

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mecain® 10 mg/ml Injektionslösung Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Mepivacainhydrochlorid

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Mepivacainhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1,20 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

0,20 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)

6,00 mg Natriumchlorid

0,037 - 0,133 mg Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene

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 (Tabelle 1) gelten für Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einmaliger (einzeitiger) Anwendung.

Für die Festlegung der Dosis sind die Erfahrungen des Narkosearztes sowie die Kenntnisse vom Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend.

1 ml Mecain enthält 10 mg Mepivacainhydrochlorid.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen von Mecain 10 mg/ml für Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene

<u>Indikationen</u>	<u>Dosierung</u>
Frakturposition	5 - 20 ml
Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Hautquaddeln	0,1 - 2 ml
Nervus-cutan.-femoralis-lateralis-Blockade	10 ml
Nervus-femoralis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus-medianus-Blockade	3 - 5 ml
Nervus-obturatorius-Blockade	10 - 15 ml
Nervus-phrenicus-Blockade	10 - 15 ml
Nervus-radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus-ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Oberst'sche-Anästhesie pro Nerv	1 - 2 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	6 - 10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Pudendus-Blockade, pro Seite	7 - 10 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5 - 10 ml
Wundversorgung	bis zu 30 ml

Soweit die anzuwendende Menge von Mecain das Volumen von 15 ml voraussichtlich überschreitet, ist eine konservierungsmittelfreie Lösung vorzuziehen, um die Applikation großer Mengen des Konservierungsmittels zu vermeiden.

Da Mecain Injektionslösung Konservierungsmittel (Methyl-4-hydroxybenzoat in Kombination mit Propyl-4-hydroxybenzoat) enthält, darf es bei einer intrathekalen, epiduralen, intracisternalen oder einer intra- oder retrobulbären Injektion nicht angewendet werden.

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung beträgt:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg / kg KG),
- Interkostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg / kg KG),
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg / kg KG).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bei der chirurgischen Anästhesie eine Dosisreduktion nicht erforderlich. Bei verlängerten Blockaden mit wiederholten Bolusinjektionen sollte die wiederholte Dosis von Mepivacain bei Patienten mit Lebererkrankungen im Stadium C nach Child-Pugh um 50 % reduziert werden. Innerhalb von 24 Stunden sollte eine Gesamtdosis von 750 mg Mepivacain nicht überschritten werden (siehe 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der chirurgischen Anästhesie bis zu 24 Stunden eine Dosisreduktion nicht erforderlich (siehe 4.4 und 5.2).

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden.

Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis um ein Drittel zu verringern.

Kinder im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahre

Die in der Tabelle 2 angegebenen Dosierungen sollten als Richtlinie für die Anwendung bei Kindern betrachtet werden. Individuelle Abweichungen können erforderlich sein. Bei Kindern mit einem hohen Körpergewicht ist oft eine angepasste Dosisreduktion nötig. Die Dosierung sollte dann auf dem idealen Körpergewicht basieren. Für spezifische Blockadetechniken und individuelle Patientenanforderungen sollte Fachliteratur konsultiert werden.

Daten zu Kindern werden im Abschnitt 5.2 beschrieben. Es kann keine Dosisempfehlung für eine Arthroskopie oder eine intravenöse Regionalanästhesie (Bier'sche Blockade) gegeben werden.

Bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren ist die Dosis individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Als Maximaldosis gelten 5 mg Mepivacainhydrochlorid pro kg Körpergewicht.

