

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

#### **BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml**

Injektionslösung

5 mg/ ml

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bupivacainhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins) mit Langzeitwirkung

Anwendungsgebiete:

Lokale und regionale Nervenblockade im Rahmen der Anästhesie und Schmerztherapie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einmaliger (einzeitiger) Anwendung.

1 ml BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid.

##### *Dosierungsbeispiele:*

Brachialplexus-Blockade	15 - 30 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	3 - 5 ml
Nervus-cutaneus-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-phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus-suprascapularis-Blockade	3 - 8 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	5 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 8 ml

Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 30 ml
Sacral-Blockade	15 - 20 ml
Spinalanästhesie	2 - 3 ml
Trigeminus-Blockade	0,5 - 4 ml
3-in-1-Block (Plexus-lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung beträgt bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid pro kg KG, das bedeutet z. B. für einen 75 kg schweren Patienten 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 30 ml BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml.

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

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) 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

Zur Spinalanästhesie wird BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml subdural appliziert, für andere rückenmarksnahen Leitungsanästhesien peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml in einen umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden. Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen appliziert werden.

Eine wiederholte Anwendung bezieht sich in erster Linie auf die Plexusanästhesie. Zur Orientierung gilt:

Für die Katheter-Plexusanästhesie des Armes kann 12 Stunden nach der ersten Injektion der Maximaldosis (0,5 %) eine zweite Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid (0,25 %) und nach weiteren 10,5 Stunden eine dritte Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid (0,25 %) vorgenommen werden.

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

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

#### One point cut (OPC) Glasampullen

Die Sollbruchstelle befindet sich unterhalb der Markierung. Inhalt der Ampulle langsam in die Spritze aufziehen. Falls hierbei entlüftet werden muss, Ampulle unbedingt vorher abnehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml darf nicht angewendet werden,

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung)
- zur intravasalen Injektion (Einspritzen in ein Blutgefäß)
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie)

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck
- Infektion des zentralen Nervensystems
- Infektion im Punktionsgebiet

#### Hinweis:

Bei der Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahre ist, in Abhängigkeit von der verwendeten Nadelgröße und der Technik, mit auftretenden postspinalen Kopfschmerzen zu rechnen.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter 4.4.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml ist erforderlich,

- bei Nieren- oder Lebererkrankung
- Gefäßverschlüssen
- Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet

#### **Kinder**

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Für die Anwendung zur Anästhesie bei Kindern werden niedrigkonzentrierte Bupivacain-Lösungen gewählt.

#### **Ältere Menschen**

Bei älteren Menschen wird eine entsprechende Dosisanpassung empfohlen.

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

#### **Vorsichtsmaßnahmen**

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine ausreichende Volumensubstitution zu achten.

- Bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (mehr als 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution).

- Dosierung so niedrig wie möglich wählen.
- In der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden.
- Korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle).
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (aufgrund verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit).
- Injektion langsam vornehmen.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

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

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml durchgeführt werden. Eine Regionalanästhesie 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.

Es ist zu beachten, dass pathologische anatomische Veränderungen den Zugang zum Periduralraum erschweren können.

Eine Ampulle BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml zu 5 ml enthält 0,72 mmol (16,6 mg) Natrium. Eine Durchstechflasche Bupivacain DELTAMEDICA 5 mg/ml zu 20 / 50 ml enthält 2,87 / 7,2 mmol (66,2 / 165,6 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

#### **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 Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

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

Die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzen wird durch BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml verlängert.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Bupivacain in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen-/Risiko-Abschätzung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacain am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Bupivacain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension (Blutdruckabfall) bei der Mutter anzusehen.

Nach Gabe von Bupivacain unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen.

Bei der Gabe von Bupivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) sind beim Neugeborenen dosisabhängige Grade von Zyanose und neurologische Auffälligkeiten (unterschiedliche Grade der Wachheit und der visuellen Wahrnehmung) aufgetreten. Letztere dauerten die ersten Lebenswochen an.

Da im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain bei Parazervikalblockade über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden ist, darf Bupivacain DELTAMEDICA 5 mg/ml nicht zur Parazervikalanästhesie verwendet werden.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacain konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze  $\leq 0,02 \mu\text{g/ml}$ , maximale maternale Serumspiegel von  $0,45 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$ ).

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

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacain 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 Bupivacain DELTAMEDICA 5 mg/ml muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 bis 2  $\mu\text{g}$  Bupivacain pro ml auftreten können, sind methodisch (aufgrund der Anwendung), pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnerven- und das Herzkreislaufsystem.

a) 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 oder Spinalanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

b) Pharmakodynamisch bedingt:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf.

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.

c) 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.

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Neurologische Symptome in Form von Ohrgeräuschen (Tinnitus) oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 bis 4 µg Bupivacain pro ml Blutplasma angesehen.

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

### a) Zentralnervöse Symptome

Leichte Intoxikation:

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

Mittelschwere Intoxikation:

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

Schwere Intoxikation:

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

### b) Kardiovaskuläre Symptome

Leichte Intoxikation:

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigter Herzschlag, beschleunigte Atmung.

Mittelschwere Intoxikation:

Beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe.

Schwere Intoxikation:

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

Bei rascher Anflutung des Lokalanästhetikums können die schweren Symptome sofort auftreten, ohne dass vorher leichtere Symptome zu registrieren sind.

Es sind die folgenden Gegenmaßnahmen erforderlich:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml.
- Freihalten der Atemwege.
- Zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus). Die Sauerstofftherapie darf nicht bereits bei Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind.
- Sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

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

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- Bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathomimetikum 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 der Reanimation 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 die obligate 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 Bupivacain/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ  
ATC-Code: N01BB01

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt, mittlerer Latenzzeit 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<sup>+</sup>-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-Lösung hat einen pH-Wert von 4,0 bis 6,5 und einen pK<sub>a</sub>-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, so dass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bupivacain ist im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain sehr lipophil, hat einen pK<sub>a</sub>-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 Dealkylierung und Hydroxylierung, werden die Stoffwechselprodukte (Desbutyl-Bupivacain, hydroxylierte Bupivacaine) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6 % werden unverändert eliminiert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### **a) Akute Toxizität**

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD<sub>50</sub> (i.v.) zwischen 6,4 und 10,4 mg/kg KG. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 und 6,0 mg/kg KG. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg KG) ist damit relativ gering.

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

**b) Lokale Toxizität**

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Bupivacain bei verschiedenen Tierspezies hat eine hohe Gewebetoxizität ergeben, die sich jedoch als reversibel erwies.

**c) 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.

**d) 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.

**e) Reproduktionstoxizität**

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Feten 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 entsprechen 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 der Gabe von Bupivacainhydrochlorid unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen.

Im Zusammenhang mit einer Anwendung bei der Paracervikalblockade ist von fetalen Bradykardien und 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**

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml ist im unversehrten Behältnis 3 Jahre haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml nicht über 25 °C lagern.

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

BUPIvacain DELTAMEDICA 5 mg/ml steht in folgenden Handelsformen zur Verfügung:

Glasampullen

5 x 5 ml Ampullen (N2)

50 x 5 ml Ampullen

Durchstechflaschen

5 x 20 ml Flaschen (N2)

5 x 50 ml Flaschen (N2)

20 x 50 ml Flaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwenden, wenn das Behältnis beschädigt oder die Lösung nicht klar ist.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

DELTAMEDICA GmbH

Ernst-Wagner-Weg 1-5

72766 Reutlingen

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

2089.98.99

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Standardzulassung

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2020

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig