

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mepinaest purum 0,5 % - Ampullen  
Mepinaest purum 1 % - Ampullen  
Mepinaest purum 2 % - Ampullen

Mepinaest purum 0,5 % - Durchstechflaschen  
Mepinaest purum 1 % - Durchstechflaschen  
Mepinaest purum 2 % - Durchstechflaschen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 5 (10, 20) mg Mepivacainhydrochlorid.

#### Mepinaest purum 0,5 %, 1 %, 2 % – Ampullen

Jede Ampulle zu 0,5 % enthält 0,12 mmol (2,84 mg/ml) Natrium

Jede Ampulle zu 1 % enthält 0,10 mmol (2,47 mg/ml) Natrium

Jede Ampulle zu 2 % enthält 0,07 mmol (1,69 mg/ml) Natrium

#### Mepinaest purum 0,5 %, 1 %, 2 % – Durchstechflaschen:

Jede Durchstechflasche zu 0,5 % enthält 0,12 mmol (2,72 mg/ml) Natrium

Jede Durchstechflasche zu 1 % enthält 0,11 mmol (2,33 mg/ml) Natrium

Jede Durchstechflasche zu 2 % enthält 0,07 mmol (1,63 mg/ml) Natrium

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Als Konservierungsmittel 1,6 mg/ml Methyl-4-Hydroxybenzoat (E 218) und 0,2 mg/ml Propyl-4-Hydroxybenzoat (E 216).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung; klar und farblos

pH-Wert: 2 % Durchstechflaschen: 5,0 - 6,0

alle anderen Lösungen: 6,0 - 7,0

Osmolalität: 260 – 330 mOsm/kg

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Mepinaest purum 0,5 % und 1 %:

Zur Lokalanästhesie: Infiltrationsanästhesie, Leitungsanästhesie, Sympathikusblockade.

##### Mepinaest purum 2 %:

Zur Leitungsanästhesie.

Für die Infiltrationsanästhesie und Sympathikusblockade ist im Normalfall die 0,5 % oder 1 % Lösung ausreichend.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Langsam in das zu anästhesierende Gewebe injizieren, eine wiederholte Aspiration zur Vermeidung einer nicht indizierten intravasalen Applikation ist notwendig.

## Dosierung

Empfohlene Höchstdosen:

300 mg Mepivacainhydrochlorid (= 60 ml 0,5 % oder 30 ml 1 % oder 15 ml 2 %).

Im Rahmen der HNO-Heilkunde:

200 mg Mepivacainhydrochlorid (= 40 ml 0,5 % oder 20 ml 1 % oder 10 ml 2 %).

**Bei der Verwendung von Durchstechflaschen beträgt die Höchstdosis auf Grund der Konservierungsmittel 15 ml.**

Weitere Gegenanzeigen bezüglich Anwendung der konservierten Durchstechflaschen siehe Punkt 4.3.

## 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 Mepivacainhydrochlorid nicht überschritten werden (siehe 4.4).

### *Nierenfunktionsstörung*

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

Es soll unbedingt die niedrigste Dosis, mit der sich eine ausreichende Anästhesie erreichen lässt, verwendet werden, um hohe Plasmaspiegel und damit ernste Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Dosis soll 300 mg (ca. 4,5 mg/kg) Mepivacainhydrochlorid auf keinen Fall überschreiten. Bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei akut Erkrankten sind entsprechend niedrigere Dosen zu verwenden (Anwendung bei Kindern siehe unten)!

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

Eine intravasale Anwendung soll nicht erfolgen.

Lösungen mit 0,5 % und 1 % sind aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht zur Anwendung für Spinalanästhesien und zahnmedizinische Eingriffe geeignet.

### **Infiltrationsanästhesie:**

Bei der Infiltrationsanästhesie sollte in der Regel nur die 0,5 % Lösung angewandt werden. Bei kleinflächigen Infiltrationsbezirken oder bei bestimmten Indikationen ist auch die 1 % Lösung zur Infiltration indiziert. Diese Konzentrationen sind für alle Formen der Infiltrationsanästhesie in jeder Hinsicht ausreichend, daher sollte die 2 % Lösung nicht zur Infiltrationsanästhesie benützt werden. Die Quaddeltherapie, zu der insgesamt nur sehr geringe Mengen Anästhesielösung injiziert werden, ist in diesem Sinne nicht als Infiltrationsanästhesie zu verstehen.

Sind in besonders gelagerten Fällen größere Flüssigkeitsmengen zur Infiltration erforderlich, kann 0,5 % Mepivacainhydrochlorid durch Zusatz von steriler physiologischer Kochsalz- oder Ringer-Lösung – unter Wahrung der empfohlenen Höchstdosen – auf 0,25 % verdünnt werden.

### **Einige Beispiele:**

Tonsillektomie, pro Tonsille		5 - 10 ml	0,5 oder 1 %
Dammnaht	bis	20 ml	0,5 %
Herniotomie		40 - 60 ml	0,5 %

Fraktur-Reposition		5 - 20 ml	0,5 oder 1 %
Strumektomie		15 - 20 ml	1%
	plus	15 - 20 ml	0,5%
Laparoskopie			
- Anlegen d. Pneumoperitoneum		10 - 15 ml	0,5 %
- Einführung des Trokar		15 - 20 ml	0,5 %
- Einführung der Biopsienadel		5 - 10 ml	0,5 %

### Leitungsanästhesie:

Natürgemäß muss sich die Dosis nach der Größe des auszuschaltenden Nervs, gegebenenfalls auch nach dem Injektionsort richten.

### Einige Beispiele:

Oberst'sche Anästhesie		1 - 2 ml	1 oder 2 %
Brachialplexusblockade			
(supraklavikuläre und axilläre Methode)		10 - 30 ml	1 oder 2 %
Interkostalblockade pro Segment		2 - 4 ml	1 oder 2 %
Paravertebralanästhesie		5 - 10 ml	0,5 oder 1 %
Sakralanästhesie		10 - 30 ml	0,5 oder 2 %
		10 - 15 ml	
Periduralanästhesie (nur Ampullen)		10 - 30 ml	0,5 % oder 2 %
		10 - 15 ml	
Parazervikalblockade pro Seite		6 - 10 ml	1 %
Pudendusnästhesie pro Seite		7 - 10 ml	1 %

### Sympathikusblockade

Stellatumblockade		5 ml	1 %
Grenzstrangblockade		5 - 10 ml	0,5 oder 1 %

**Intrakutane Quaddel** 0,2 - 0,4 ml 0,5; 1 oder 2%

### Anwendung bei Kindern:

Kinder ab 4 Jahren (ca. 20 kg Körpergewicht) und älter (siehe Abschnitt 4.3.)

*Empfohlene therapeutische Dosis: Die injizierte Menge richtet sich nach dem Alter und dem Gewicht des Kindes und dem Ausmaß des Eingriffs. Die durchschnittliche Dosis beträgt 0,75 mg/kg, das entspricht:*

<b>0,5 % Lösung</b>	0,15 ml	pro kg Körpergewicht
<b>1 % Lösung</b>	0,075 ml	
<b>2 % Lösung</b>	0,0375 ml	

*Empfohlene Maximaldosis: 3 mg Mepivacainhydrochlorid/kg Körpergewicht:*

<b>0,5 % Lösung</b>	0,6 ml	pro kg Körpergewicht
<b>1 % Lösung</b>	0,3 ml	<b>sollen nicht</b>
<b>2 % Lösung</b>	0,15 ml	<b>überschritten werden</b>

### Art der Anwendung

- **0,5 %, 1%:**  
Zur intradermalen und intramuskulären Anwendung in der Infiltrationsanästhesie
- **0,5 %, 1 %, 2 %:**  
Zur perineuralen und epiduralen Anwendung in der Leitungsanästhesie

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile und gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-typ,
- Parazervikalblockade in der Geburtshilfe,
- hochgradige Formen von Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades und andere Überleitungsstörungen,
- manifeste Herzinsuffizienz,
- schwere Hypotonie,
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet,
- Kinder unter 4 Jahren (ca. 20 kg Körpergewicht).

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

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen,
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung,
- erhöhter Hirndruck.

Bei Überempfindlichkeit gegen Alkyl-4-Hydroxybenzoate (Parabene) sind Mepinaest purum-*Ampullen* zu verwenden, da diese kein Konservierungsmittel enthalten.

Injektionslösungen aus Durchstechflaschen dürfen generell wegen des Konservierungsmittels nicht intraokulär oder retrobulbär verabreicht werden bzw. nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit gelangen.

Mepinaest purum ist nicht für die Anwendung retro-und parabolbär vorgesehen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mepinaest ist mit besonderer Vorsicht anzuwenden bei

- eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion,
- gleichzeitiger Medikation mit Antiarrhythmika (siehe 4.5 Wechselwirkungen),
- Störungen der Blutgerinnung,
- Gefäßverschlüssen,
- Arteriosklerose,
- Nervenschädigung (insbesondere im Rahmen eines Diabetes mellitus).

##### ***Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung***

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 jedoch die Clearance des renal ausgeschiedenen Metaboliten Pipecolylxylidin (PPX) eingeschränkt, sodass eine Akkumulation nach wiederholter Anwendung auftreten kann (siehe 4.2).

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

***Mepivacain ist nicht für die intraartikuläre Dauerinfusionen zugelassen:*** Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen von Lokalanästhetika erhalten haben, über Chondrolyse berichtet. Bei der Mehrheit der berichteten Fälle war das Schultergelenk betroffen.

**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.
- In der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden.
- Korrekte Lagerung des Patienten beachten. Vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle).
- Vermeidung einer Injektion in entzündete (infizierte) Bereiche.
- 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 Antikoagulantien, 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. Ggf. sollten die Blutungszeit und die 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 Mepivacain durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika, insbesondere aber mit Acetylsalicylsäure, wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

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

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.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung**

Mepivacain enthält bei der empfohlenen Maximaldosis (300 mg Mepivacainhydrochlorid) bis zu 7,4 mmol (= 170 mg) Natrium (verabreicht als 0,5 % Ampulle). Dies ist bei Patienten mit kontrollierter Natriumdiät zu berücksichtigen.

	Natriumgehalt			
	mg/ml		mmol/ml	
	Ampullen	Durchstechflaschen	Ampullen	Durchstechflaschen
0,5 %	2,84	2,72	0,12	0,12
1 %	2,47	2,33	0,10	0,11
2 %	1,69	1,63	0,07	0,07

## **Mepinaest purum Durchstechflaschen enthalten Methyl-4-Hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-Hydroxybenzoat (E 216)**

Die in den Durchstechflaschen enthaltenen Konservierungsstoffe Methyl-4-Hydroxybenzoat und Propyl-4-Hydroxybenzoat können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen sowie in seltenen Fällen einen Bronchospasmus.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei gleichzeitiger Applikation mit Antiarrhythmika, inklusive der Betarezeptorenblocker und Kalzium-Antagonisten, kann eine additiv hemmende Wirkung auf die AV-Überleitung, die intraventrikuläre Reizausbreitung und die Kontraktionskraft vorkommen.

Bei Patienten, die gleichzeitig andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Substanzen (z.B. Antiarrhythmika wie Mexiletin oder Aprindin) erhalten, muss Mepivacain besonders vorsichtig angewendet werden, da sich in diesen Fällen die unerwünschten Wirkungen am kardiovaskulären System und am Nervensystem 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, sollten unter strenger Beobachtung und EKG-Überwachung stehen, weil sich die kardialen Effekte addieren können.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Ether beschrieben.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Mepivacain verlängert.

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

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

Es liegen keine klinischen Studien zu einer Anwendung von Mepivacain in der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien wurde Mepivacain nur unzureichend auf mögliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung untersucht (siehe auch 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 Mepivacain in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter.

Nach Parazervikalblockade mit Mepivacain 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 Mepivacain aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

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

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacain 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**

Nach Injektion von Lokalanästhetika kann eine vorübergehende Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen, auftreten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacain entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5-6 µg Mepivacain pro ml auftreten, können auch pharmakokinetisch (durch abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder beim Ausscheiden durch die Niere) oder methodisch bedingt sein, wie Injektion zu großer Lösungsmengen, unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß, unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie bzw. durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Ernste Nebenwirkungen betreffen das ZNS und/oder das Herz. Sie sind meist Folge von Verwechslung (falsche Konzentration), Überschreitung der Maximaldosis, akzidenteller intravasaler Injektion, abnormen Resorptionsverhältnissen (z.B. im stark durchbluteten Gewebe), Eliminationsstörungen infolge Leber- bzw. Niereninsuffizienz.

Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10 000
Nicht bekannt:	auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: allergische Reaktionen (Urtikaria, Larynxödem, Bronchospasmus, im Extremfall anaphylaktischer Schock).

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Parästhesie, Schwindel, Benommenheit.

Gelegentlich: Anzeichen und Symptome einer ZNS-Toxizität (Unruhe, Zittern, Angst, Verwirrtheit, Sehstörungen, Schläfrigkeit, Ohrensausen, Sprachstörungen, Muskelzuckungen, Krämpfe).

#### *Herzerkrankungen*

Häufig: Bradykardie.

Selten: Herzstillstand, kardiale Arrhythmien.

#### *Erkrankungen der Atemwege*

Selten: Atemdepression.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Nausea, Erbrechen.

Bei Lumbalanästhesien können Kopf-, Rückenschmerzen und Dyspnoe auftreten.

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Wenn Mepivacain versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wird, können kardiovaskuläre oder neurologische Symptome bis hin zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird dabei eine Konzentration von 5-6 µg Mepivacain pro ml Blutplasma angesehen.