Bei der Festlegung von Konzentration bzw. Volumen, die für die Blockade benötigt werden, sollte immer auch die Gesamtdosis berechnet werden, um sicherzustellen, dass diese unterhalb der empfohlenen Maximaldosis liegt. Aufgrund des verminderten hepatischen Metabolismus sollte Mepivacain nicht bei Neugeborenen und Säuglingen unter 6 Wochen angewendet werden.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für Kinder im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahre

	Konz. mg/ml	Volumen ml/kg	Dosis mg/kg	Beginn min	Dauer Stunden
Plexusblockaden ^{a)} (z. B. axilläre Plexusblockaden)	10	0,3 - 0,5	≤ 5	10 - 15	1 - 1,25
Leitungs- und Infiltrationsanästhesie ^{a)} (z. B. kleinere Nervenblockaden und Infiltration)	5,0 - 10	0,07 - 0,2 ^{b)}	≤ 5	10 - 15	-

a) Alter und Gewicht sollten für die Berechnung der Dosis berücksichtigt werden.

b) Das Volumen für eine einfache Blockade sollte bei keinem Patienten 10 ml übersteigen.

Art der Anwendung

Mecain ist zur intradermalen (intrakutanen), subkutanen oder spezifischen lokalen Anwendung bestimmt.

Die Gesamtdosis sollte langsam oder fraktioniert in steigender Dosierung injiziert werden, wobei die vitalen Funktionen des Patienten unter dauerndem verbalem Kontakt streng zu überwachen sind. Beim Auftreten toxischer Symptome muss die Injektion sofort gestoppt werden.

Zur Infiltrationsanästhesie wird Mecain in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Mecain in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

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

Die Durchstechflaschen sind zur Mehrfachentnahme geeignet. Weitere Informationen finden Sie unter Punkt 6.3.

4.3 Gegenanzeigen

Mecain darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Überempfindlichkeit gegen Methyl-4- und/oder Propyl-4-hydroxybenzoat (Methyl/Propylparaben) oder gegenüber deren Metabolit Para-Aminobenzoessäure (PAB). Mepivacainhaltige Präparate, die Parabene enthalten, sollten bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Estertyp oder deren Metabolit PAB vermieden werden,
- bei Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ,
- zur Spinalanästhesie, rückenmarksnahen Regionalanästhesie und für intra- und retrookulare Applikationen (wegen des Gehalts an Konservierungsmitteln),
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems,
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (akutes Versagen der Herzleistung),
- zur intravasalen Injektion (Einspritzen in ein Blutgefäß),
- zur Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.

Hinweis:

Mecain® 10 mg/ml ist aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht zur Anwendung für Spinalanästhesien, rückenmarksnahen Regionalanästhesien, intra- und retrookulare Applikationen und zahnmedizinische Eingriffe geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Mecain darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung,
- Gefäßverschlüssen,
- Arteriosklerose,
- Nervenschädigungen durch Zuckerkrankheit,
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet (verstärkte Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit).

Mecain sollte bei Patienten mit akuter Porphyrie nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Mecain möglicherweise eine Porphyrie auslösen kann. Bei allen Patienten mit Porphyrie sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosen intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution).

- In der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden.
- Die korrekte Lagerung des Patienten beachten.
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren.
- Allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

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. Mecain ist nicht für intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen.

Es ist zu beachten, dass unter der Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzen, 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 (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Mecain durchgeführt werden.

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

Daten von Lidocain lassen vermuten, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Child Pugh Stadium C) die *Clearance* um ca. 50 % verringert ist (siehe 4.2).

Eine klinisch relevante Verringerung der *Clearance* von Mepivacain ist nur bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCL) < 30 ml/min) ohne Hämodialyse zu erwarten.

Es ist nicht zu erwarten, dass nach der Anwendung von einzelnen Dosen zur chirurgischen Anästhesie die verringerte *Clearance* das Auftreten einer Toxizität aufgrund hoher Plasmaspiegel beeinflusst. Bei chronischer Nierenfunktionsstörung ist die *Clearance* des renal ausgeschiedenen Metaboliten PPX eingeschränkt, so dass eine Akkumulation nach wiederholter Anwendung auftreten kann (siehe 4.2)

Manche Patienten bedürfen besonderer Aufmerksamkeit, auch wenn bei diesen Patienten eine regionale Anästhesie häufig indiziert ist:

- ältere Patienten (u. a. plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie möglich),
- Patienten mit fortgeschrittener Leber- oder schwerer Nierenfunktionsstörung,
- Patienten in einem geschwächten Allgemeinzustand,
- Patienten mit einem partiellen oder totalen Herzblock, weil Lokalanästhetika die Reizweiterleitung im Myokard unterdrücken können.

Bei Anwendung im Hals-Kopf-Bereich besteht ein höherer Gefährdungsgrad, weil das Risiko für zentralnervöse Intoxikationssymptome erhöht ist.

Mecain® 10 mg/ml enthält bis zu 121,8 mg Natrium pro Einzelgabe, entsprechend 6,09 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Mecain.

Ein toxischer Synergismus wird zwischen Lokalanästhetika und zentralen Analgetika beschrieben.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Substanzen (z. B. Antiarrhythmika wie Mexiletin) erhalten, muss Mecain besonders vorsichtig angewendet werden, da sich in diesen Fällen die unerwünschten Wirkungen addieren.

Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Mepivacain und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron) durchgeführt, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten. Patienten, die mit Antiarrhythmika der Klasse III behandelt werden (z. B. Amiodaron), sollten unter strenger Beobachtung und EKG-Überwachung stehen, weil sich die kardialen Effekte addieren können.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Mecain verlängert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Studien zu einer Anwendung von Mepivacainhydrochlorid in der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien wurde Mepivacainhydrochlorid nur unzureichend auf mögliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung untersucht (siehe auch Abschnitt 5.3).

Für Mepivacain kann ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika bei einer Anwendung im ersten Trimester nicht ausgeschlossen werden. Daher darf Mepivacain in der Frühschwangerschaft nur verabreicht werden, wenn keine anderen Lokalanästhetika zur Verfügung stehen.

Eine mögliche Komplikation des Einsatzes von Mecain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter.

Nach Parazervikalblockade mit Mepivacainhydrochlorid unter der Geburt wurden Vergiftungssymptome bei den Neugeborenen beobachtet: gehäuft Bradykardien (20 bis 30 % bei Feten ohne Risikofaktoren, 60 % bei Feten mit Risikofaktoren), bei einigen Zwischenfällen tonisch-klonische Krämpfe, Atemstillstand, Hypotonie, Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion. Die geburtshilfliche Anwendung der Parazervikalblockade ist daher kontraindiziert. Für die geburtshilfliche Periduralanästhesie stellt Mepivacainhydrochlorid aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

Mepivacainhydrochlorid passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Das Verhältnis der embryofetalen Konzentration im Blut beträgt im Verhältnis zur maternalen 0,46 - 2,9.

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacainhydrochlorid in die Muttermilch übergeht.

Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen ca. 24 Stunden nach Ende der Behandlung wieder aufgenommen werden.

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

Bei Anwendung von Mecain 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 Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mecain entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ. Nebenwirkungen, die vom Arzneimittel selbst verursacht werden, sind schwer von den physiologischen Effekten der Nervenblockade zu unterscheiden (z. B. Blutdrucksenkung, Bradykardie). Sie sind auch schwer von den Folgen, die direkt (z. B. Nervenverletzung) oder indirekt (z. B. Abszess an der Applikationsstelle) durch die Punktion verursacht werden, zu unterscheiden.

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.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesien, Schwindel

Gelegentlich: Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krämpfe, Kribbeln im Mundbereich, Taubheit der Zunge, Hör- und Sehstörungen, Bewusstlosigkeit, Zittern, Tinnitus, Sprachstörungen, Unterdrückung der Funktionen des ZNS)

Selten: Neuropathie, Verletzung der Nerven, Arachnoiditis

Augenerkrankungen

Selten: Diplopie

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Selten: Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie*, Bluthochdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit*, Erbrechen*

* Diese Nebenwirkungen treten häufiger nach einer Epiduralanästhesie auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine unbeabsichtigte intravenöse Applikation kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische Reaktionen auslösen. Im Falle einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15 bis 60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 bis 6 Mikrogramm Mepivacainhydrochlorid pro ml Blutplasma angesehen.

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.

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 Benommenheit, Parästhesien im Mundbereich, Taubheitsgefühl in der Zunge, übersteigerte Hörschärfe, Ohrensausen und visuelle Störungen. Sprachstörungen, Muskelzuckungen oder Zittern sind gravierender und gehen einem Anfall von generalisierten Krämpfen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht als ein neurotisches Verhalten missverstanden werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und Grand-mal-Krämpfe auftreten, die in der Regel einige Sekunden bis wenige Minuten andauern. Hypoxie und ein übermäßig hoher Kohlensäuregehalt des Blutes folgen unmittelbar auf die Krämpfe; sie sind auf die gesteigerte Muskelaktivität in Verbindung mit Respirationsstörungen zurückzuführen. In schweren Fällen kann ein Atemstillstand auftreten. Eine Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Das Abklingen bzw. die Besserung der zentralnervösen Symptome 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. Die Anzeichen toxischer Symptome im Zentralnervensystem gehen im Allgemeinen den toxischen kardiovaskulären Wirkungen voraus. Dies trifft jedoch nicht zu, wenn sich der Patient in Vollnarkose befindet oder mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten tief sediert ist.

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.

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 entsprechendes Freihalten der Atemwege/Unterstützung des Atmens und durch Verabreichung eines Antikonvulsivums behandelt werden.

Bei Herzstillstand sind die bekannten notfallmedizinischen Maßnahmen durchzuführen. Eine konstante optimale Sauerstoffversorgung, Beatmung und Kreislaufunterstützung sowie die Behandlung der Azidose sind lebenswichtig.

Bei einer Herz-Kreislauf-Depression (niedriger Blutdruck, Bradykardie) sollte eine angemessene Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten, vasopressorischen, chronotropen und/oder inotropen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Kindern sollten Dosen entsprechend ihrem Alter und Gewicht und dem Ausmaß des Eingriffes verabreicht werden.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum vom Amid-Typ,
ATC-Code: N01BB03

Mepivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und 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. Die Mepivacainhydrochlorid-Lösung hat einen pH-Wert von 5,5 bis 6,5 und einen pK_a -Wert von 7,6. 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 Mepivacain-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

Mepivacain ist lipophil und hat einen pK_a -Wert von 7,6. Es wird an Plasmaproteine gebunden (65 % bis 78 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 2 bis 3 Stunden; die Plasma-Clearance ist 0,78 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydroxylierung und Dealkylierung, werden die Stoffwechselprodukte (m- und p-Hydroxymepivacain, Pipecolylxylidid) renal ausgeschieden.

Kinder

Die terminale Halbwertszeit ist bei Neugeborenen dreimal länger als bei Erwachsenen, welches zum Teil auf einen Verteilungseffekt zurückzuführen ist. Die Clearance von Mepivacain beträgt für Erwachsene 5,1 - 19 ml/min/kg und für Neugeborene 2,9 bis 8,9 ml/min/kg und das Verteilungsvolumen 0,6 - 1,5 l/kg bzw. 1,2 - 2,8 l/kg.

Niereninsuffizienz

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat wenig bis keinen Einfluss auf die Verträglichkeit von Mepivacain, wenn es kurzzeitig zur chirurgischen Anästhesie angewendet wird. Die Mepivacain-Plasmakonzentrationen wurden bei 8 Patienten mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz nach einer axillären Blockade mit Mepivacain ohne Adrenalin (600 mg für den axillären Block und 50 mg als Zusatz) ermittelt. Der Median sowie der Bereich der Gesamtplasmakonzentrationen in Mikrogramm/ml zu den jeweiligen Zeitpunkten betragen: 1,69 (1,23 - 7,78) nach 5 Minuten; 5,61 (4,36 - 8,19) nach 30 Minuten; 8,28 (3,83 - 11,21) nach 60 Minuten; 7,93 (5,63 - 11,1) nach 90 Minuten und 6,49 (5,56 - 8,35) nach 150 Minuten. Es wurden keine Anzeichen einer Toxizität beobachtet (Rodríguez et al 2001). Patienten ohne Niereninsuffizienz, die 600 mg für eine axilläre Plexusblockade erhielten, hatten im Vergleich eine durchschnittliche Gesamtplasmakonzentration von 3,33 Mikrogramm/ml, wobei der höchste Einzelwert 5,21 Mikrogramm/ml betrug (Cockings 1987). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben erhöhte AAG-Konzentrationen und weisen daher eine erhöhte Plasmaproteinbindung sowie erhöhte Gesamtkonzentrationen auf. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Konzentration des pharmakologisch aktiven und ungebundenen Mepivacain nicht den Bereich der toxischen Konzentrationen erreicht.

Die renale *Clearance* des Metaboliten PPX korreliert signifikant mit der Kreatinin-*Clearance*. Ein Fehlen der Korrelation zwischen der Gesamtexposition, der AUC, und der Kreatinin-*Clearance* deutet darauf hin, dass die Gesamt-*Clearance* von PPX zusätzlich zur renalen Ausscheidung einen nicht renalen Eliminationsweg beinhaltet. Einige Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können aufgrund einer geringen nicht renalen *Clearance* eine erhöhte Exposition des PPX aufweisen. Aufgrund der im Vergleich zu Mepivacain geringeren ZNS-Toxizität von PPX sind klinische Folgen bei kurzzeitigen Anwendungen als vernachlässigbar zu betrachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Toxizität

Die Prüfungen der lokalen Toxizität von Mepivacain bei verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Mepivacain beim Tier (Kaninchen, Affe, Ratte) ergaben keine Anzeichen für muskuläre Faseratrophien oder andere Läsionen.

In Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden nach subkutaner Applikation von Mepivacain über einen Zeitraum von 21 Tagen bei Ratten entzündliche Veränderungen am Injektionsort beobachtet.

Affen wurden 18-mal innerhalb von 21 Tagen mit 3 - 5 oder 4 - 8 mg/kg KG Mepivacain i. m. (mit und ohne Vasokonstriktor) behandelt. Eine Beeinflussung des Körpergewichtes oder hämatologischer Parameter wurde nicht beobachtet. Es gab keine pathologischen Veränderungen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Bisherige Untersuchungen zur genetischen Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes Risiko.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Mepivacain liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Zu Mepivacainhydrochlorid liegen Embryotoxizitätsstudien an 2 Spezies vor, die jedoch nicht dem heutigen Standard entsprechen. Makroskopisch sichtbare Fehlbildungen sowie skelettale Missbildungen wurden bei den Nachkommen nicht beobachtet. Aufgrund der geringen Anzahl der eingesetzten Muttertiere pro Gruppe sowie dem Fehlen von viszeralen Untersuchungen der

Nachkommen, kann jedoch ein teratogenes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin liegen weder Studien zu möglichen Effekten von Mepivacainhydrochlorid auf die Fertilität der Elterngeneration noch auf die postnatale Entwicklung nach prä- und postnataler Exposition der Nachkommen vor.

Bei Gabe von Mepivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) ist über fetale Depression, fetale Intoxikationserscheinungen, verminderten Muskeltonus und Minderung der Muskelkraft in den ersten 8 Stunden nach der Geburt berichtet worden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Mepivacain bei Parazervikalblockade ist über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 7 Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach erstmaligem Öffnen maximal 7 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Bei anderen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen trägt der Anwender die Verantwortung.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen zur Injektion verwenden!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen zu 50 ml und 100 ml

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche zu 50 ml Injektionslösung

10 Durchstechflaschen zu 50 ml und 100 ml Injektionslösung

50 Durchstechflaschen zu 50 ml und 100 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

13631.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. April 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig