

31. januar 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Carbocain-Adrenalin, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

1581

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Carbocain-Adrenalin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Mepivacainhydrochlorid 5 mg/ml, 10 mg/ml eller 20 mg/ml.

Adrenalin 5 mikrog/ml som adrenalintartrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lednings- og infiltrationsanalgesi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne og børn over 12 år:

Det viste skema er en doseringsvejledning for almindeligt anvendte teknikker hos gennemsnitlige voksne. Klinikerens erfaring og kendskab til patientens fysiske status er vigtigt, når dosis beregnes. Når der anvendes langvarige blokader, eksempelvis via gentagen administration, skal risikoen for at nå et toksisk plasmaniveau eller for at inducere en lokal skade på nerven overvejes.

Tabel 1 Dosis anbefalinger

Type af blokade	Konc.	Dosis		Anslagstid (min.)	Virkningsvarighed (timer)
	mg/ml	ml	mg		
Kirurgisk anæstesi					
Intra-artikulær blok¹	5	≤ 60	≤ 300	5-10	30-60 min. efter udvaskning
	10	≤ 40	≤ 400	5-10	
Infiltrationsanæstesi (f.eks. mindre nerve blokade og infiltration)					
Lokal infiltration	5	≤ 80	≤ 400	1-2	2-3
	10	≤ 40	≤ 400	1-2	3-4
Intercostal (pr. nerve) Maksimale antal nerver der blokeres samtidigt bør være < 10	10	4	≤ 400	3-5	3-4
Retrobulbær	20	4	80	3-5	2-4
Peribulbær	10	10-15	100-150	3-5	2-4
Større nerve blokade					
Paracervical (hver side) (anbefales ikke ved fødsel)	10	10	100	3-5	2-2,5
Plexus brachialis Axillaris	10	40-50	400-500	15-30	3-4
Supraclavicularis, interscalener og perivaskulær subclavius-blok	10	30-40	300-400	15-30	3-4
Sciaticus	20	15-20	300-400	15-30	3-4
3-i-1 Femoral, obturator og lateral kuttan	10	30-40	300-400	15-30	2-4

Bemærkninger:

1) Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der havde modtaget postoperativ, kontinuerlig intraartikulær infusion med lokalanalgetika. Carbocain-Adrenalin er ikke godkendt til denne indikation (se pkt. 4.4). Carbocain Adrenalin injektionsvæske, opløsning, som leveres i hætteglas med flere doser,

indeholder konserveringsmidlet methylparahydroxybenzoat (methylparaben) og bør derfor ikke anvendes til anæstesi administreret ad intratekal, intracisternal eller ad intra- eller retrobulbære veje.

De doser, der er angivet i tabellen, er sådanne, som anses nødvendige for at fremkalde optimale blokader, og skal betragtes som vejledning for anvendelse til voksne. Der forekommer individuelle variationer i anslagstid og virkningsvarighed. Tallene i søjlen "Dosis" angiver det gennemsnitlige doseringsinterval.

Standardlærebøger bør konsulteres vedrørende de faktorer, der indvirker specifikt på blokadeteknik og de individuelle patientkrav. Virkningsvarigheden kan være længere når opløsningen indeholder adrenalin (se tabel 1, virkningsvarighed). N.B. Risikoen for systemiske påvirkninger bør overvejes når der anvendes opløsninger der indeholder et stort adrenalin volumen.

Unødvendigt høje doser af lokalanæstetika bør undgås. Generelt kræver kirurgisk anæstesi at der anvendes højere koncentrationer og doser. Ved blokade af mindre nerver eller en mindre grad af blokade anvendes lavere koncentrationer. Det volumen af injektionsvæske, der anvendes, vil påvirke spredningen af analgesien.

Erfaringer hidtil viser, at 1000 mg indgivet over 24 timer tolereres godt af en voksen patient af gennemsnitlig størrelse.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter fra 2 måneder til 12 år:

Doserne er angivet i tabel 2. Dosisanbefalinger til børn skal betragtes som retningslinjer til brug i pædiatrien. Der kan forekomme individuelle variationer. Hos børn med høj legemsvægt er det ofte nødvendigt med en relativ reduktion af dosis, der skal baseres på den ideelle legemsvægt. Lærebøger skal konsulteres for at klarlægge individuelle patientkrav og patientfaktorer, der påvirker specifikke blokadeteknikker og for individuelle patientkrav.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering ved artroskopi eller intravenøs regional anæstesi (Bier blok).

Hos pædiatriske patienter fra 2 måneder til 12 år skal dosis af carbocain med adrenalin beregnes på vægtbasis op til maksimalt 7 mg/kg. Den optimale koncentration af adrenalin hos børn er ikke blevet præcist fastlagt.

Når koncentrationen og volumen til den ønskede blokade skal bestemmes, skal den samlede dosis mepivacain altid beregnes for at sikre, at den ligger under den maksimalt anbefalede dosis. Mepivacain må ikke anvendes til nyfødte, op til 6 uger gamle på grund af nedsat levermetabolisme.

Tabel 2 Dosisanbefalinger til børn

	Konc. mg/ml	Volumen ml/kg med adrenalin	Dosis mg/kg med adrenalin	Anslagstid (min.)	Virknings- varighed (timer) med adrenalin
Kaudal epidural ^{a)} (Blokade under T12)	10	0,5 ^{b)}	≤7	10-15	1-3
Større nerveblokade ^{a)} (f.eks. aksillær plexus- blokade)	10	0,3-0,5	≤7	10-15	1-3
Infiltrationsblokade ^{a)} (f.eks. mindre nerve- blokader og infiltra- tion)	5-10	0,07-0,2 ^{c)}	≤7	10-15	-

Bemærkninger:

^{a)} Tag hensyn til både alder og vægt ved beregning af doser.

^{b)} **Volumen for en enkelt blokade bør ikke overstige 20 ml hos nogen patient.**

^{c)} **Volumen for en enkelt blokade bør ikke overstige 10 ml hos nogen patient.**

Carbocain, injektionsvæske, opløsning indeholdende methylparahydroxybenzoat (methylparaben) eller methylparaben i kombination med propylparahydroxybenzoat (propylparaben) som konserveringsmidler, dvs. de, der leveres i multidosis hætteglas, må ikke anvendes til anæstesi ad intratekal, intracisternel eller intra- eller retrobulbar vej.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis ved anæstesi i forbindelse med en operation hos patienter med nedsat leverfunktion. Når der anvendes forlængede blokader, f.eks. ved gentagen administration, bør de gentagne doser af mepivacain reduceres med 50 % til patienter med svær leversygdom (Child-Pugh klasse C), og en samlet 24-timersdosis på 750 mg mepivacain bør ikke overskrides (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion ved behandlinger i op til 24 timer varighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

For at undgå intravaskulær injektion, anbefales omhyggelig aspiration før og under injektion af selve dosis, som bør injiceres langsomt eller i trinvis doser med en hastighed på 100-200 mg/min mens patientens vitale funktioner observeres nøje og der holdes konstant verbal kontakt. En utilsigtet intravaskulær injektion kommer til udtryk som en kortvarig stigning i pulsen og en utilsigtet intratekal injektion med tegn på spinal blokade. Hvis tegn på toksicitet viser sig, afbrydes injektionen øjeblikkeligt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, lokalanalgetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for methyl og/eller propylparahydroxybenzoat (methyl-/ propylparaben) eller til deres metabolit para-amino-benzosyre (PABA). Mepivacain formuleringer som indeholder parabener bør undgås hos patienter der er allergiske over for lokalanæstetika af ester-typen eller dets metabolit PABA.

Overfølsomhed over for natriummetabisulfit.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Procedurer i forbindelse med regional eller lokalanalgesi skal altid foregå i et rum, der er forsynet med genoplivningsudstyr. Når større blokader udføres eller når der anvendes høje doser, skal der anlægges i.v.-kanyle, før lokalanalgetikum injiceres. Klinikerens bør have gennemgået passende træning i den procedure, der skal udføres, og bør være fortrolig med diagnosticering og behandling af bivirkninger, systemisk toksicitet eller andre mulige komplikationer (se afsnit 4.9).

Visse lokalanalgetiske procedurer kan være forbundet med alvorlige uønskede virkninger, uanset hvilket lokalanalgetikum, der anvendes:

- Retrobulbære injektioner kan i meget sjældne tilfælde nå det kraniale subarachnoidale rum og forårsage midlertidig blindhed, kardiovaskulær kollaps, apnø, kramper etc. Dette skal diagnosticeres og behandles omgående.

- Retro- og peribulbære injektioner af lokalanalgetika rummer en lille risiko for vedvarende øjenmuskel-dysfunktion. Den primære årsag hertil er skade og/eller lokal toksisk virkning på muskler og/eller nerver.

Sværhedsgraden af sådanne vævsreaktioner er relateret til graden af skade, koncentrationen af lokalanalgetikum og varigheden af vævets kontakt med lokalanalgetikum. Som for alle lokalanalgetika skal den mindste effektive koncentration og dosis af lokalanalgetikum derfor anvendes. Vasokonstriktorer kan forværre vævsreaktionen og bør kun anvendes, hvis det er nødvendigt.

- Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der havde modtaget postoperativ, kontinuerlig intraartikulær infusion med lokalanalgetika. Størstedelen af de indberettede tilfælde af kondrolyse involverede skulderleddet. Der kunne ikke fastlægges nogen direkte årsagssammenhæng, pga. af flere medvirkende årsager og inkonsekvens i den videnskabelige litteratur angående virkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulær infusion er ikke en godkendt indikation for Carbocain-Adrenalin.

- Injektioner i hoved- og halsområdet kan utilsigtet foretages intraarterielt og fremkalde alvorlige bivirkninger selv i lave doser.

Selvom regional analgesi oftest er den optimale anæsthesimetode vil nogle patienter kræve særlig opmærksomhed, så risikoen for alvorlige bivirkninger minimeres:

- Patienter med partiel eller komplet hjerteblok, da lokalanalgetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
- Patienter med fremskreden leversygdom eller svært nedsat nyrefunktion.

Data fra lidocain hos patienter med fremskreden leversygdom (Child-Pugh klasse C) antyder, at clearance kan være nedsat med ca. 50 % (se pkt. 4.2).

Der forventes udelukkende en klinisk relevant nedsat mepivacainclearance hos patienter med svær nyreinsufficiens (CL(cr) <30 ml/min), som ikke er i hæmodialyse.

Den nedsatte clearance forventes ikke at indvirke på forekomsten af toksicitet forårsaget af høje plasmakoncentrationer efter enkeltdoser i forbindelse med anæstesi ved en operation. Ved kronisk nyresvigt er clearance af den renalt udskilte metabolit PPX imidlertid nedsat, og der kan forekomme en akkumulering efter gentagen administration (se pkt. 4.2).

- Ældre og patienter i dårlig almen tilstand.
- Patienter i behandling med antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron) bør holdes under tæt overvågning og EKG-monitoreres, da hjertepåvirkninger kan være additiv.
- Carbocain injektionsvæske kan forårsage porfyri og skal kun ordineres til patienter med akut porfyri, når der ikke findes et mere sikret alternativ. Der skal tages passende forholdsregler ved ordination til udsatte patienter.

Opløsninger, der indeholder adrenalin skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig eller ubehandlet hypertension, dårligt kontrolleret thyreotoksikose, iskæmisk hjertesygdom, hjerteblok, cerebrovaskulær insufficiens, fremskreden diabetes, og anden patologisk tilstand, der kan forværres af adrenalin. Injektionsvæskerne bør ligeledes anvendes med forsigtighed og i stærkt begrænsede mængder i områder af kroppen, der får blodforsyning via endearterier, som f.eks. fingre, eller som på anden måde har kompromitteret blodforsyning (se også afsnit 4.5).

Opløsninger af lokalanalgetika, der indeholder konserveringsmidler (hætteglas), bør ikke anvendes til centrale blokader.

Carbocain-Adrenalin opløsninger indeholder natriummetabisulfit, en sulfid-forbindelse, der kan fremkalde allergiske reaktioner, inkl. symptomer på anafylaktisk reaktion og livstruende eller mindre alvorlige astmatiske episoder hos særligt følsomme individer. Den samlede prevalens af sulfid-overfølsomhed i den almene befolkning er ukendt og er sandsynligvis lav. Sulfid-overfølsomhed ses hyppigere hos astmatikere end hos ikke-astmatikere.

Carbocain-Adrenalin indeholder methylparahydroxybenzoat, der kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen) og i sjældne tilfælde åndedrætsbesvær.

Carbocain-Adrenalin injektionsvæske 5 mg/ml, 10 mg/ml og 20 mg/ml indeholder henholdsvis ca. 0,14 mmol (ca. 3,15 mg) natrium pr. ml, ca. 0,13 mmol (ca. 3,0 mg) eller ca. 0,11 mmol (ca. 2,6 mg) natrium pr. ml. Hvis patienten er på saltfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

Carbocain Adrenalin injektionsvæske, opløsning, som leveres i hætteglas med flere doser, indeholder konserveringsmidlet methylparahydroxybenzoat (methylparaben) og bør derfor ikke anvendes til anæstesi administreret ad intratekal, intracisternal eller ad intra- eller retrobulbære veje.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Opløsninger, der indeholder adrenalin, bør generelt ikke anvendes, eller anvendes med forsigtighed, til patienter, der er i behandling med tricykliske antidepressiva, da kombinationen kan medføre alvorlig, langvarig hypertension. Samtidig anvendelse af adrenalinholdige opløsninger og ergot alkaloider kan fremkalde alvorlig, vedvarende hypertension og eventuelt cerebrovaskulære og kardielle skader. Antipsykotika såsom phenothiaziner og butyrophenoner kan nedsætte eller ophæve pressor-effekten af adrenalin.

Opløsninger, der indeholder adrenalin, bør anvendes med forsigtighed til patienter i generel anæstesi med inhalationsanæstetika, på grund af risikoen for alvorlige kardielle arytmier.

Ikke-selektive betablokkere som propranolol øger pressor-effekten af adrenalin, hvilket kan føre til alvorlig hypertension og bradykardi.

Mepivacain bør anvendes med forsigtighed til patienter der er i behandling med andre lokalanalgetika, eller med stoffer, som er strukturelt beslægtede med lokalanalgetika af amid-typen, som eksempelvis visse antiarytmika såsom lidocain, da de toksiske virkninger er additive. Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med mepivacain og antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) og der bør udvises forsigtighed (se også pkt. 4.4).

Cimetidin reducerer clearance af mepivacain, med reduceret dosisbehov som mulig konsekvens.

4.6 **Graviditet og amning**

Graviditet:

Kan anvendes til gravide.

Et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder, antages at være blevet behandlet med mepivacain. Der er hidtil ikke rapporteret specifikke forstyrrelser i reproduktionen, f.eks. ingen øget frekvens af misdannelser.

Carbocain-Adrenalin anbefales ikke i forbindelse med paracervikalblokade ved fødsel eller epiduralanæstesi ved kejsersnit, da der på grund af en relativt stor overførsel af mepivacain via placenta og en langsom neonatal metabolisme, er øget risiko for toksicitet hos fostret og den nyfødte.

Amning:

Som andre lokalanalgetika kan mepivacain udskilles i modermælk, men i så små mængder, at der ikke er nogen risiko for påvirkning af den nyfødte.

Det vides ikke, om adrenalin udskilles i modermælken, men det vil næppe påvirke det ammede barn.

4.7 **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Udover den direkte bedøvende effekt kan lokalnæstetika have en meget mild effekt på mentale funktioner og koordination selv uden åbenlys CNS-toksicitet og kan derfor midlertidigt svække bevægelse og opmærksomhed.

4.8 **Bivirkninger**

Carbocain-Adrenalins bivirkningsprofil ligner profilen for de øvrige lokalnæstetika af amidtypen. Bivirkninger der skyldes selve stoffet er svære at skelne fra selve nerveblokaden fysiologiske virkninger (eksempelvis blodtryksfald og bradycardi), direkte hændelser (f.eks. nervetrauma) eller indirekte fra kanylepunkturen.

Hjerte Almindelig Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Bradykardi.
--	-------------

Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Hjertestop, arytmier.
Nervesystemet Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Paræstesi, svimmelhed Tegn og symptomer på CNS toksicitet (kramper, circumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperacusis, synsforstyrrelser, tremor, tinnitus, dysartri, CNS depression) Neuropati, perifær nerveskade, arachnoiditis
Øjne Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Diplopi
Luftveje, thorax og mediastinum Sjælden (<1/1.000)	Respiratorisk depression.
Mave-tarmkanalen Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Kvalme. Opkastning.
Vaskulære sygdomme Meget almindelig (≥1/10) Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Hypotension. Hypertension.
Immunsystemet Sjælden – meget sjælden (<1/1.000)	Allergiske reaktioner, anafylaktiske reaktioner/shock

Akut systemisk toksicitet

Systemiske toksiske bivirkninger involverer primært centralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system. Bivirkningerne skyldes høj blodkoncentration af lokalanæstetikaet, der kan forekomme som følge af (fejlagtig) intravaskulær injektion, overdosering eller ualmindelig hurtig absorption fra områder med høj vaskularitet, se også afsnit 4.4. CNS-bivirkninger er ens for alle lokalanæstetika af amidtypen, mens kardiovaskulære bivirkninger i større grad afhænger af det specifikke lægemiddel både kvantitativt og kvalitativt.

CNS-toksicitet optræder gradvist med symptomer og reaktioner af stigende sværhedsgrad. Sædvanligvis er de første symptomer circumorale paræstesier, følelsesløshed i tungen, uklarhed, hyperakusi, tinnitus.

Synsforstyrrelser og muskeltremor er alvorligere og går forud for generaliserede kramper. Disse symptomer må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og krampeanfald kan følge, med en varighed fra få sekunder til flere minutter. Hypoxi og hypercapni kommer hurtigt efter kramperne på grund af den øgede muskelaktiviteten, sammen med respirationspåvirkning og manglende luftvejsfunktion. Apnø kan forekomme i alvorlige tilfælde. Acidose, hyperkaliæmi, hypokalciæmi og hypoxi øger og forlænger de toksiske virkninger af lo-

kalanalgetika.

Restitutionen kommer med redistributionen af lokalanalgesimidlet og metaboliseringen. Den indtræder hurtigt, med mindre store mængder af lægemidlet er injiceret.

Kardiovaskulære symptomer ses i alvorlige tilfælde. De omfatter hypotension, bradykardi, arytmier og hjertestop, og opstår efter høje systemiske koncentrationer.

Disse symptomer optræder normalt senere end symptomer fra centralnervesystemet, med mindre patienten får generel anæstesi eller er kraftigt sederet med benzodiazepiner eller barbiturater.

Systemiske bivirkninger af adrenalin bør også tages i betragtning ved overdosering: Kardiovaskulære symptomer såsom varmfølelse, svedeture, hjertebanken, migrænelignende hovedpine, blodtryksstigning, angina pectoris, takykardi, takyarytmi og hjertestop.

Der kan være interferens i det kliniske billede som resultat af samtidig optræden af forskellige komplikationer og bivirkninger.

Behandling af akut toksicitet

Hvis der opstår tegn på akut systemisk toksicitet skal injektionen af lokalanalgetikum afbrydes øjeblikkeligt.

Hvis der optræder kramper, er behandlingens formål at opretholde ventilation og ilttilførsel og at understøtte kredsløbet. Oxygen skal tilføres og ventilationen understøttes, om nødvendigt (maske og ballon eller trancheal intubering). For at sikre tilstrækkelig ventilering og ilttilførsel skal der gives et antikonvulsivum i.v., hvis kramperne ikke stopper spontant i løbet af 15-20 sekunder.

Førstevalg er thiopentalnatrium 1-3 mg/kg iv. Alternativt kan anvendes diazepam 0,1 mg/kg legemsvægt i.v., men virkningen sætter ind langsommere. Længerevarende kramper kan skade ventilation og ilttilførsel. Injektion af et muskelrelaxerende stof vil i sådanne tilfælde lette ventilation, og ilttilførslen kan kontrolleres (f.eks. suxamethonium 1 mg/kg legemsvægt). Endotracheal intubering bør overvejes på et tidligt tidspunkt i sådanne tilfælde.

Hvis der er tydelige tegn på kardiovaskulær påvirkning (hypotension, bradykardi), skal der gives efedrin 5-10 mg i.v., og om nødvendigt skal det gentages efter 2-3 minutter.

Hvis der opstår kredsløbskollaps, skal der omgående startes genoplivning. Optimal ilttilførsel, ventilering og kredsløbsstabilisering samt behandling af acidose er af vital betydning.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

I tilfælde af utilsigtet intravaskulær injektion er der tegn på overdosering inden for 1-3 minutter. Hvis der er givet for høj en dosis, kan der gå 20-30 minutter, før der er tegn på overdosering, afhængig af injektionssted. Tegn på overdosering involverer overvejende centralnerven-

systemet og det kardiovaskulære system.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N01 BB 53 – Lokalanæstetika, mepivacain kombinationer

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Mepivacainhydrochlorid er et lokalanalgetikum af amidtypen. Det har kort anslagstid og middellang virkningsvarighed. Styrken svarer til styrken for lidocain. 2% opløsningen virker i op til 5 timer ved perifere nerveblokader. Når 1% opløsningen anvendes, er virkningen på de motoriske nervefibre mindre og virkningsvarigheden kortere.

Anslagstid og virkningsvarighed afhænger af dosis og administrationssted.

Tilstedeværelsen af adrenalin kan forlænge virkningstiden ved infiltration og perifære nerveblokader.

Mepivacain fremkalder, som andre lokalanalgetika, en reversibel blokade af impulsledningen langs nervefibrene ved at hindre indstrømningen af natrium-ioner gennem nervemembranen. Lokalanalgetika af amidtypen antages at virke på natrium-kanalerne i nervemembranen.

Lokalanalgetika kan have tilsvarende virkning på eksitabile membraner i hjernen og i myokardiet. Hvis store mængder lokalanalgetikum hurtigt når i systemisk cirkulation, vil der observeres symptomer på overdosering, overvejende fra centralnervesystemet og fra det kardiovaskulære system.

Symptomer fra centralnervesystemet vil gå forud for symptomer fra det kardiovaskulære system, da de optræder ved en lavere koncentration. En direkte virkning på hjertet af lokalanalgetika omfatter nedsat overledningshastighed, negativ inotropi og eventuelt hjertestop.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mepivacain har en pKa på 7,8 og en olie/vand fordelingskoefficient på 0,8.

Absorptions hastigheden afhænger af dosis, indgiftsvej og karforsyningen i injektionsområdet. Maksimale koncentrationer nås i løbet af 15-20 minutter. Fordelingsvolumen i steady state er 84 liter. I plasmaet er mepivacain 78% proteinbundet, overvejende til sure alfa-1-glycoproteiner.

Clearance af mepivacain sker næsten udelukkende i leveren, og afhænger af blodstrømmen gennem leveren og af leverenzymernes aktivitet. Den totale plasmaclearance af mepivacain er 0,8 l/minut, T/2 for elimination er 1,9 timer og leverens ekstraktionsratio er 0,5.

T/2 for elimination er hos nyfødte omtrent 3 gange længere end hos voksne.

Mepivacain passerer placenta, og der indtræder hurtigt ligevægt mellem ubundet mepivacain i plasma hos moder og foster. Graden af plasma-proteinbinding er mindre hos fostret end hos moderen, hvilket resulterer i lavere total plasmakoncentration hos fostret end hos moderen.

Mepivacain udskilles i modermælken, men i så små mængder, at det næppe påvirker barnet.

Kun 4% af mepivacain udskilles uomdannet. Lægemidlet metaboliseres gennem hydroxylering og konjugation, men der kan kun gøres rede for 30% af den injicerede mængde i form af metabolitter.

Hovedmetabolitterne fra mepivacain er 3-OH derivatet (16%), 4-OH derivatet (12%) and det N-demetylerede derivat PPX (2,5%). Plasmakoncentrationen af PPX som er en aktiv metabolit er mindre en 0,1 % i forhold til selve lægemiddelstoffet.

Pædiatrisk population

Den terminale halveringstid hos nyfødte er 3 gange længere end hos voksne, hvilket delvis er en distributionsvirkning. Clearance af mepivacain er estimeret til 5,1-19 og 2,9-8,9 ml/min/kg, og distributionsvoluminet til 0,6-1,5 og 1,2-2,8 l/kg hos henholdsvis voksne og nyfødte.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har ringe eller ingen indflydelse på tolerabiliteten af mepivacain, når det anvendes kortvarigt til anæstesi i forbindelse med en operation. Plasmakoncentrationer af mepivacain blev målt efter aksillær blokade med mepivacain uden adrenalin (600 mg til aksillær blokade og 50 mg til supplerings) hos 8 patienter med kronisk nyresvigt i slutstadiet:

Samlede plasmakoncentrationer udtrykt i mikrog/ml som medianer og deres intervaller var: 1,69 (1,23-7,78) efter 5 minutter, 5,61 (4,36-8,19) efter 30 minutter, 8,28 (3,83-11,21) efter 60 minutter, 7,93 (5,63-11,1) efter 90 minutter og 6,49 (5,56-8,35) efter 150 minutter. Der blev ikke observeret nogen symptomer på toksicitet. Til sammenligning havde patienter uden nyreinsufficiens, som fik 600 mg mepivacain til aksillær plexusblokade, gennemsnitlige plasmakoncentrationer på 3,33 mikrog/ml med den højeste enkeltværdi på 5,21 mikrog/ml.

En mulig forklaring på de forhøjede plasmaniveauer er at patienter med kronisk nyresvigt har øgede koncentrationer af orosomuroid (AAG) og dermed øget plasmaproteinbinding og øgede total koncentrationer, hvorimod den farmakologisk aktive ubundne koncentration af mepivacain muligvis ikke stiger til det interval, hvor der forekommer toksicitet.

Renal clearance af metabolitten PPX er signifikant korreleret med creatininclearance. Manglende korrelation mellem total eksponering, udtrykt som AUC, og creatininclearance indikerer, at den samlede clearance af PPX omfatter en ikke-renal elimination ud over renal udskillelse. Nogle patienter med nedsat nyrefunktion kan have en øget eksponering for PPX på grund af en lav ikke-renal clearance. På grund af den reducerede CNS-toxicitet af PPX i sammenligning med mepivacain anses de kliniske konsekvenser for ubetydelige ved kortvarig behandling.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De toksicitetstegn og symptomer som blev set i dyrestudier efter høje doser mepivacain skyldes påvirkningerne på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Der sås ikke bivirkninger som kunne relateres til stoffet i reproduktionsstudier. Mepivacains mutagenicitets potentiale er ikke undersøgt. Der er ikke udført cancer studier med mepivacain på grund af dette lægemiddels virkningsfelt og varigheden ved terapeutisk anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hydrogenchlorid (for pH-justering 3,3-5,0); natriumchlorid; natriumhydroxid (for pH-justering 3,3-5,0); natriummetabisulfit; methylparahydroxybenzoat (E218); vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Carbocain-Adrenalin injektionsvæske er en steril, isoton vandig opløsning med pH 3,3-5,0. Opløsningen indeholder natriummetabisulfit som antioxidant.

Ved pH > 6,5 er opløseligheden af mepivacain begrænset, hvilket må tages i betragtning i tilfælde af opblanding med alkaliske væsker (f.eks. carbonater), da udfældning af mepivacain kan forekomme. Tilsætning af alkaliske opløsninger kan fremkalde en hurtig nedbrydning af adrenalin.

På grund af adrenalins ustabilitet må opløsninger, der indeholder adrenalin, ikke steriliseres ved varmebehandling.

Undgå længerevarende kontakt mellem opløsninger, der indeholder adrenalin (lav pH), og metaloverflader (kanyler), da opløste metalioner, især kobberioner, kan fremkalde kraftig lokal irritation med ødemdannelse på injektionsstedet og fremskynde nedbrydningen af adrenalin.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Anvendes senest 3 dage efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage (for at beskytte mod lys).

Opbevares ved 2°C - 15°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas.

6.6 Regler for destruktions og anden håndtering

Holdbarhed efter anbrud:

Der er risiko for mikrobiel kontaminering ved anvendelse af flerdosisbeholdere (hætteglas). Når der anvendes flerdosisbeholder (hætteglas) bør følgende forholdsregler iagttages:

- anvend sterilt injektionsudstyr til éngangsbrug.
- anvend steril kanyler og sprøjte til hvert nyt medicinudtag fra hætteglasset.
- udeluk at kontamineret materiale eller væske kan føres ind i hætteglasset.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

Aspen Nordic
Filial af Aspen Pharma Ireland
Borupvang 3
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/ml + 5 mikrog/ml: 10019
10 mg/ml + 5 mikrog/ml: 10020
20 mg/ml + 5 mikrog/ml: 10021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. december 1956

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

31. januar 2018