Folgende Gegenmaßnahmen sind erforderlich:

- a) die sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacain,
- b) die sorgfältige Kontrolle von Atmung, Puls, Blutdruck und Pupillenweite,
- c) die Anlage eines intravenösen Zuganges (i.v.-Verweilkanüle) mit Infusionslösung,
- d) die Bereitstellung von spezifischen Notfallmedikamenten:  
Sauerstoff,  
bei Krämpfen Diazepam bzw. Midazolam i.v.;  
bei Bradykardie und AV-Block Atropin bzw.  $\beta$ -adrenerg wirkendene Stoffe i.v.;  
bei anaphylaktischem Schock kolloidale Infusionslösung, Antihistaminika ( $H_1$ -Blocker),  
Theophyllin, Adrenalin,  
Glukokortikoid (entspr. 1000 mg Prednisolon),
- e) die Bereitstellung einer Ausrüstung zur kardiopulmonalen Reanimation.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide  
ATC-Code: N01BB03

Mepivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-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. Mepivacain hat einen  $pK_a$  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 Verteilung und damit keine Anästhesie zustande kommen kann.

Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

#### **Kinder**

Die terminale Halbwertszeit ist bei Neugeborenen dreimal länger als bei Erwachsenen, was 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.

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 axillaren Blockade mit Mepivacain ohne Adrenalin (600 mg für den axillaren 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 (Rodriguez et al., Eur. J. Anaesthesiol. 171-176, 2001). Patienten ohne Niereninsuffizienz, die 600 mg für eine axillare Plexusblockade erhielten, hatten im Vergleich eine durchschnittliche Gesamtplasmakonzentration von 3,33 Mikrogramm/ml, wobei der höchste Einzelwert 5,21 Mikrogramm/ml betrug (Cockings et al., Reg. Anesth; 12: 159-164, 1987).

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben erhöhte  $\alpha$ 1-acid-glycoprotein-Konzentrationen (AAG) 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**

#### **a) Akute Toxizität**

Die Prüfung der akuten Toxizität von Mepivacain bei der Maus bzw. Ratte ergab eine LD<sub>50</sub> nach i.v. Applikation im Bereich von 30 bis 40 mg/kg KG.

Als kritische Schwellendosis beim Menschen wird ein Plasmaspiegel von 5-6 µg/ml angesehen – eine Konzentration, ab der mit systemtoxischen Reaktionen zu rechnen ist.

#### **b) Lokale Toxizität**

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Mepivacain bei verschiedenen Tierspezies ergab keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden.

#### **c) Subchronische und 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.

#### **d) Mutagenes und tumor erzeugendes Potential**

In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests bzw. Langzeituntersuchungen zu einem tumor erzeugenden Potential von Mepivacain liegen nicht vor.

#### **e) Reproduktionstoxizität**

Mepivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Aufgrund möglicherweise nicht auszuschließender kongenitaler Anomalien bzw. unerwünschter Wirkungen auf die Feten ist Mepivacain in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Eine Relevanz älterer Studien an Ratten für den Menschen, betreffend Spermatogeneschäden bzw. Verhaltensstörungen bei Nachkommen trächtiger Tiere, ist nicht geklärt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumchlorid-Dihydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

Bei Durchstechflaschen zusätzlich:

Methyl-4-Hydroxybenzoat (E 218) 1,6 mg/ml

Propyl-4-Hydroxybenzoat (E 216) 0,2 mg/ml

Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt. Eine Mischung von Mepinaest purum mit 0,9 % Kochsalzlösung und Ringerlösung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden. Mischungen mit anderen Injektionslösungen wurden nicht gezielt untersucht und sollten daher nicht eingesetzt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ampullen:

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

Durchstechflaschen:

Nach der ersten Entnahme im Kühlschrank (2 – 8 °C) aufbewahren. Der Inhalt darf nur 3 Tage nach der ersten Entnahme verwendet werden. Mehr als 10 Entnahmen sind nicht zulässig.

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

Ampullen:

OPC-Ampullen aus Weißglas

Packungsgröße: 5 Ampullen zu 5 ml

Durchstechflaschen:

Durchstechflaschen aus Weißglas mit Gummistopfen aus Brombutylkautschuk.

Packungsgrößen: 1 (5) Durchstechflasche(n) zu 50 ml

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung**

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass der sterile Inhalt nicht (mikrobiologisch) kontaminiert wird.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gebro Pharma GmbH, Fieberbrunn.

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Mepinaest purum 0,5 % - Ampullen: 1-23839

Mepinaest purum 1 % - Ampullen: 1-23840

Mepinaest purum 2 % - Ampullen: 1-23841

Mepinaest purum 0,5 % - Durchstechflaschen: 1-23842

Mepinaest purum 1 % - Durchstechflaschen: 1-23843

Mepinaest purum 2 % - Durchstechflaschen: 1-26215

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

November 2000; 2 % DSTFL: Dezember 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:

14.05.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2020

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig