Auswirkungen einer Spinalanästhesie mit Carbostesin 0,5 % hyperbar während der Stillzeit liegen keine Erkenntnisse hinsichtlich Sicherheit und Unbedenklichkeit vor.

Bupivacain geht in die Muttermilch über, allerdings in so geringen Mengen, dass im Allgemeinen kein Risiko für das Neugeborene besteht.

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. Nach einer Spinalanästhesie mit Carbostesin 0,5 % hyperbar darf der Patient nicht aktiv

am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Über den Zeitraum muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ 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 0,5 % hyperbar entsprechen weitgehend denen anderer lang wirkender Lokalanästhetika vom Säureamidtyp zur Spinalanästhesie. Nebenwirkungen, die vom Arzneimittel an sich verursacht werden, sind schwer von den physiologischen Effekten der Nervenblockade zu unterscheiden (z. B. Blutdrucksenkung, Bradykardie, zeitweilige Harnretention), ebenso von den direkten (z. B. Spinalhämatom) oder indirekten Folgen der Punktion (z. B. Meningitis, Epiduralabszess) und von den Effekten, die durch ein Auslaufen der Cerebralflüssigkeit entstehen (z. B. postspinaler Kopfschmerz). Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2–2 Mikrogramm Bupivacain/ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung) pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Methodisch bedingt:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unsachgemäße Lagerung des Patienten
- durch hohe Spinalanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingt:

Herzkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie, Bradykardie
Selten: Herzstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: postspinaler Kopfschmerz
Gelegentlich: Parästhesien, Lähmungserscheinungen, Dysästhesien
Selten: unbeabsichtigter totaler Spinalblock, Querschnittslähmung, Lähmung, Neuropathie, Arachnoiditis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnblasenfunktionsstörungen (Harnretention, Harninkontinenz)

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen

Gelegentlich: Muskelschwäche, Rückenschmerzen

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Erkrankungen der Atemwege

Selten: Atemdepression

Pharmakokinetisch bedingt:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Kinder

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Carbostesin 0,5 % hyperbar in den empfohlenen Dosierungen Blutplasmaspiegel verursacht, die eine systemische Toxizität hervorrufen. Wenn jedoch zusätzlich andere Lokalanästhetika appliziert werden, können sich die toxischen Effekte addieren und systemische toxische Reaktionen hervorrufen (siehe 4.8).

Akute systemische Toxizität

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

a) Zentralnervöse Symptome

Leichte Intoxikation:

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

Mittelschwere Intoxikation:

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

Schwere Intoxikation:

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

b) Kardiovaskuläre Symptome

Leichte Intoxikation:

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigter Herzschlag, beschleunigte Atmung

Mittelschwere Intoxikation:

Beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

Schwere Intoxikation:

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

Behandlung einer akuten systemischen Toxizität

Wenn Zeichen einer akuten systemischen Toxizität oder eines kompletten spinalen Blocks 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 einem Kreislaufkollaps sollte eine sofortige Herz-Kreislauf-Wiederbelebung veranlasst werden. Lebenswichtig sind eine optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose.

Bei einer Herz-Kreislauf-Depression (niedriger Blutdruck, Bradykardie) sollte eine angemessene Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, vasopressorischen und/oder inotropen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Kindern sollten Dosen entsprechend ihres Alters und Gewichts verabreicht werden.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amidtyp

ATC-Klassifizierung: 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. Bupivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 4,5–6 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 Nervenfasern 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain), hat einen pKa-Wert von 8,2 und einen Verteilungskoeffizienten von 346 (25 °C n-Octanol/Phosphatpuffer pH 7,4). Es wird im Plasma hauptsächlich an alpha-1-saures Glykoprotein gebunden (Plasmabindungs-kapazität 96 %). Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 1,5–5,5 Stunden; die Plasmaclearance ist 0,58 l/min. Bupivacain wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, vor allem durch aromatische Hydroxylierung zu 4-Hydroxy-Bupivacain und N-Dealkylierung zu PPX, in beiden Fällen vermittelt durch Cytochrom-P-450-3A4. Etwa 1 % werden innerhalb von 24 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden und annähernd 5 % als PPX. Während und nach kontinuierlicher Verabreichung von Bupivacain sind die Plasmakonzentrationen von PPX und 4-Hydroxy-Bupivacain gering im Vergleich zu der des Wirkstoffs.

Die Metaboliten haben eine geringere pharmakologische Aktivität als Bupivacain.

Bioverfügbarkeit

Am Wirkort beträgt die Bioverfügbarkeit von Bupivacain 100 %.

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 LD₅₀ (i.v.) zwischen 6,4 mg/kg KG und 10,4 mg/kg KG. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 mg/kg KG und 6,0 mg/kg KG. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg KG) ist damit relativ gering. Toxische ZNS-Reaktionen wurden bereits bei Plasmakonzentrationen von 2,2 Mikrogramm Bupivacain/ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 Mikrogramm/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

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Bupivacain beim Tier (Ratte) ergaben muskuläre Fasertrophie. 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 Carbostesin 0,5 % hyperbar 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 embryonale 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

72,70 mg/ml Wasserfreie Glucose (Ph. Eur.), entsprechend 80 mg/ml Glucose-Monohydrat
Salzsäure 7 %/Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Im Allgemeinen werden keine Zusätze zu Lösungen für die spinale Anwendung empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

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

Das Verfallsdatum dieser Packung ist auf der Ampulle und dem Umkarton aufgedruckt. Verwenden Sie diese Packung nicht mehr nach diesem Datum!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen

Die Ampullen sind einzeln in Blister eingeschleift und sterilisiert worden.

Packungsgrößen:

Packungen mit 5 Ampullen (in sterilen Blistern) je 4 ml Injektionslösung [\[N 1\]](#)

Klinikpackungen mit 50 Ampullen (in sterilen Blistern) je 4 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

9199.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

27.09.1993/01.08.2003

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt