
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEPISOLVER 10 mg/ml soluzione iniettabile

MEPISOLVER 20 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MEPISOLVER 10 mg/ml soluzione iniettabile

- *Principio attivo*

Mepivacaina HCl 10 mg

MEPISOLVER 20 mg/ml soluzione iniettabile

- *Principio attivo*

Mepivacaina HCl 20 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MEPISOLVER è indicato in tutti gli interventi che riguardano:

- chirurgia generale (piccola chirurgia)
- ostetricia e ginecologia
- urologia
- oculistica (blocco retrobulbare, ecc.)
- dermatologia (asportazione verruche, cisti, dermoidi, ecc.)
- otorinolaringoiatria (tonsillectomia, rinoplastica, interventi sull'orecchio medio, ecc.)
- ortopedia (riduzione fratture e lussazioni, ecc.)
- medicina generale (causalgie, nevralgie, ecc.)
- medicina sportiva (strappi muscolari, meniscopatie, ecc.).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose massima nell'adulto sano (non pretrattato con sedativi), in singola somministrazione o in più somministrazioni ripetute in un tempo inferiore a 90 minuti, è di 7 mg/kg senza mai superare i 550 mg. La dose totale nelle 24 ore non deve mai superare i 1000 mg; in pediatria non superare i 5-6 mg/kg.

Dosi consigliate:

Chirurgia

- Blocco peridurale e caudale: fino a 400 mg raggiungibili con 15-30 ml di una soluzione 10 mg/ml o con 10-20 ml di una soluzione 20 mg/ml.

-
- Blocco paravertebrale: fino a 400 mg con soluzione 10 mg/ml per il blocco del ganglio stellato e per i blocchi vegetativi, 10 mg/ml - 20 mg/ml per il blocco paravertebrale dei nervi somatici.
 - Blocco nervoso periferico cervicale, brachiale, intercostale, paracervicale, pudendo e terminazioni nervose: fino a 400 mg raggiungibili con 5-20 ml di soluzione 10 mg/ml o 20 mg/ml in relazione all'area ed all'entità del blocco.
 - Infiltrazione: fino a 400 mg in relazione all'area dell'intervento, ottenibili con volumi variabili fino a 40 ml di una soluzione 5 mg/ml - 10 mg/ml.

Ostetricia

- Blocco paracervicale: fino a 200 mg entro un periodo di 90 minuti ottenibili con 10 ml di una soluzione 10 mg/ml per ciascun lato.

Popolazione pediatrica

Neonati

Per il ridotto metabolismo epatico, mepivacaina non deve essere usata nei neonati. (vedere paragrafo 4.3)

Attenzione: le fiale non contenendo eccipienti parasettici vanno utilizzate per una sola somministrazione. Eventuali rimanenze andranno scartate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità già nota verso i componenti o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico; in particolare verso gli anestetici locali dello stesso gruppo (tipo amidico). Il prodotto è controindicato nei casi di gravidanza accertata o presunta.

Pazienti con porfiria.

Pazienti con epilessia

Pazienti con disturbi della coagulazione

Pazienti che presentano turbe gravi della conduzione atrio-ventricolare non controllata da pacemaker.

Controindicato nei neonati (vedere paragrafo 4.2)

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

MEPISOLVER deve essere usato con assoluta cautela in soggetti in corso di trattamento con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici. Prima dell'uso il medico deve accertarsi dello stato delle condizioni circolatorie dei soggetti da trattare. Occorre evitare qualsiasi sovradosaggio di anestetico senza che sia trascorso un intervallo minimo di 24 ore. E' necessario comunque usare le dosi e le concentrazioni più basse che possano consentire di ottenere l'effetto ricercato. La soluzione anestetica deve essere iniettata con cautela in piccole dosi dopo 10 secondi circa da una preventiva aspirazione. Specialmente quando si devono infiltrare zone molto vascolarizzate è consigliabile lasciar trascorrere circa due minuti prima di procedere al blocco locoregionale vero e proprio. Il paziente deve essere mantenuto sotto accurato controllo sospendendo immediatamente la somministrazione al primo segno di allarme (es. modificazione del sensorio).

Le tecniche di anestesia locale o regionale, ad eccezione di quelle che rivestono carattere di estrema semplicità, devono essere sempre effettuate in aree adeguatamente attrezzate e da personale qualificato. **È necessario avere la disponibilità immediata dell'equipaggiamento, dei farmaci e del personale idonei al trattamento di emergenza,**

poiché in casi rari sono stati riferiti, a seguito dell'uso di anestetici locali, reazioni gravi, talora ad esito infausto, anche in assenza di ipersensibilità individuale all'anamnesi.

Il medico deve avere effettuato un training completo e adeguato sul tipo di tecnica da utilizzare e deve essere esperto nella diagnosi e trattamento di effetti indesiderati, tossicità sistemica o altre complicanze (vedere paragrafo 4.9).

Alcune tecniche di anestesia locale possono essere associate a reazioni avverse severe, indipendentemente dall'anestetico locale utilizzato, quali:

- Blocco nervoso centrale: può provocare depressione cardiovascolare specialmente in presenza di ipovolemia. L'anestesia epidurale deve essere utilizzata con cautela in pazienti con ridotta funzionalità cardiovascolare;
- Iniezioni retrobulbari: possono, in casi molto rari, raggiungere lo spazio subaracnoideo cerebrale provocando cecità temporanea, collasso cardiovascolare, apnea, convulsioni, ecc. Tali reazioni devono essere diagnosticate e trattate immediatamente;
- Iniezioni retro e peribulbari di anestetici locali: comportano un basso rischio di disfunzione muscolare persistente a livello oculare. Cause primarie includono traumi e/o effetti tossici locali a carico di muscoli e/o nervi. La gravità di tali reazioni a carico dei tessuti è correlata alla entità del trauma, alla concentrazione di anestetico locale e alla durata di esposizione tissutale all'anestetico locale. Come per tutti gli anestetici locali, è quindi necessario usare le dosi e le concentrazioni più basse che possano consentire di ottenere l'effetto ricercato. I vasocostrittori possono aggravare reazioni a carico dei tessuti e devono essere utilizzati solamente se indicati
- Iniezioni intraarteriose accidentali nella regione cranica e cervicale possono provocare gravi sintomi anche a basse dosi.
- Mepisolver non è consigliato nel travaglio e nel parto poiché il passaggio placentare di mepivacaina è relativamente elevato mentre il metabolismo neonatale è lento. Ciò aumenta la potenziale tossicità a carico del feto e del neonato (vedere paragrafo 4.3).

Per ridurre il rischio di pericolosi effetti collaterali, va rivolta particolare attenzione a:

- La mepivacaina è metabolizzata dal fegato ed escreta a livello renale, per questo motivo deve essere utilizzata con particolare cautela nei pazienti con patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale;
- pazienti con blocco cardiaco parziale o completo in quanto gli anestetici locali possono deprimere la conduzione cardiaca;
- pazienti anziani o in condizioni generali precarie;
- i pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) devono essere sottoposti a stretta sorveglianza e va considerata l'opportunità del monitoraggio ECG in quanto gli effetti a livello cardiaco possono essere additivi;

N.B. I pazienti in condizioni generali precarie a causa dell'età o di altri fattori compromissori quali blocco parziale o completo della conduzione cardiaca, patologie epatiche in stadio avanzato o gravi alterazioni della funzionalità renale richiedono speciale attenzione nonostante l'anestesia regionale rappresenti frequentemente la tecnica anestetica di elezione in tali pazienti

L'anestesia epidurale può provocare ipotensione e bradicardia. Il rischio può essere ridotto con il preimpimento del circolo con soluzioni di cristalloidi o colloidali. L'ipotensione deve essere trattata immediatamente con somministrazione, eventualmente ripetuta, di un simpaticomimetico quale efedrina 5-10 mg per via endovenosa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Mepisolver deve essere usato con cautela nei pazienti in trattamento con altri anestetici locali o sostanze strutturalmente correlate agli anestetici locali di tipo amidico, ad esempio certi antiaritmici come mexiletina, in quanto gli effetti tossici sistemici sono additivi. Si consiglia cautela nei pazienti trattati con antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone) nonostante l'assenza di studi specifici di interazione con tale classe di farmaci (vedere paragrafo 4.4). Occorre però usare cautela nei soggetti in trattamento con farmaci IMAO o antidepressivi triciclici (Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

4.6 Gravidanza ed allattamento

Il prodotto è controindicato nei casi di gravidanza accertata o presunta.

Allattamento

Come altri anestetici locali, mepivacaina può venire escreta nel latte materno, per precauzione non utilizzare durante l'allattamento

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli anestetici locali, oltre all'effetto anestetico diretto, possono avere un effetto molto lieve sulla funzione mentale e sulla coordinazione, anche in assenza di evidente tossicità del sistema nervoso centrale e possono temporaneamente influire in modo negativo sulla locomozione e sul grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Si possono avere reazioni tossiche e/o reazioni allergiche. Fra le prime vengono riferiti fenomeni di stimolazione nervosa centrale con eccitazione, tremori, disorientamento, vertigini, midriasi, aumento del metabolismo e della temperatura corporea e, per dosi molto elevate, trisma e convulsioni. Se è interessato il midollo allungato si ha compartecipazione dei centri cardiovascolare, respiratorio ed emetico con sudorazione, aritmia, ipertensione, tachipnea, broncodilatazione, nausea e vomito. Effetti di tipo periferico possono interessare l'apparato cardiovascolare con bradicardia e vasodilatazione. Le reazioni allergiche si verificano per lo più in soggetti ipersensibili, ma vengono riferiti molti casi con assenza di ipersensibilità individuale all'anamnesi. Le manifestazioni a carattere locale comprendono eruzioni cutanee di tipo vario, orticaria, prurito; quelle a carattere generale broncospasmo, edema laringeo fino al collasso cardiorespiratorio da shock anafilattico.

Le reazioni avverse da farmaco sono difficilmente distinguibili dagli effetti fisiologici conseguenti al blocco di conduzione nervosa (quali diminuzione della pressione arteriosa, bradicardia) e da eventi provocati dalla iniezione direttamente (ad es. trauma della fibra nervosa) o indirettamente (ad es. ascesso epidurale).

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Comuni ($\geq 1/100 < 1/10$)	Patologie vascolari: ipertensione	ipotensione*,
-----------------------------------	--------------------------------------	---------------

<p>Non comuni ($\geq 1/1.000 < 1/100$)</p>	<p>Patologie gastrointestinali: nausea*, vomito* Patologie del sistema nervoso: parestesie, vertigini Patologie cardiache: bradicardia</p> <p>Patologie del sistema nervoso: segni e sintomi di tossicità SNC (convulsioni, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, iperacusia, disturbi visivi, perdita di coscienza, tremore, tinnito, disartria, depressione SNC)</p>
<p>Rari ($\geq 1/10\ 000, < 1/1.000$)</p>	<p>Patologie cardiache: arresto cardiaco, aritmie cardiache Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche, reazioni/shock anafilattico Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: depressione respiratoria Patologie del sistema nervoso: neuropatia, lesione nervosa periferica, aracnoidite Patologie dell'occhio: diplopia</p>

* Effetti collaterali più frequenti dopo blocco epidurale.

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni sistemiche tossiche coinvolgono primariamente il sistema nervoso centrale (SNC) ed il sistema cardiovascolare (SCV). Queste reazioni sono causate da un'alta concentrazione ematica di anestetico locale che può essere provocata da un'iniezione intravascolare accidentale, da sovradosaggio o da un assorbimento eccezionalmente rapido da un'area molto vascolarizzata (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni del SNC sono simili per tutti gli anestetici locali di tipo amidico, mentre le reazioni cardiache sono maggiormente dipendenti dal farmaco, sia in termini quantitativi, sia in termini qualitativi.

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale si manifesta spesso gradualmente, con sintomi e segni di gravità crescente. I primi sintomi sono usualmente la sensazione di testa vuota, parestesia nella regione circumorale, insensibilità della lingua, tinnito e disturbi visivi. Disartria, contrazioni e tremori muscolari sono manifestazioni più gravi e precedono l'instaurarsi di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere confusi con comportamenti eretistici. Possono seguire incoscienza e crisi convulsive da grande male che possono durare da alcuni secondi a parecchi minuti. Dopo le convulsioni, a causa dell'aumentata attività muscolare, di una interferenza con la normale respirazione e della mancata pervietà delle vie aeree, si manifestano rapidamente ipossia e ipercapnia. Nei casi gravi si può manifestare apnea. L'acidosi, l'ipercaliemia, l'ipocalcemia e l'ipossia aumentano ed estendono gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il ritorno del paziente alle condizioni cliniche iniziali è conseguente alla redistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale e al conseguente metabolismo ed escrezione. Il recupero può essere rapido se non sono state somministrate grandi quantità di farmaco.

Nei casi gravi si possono manifestare effetti a carico del **sistema cardiovascolare** che sono generalmente preceduti da segni di tossicità del sistema nervoso centrale. Nei pazienti sottoposti ad anestesia generale o profondamente sedati i sintomi prodromici del sistema nervoso centrale possono essere assenti. Come risultato di elevate concentrazioni sistemiche

di anestetici locali, si possono generare ipotensione, bradicardia, aritmie e anche arresto cardiaco. L'arresto cardiaco, in rari casi è avvenuto senza la comparsa di effetti prodromici del sistema nervoso centrale.

Trattamento della tossicità acuta sistemica

La somministrazione dell'anestetico locale deve essere sospesa immediatamente se compaiono segni di tossicità sistemica acuta ed i sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere rapidamente trattati con appropriati supporti della ventilazione/respirazione e con la somministrazione di anticolvulsivanti.

Se dovesse manifestarsi un arresto circolatorio, deve essere effettuata immediatamente la rianimazione cardiopolmonare. E' di vitale importanza garantire una ossigenazione ottimale, la ventilazione, supportare la circolazione e trattare l'acidosi.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) deve essere preso in considerazione un trattamento con fluidi endovenosi, vasocostrittori, cronotropi e/o agenti inotropi. Le dosi somministrate ai bambini devono tenere conto dell'età e del peso.

Deve essere somministrato ossigeno e, se necessario, deve essere effettuata la ventilazione assistita (maschera e pallone di Ambu o intubazione tracheale). Se le convulsioni non cessano spontaneamente dopo 15-20 secondi, deve essere somministrato un anticonvulsivante per via endovenosa per facilitare l'adeguata ventilazione e l'ossigenazione, ad esempio, tiopentale sodico 1-3 mg/kg per via endovenosa. In alternativa si può somministrare diazepam 0,1 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa anche se la sua azione è lenta. Convulsioni prolungate possono compromettere la ventilazione e l'ossigenazione del paziente. In tale evenienza, la somministrazione di un miorilassante (quale succinilcolina 1 mg/kg di peso corporeo) facilita la ventilazione e il controllo dell'ossigenazione. In tali situazioni va presa subito in considerazione l'intubazione endotracheale. In caso di evidente depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia) può essere somministrato un simpaticomimetico, ad esempio, efedrina 5-10 mg. La somministrazione può essere ripetuta, se necessario, dopo 2-3 minuti.

L'uso di analettici bulbari deve essere evitato per non aggravare la situazione aumentando il consumo di ossigeno. Eventuali convulsioni possono essere controllate con l'uso di diazepam in dose di 10-20 mg per via endovenosa; sono sconsigliabili invece i barbiturici che possono accentuare la depressione bulbare. Il circolo può essere sostenuto con la somministrazione di corticoidi in dosi appropriate per via endovenosa; possono aggiungersi soluzioni diluite di alfa-beta-stimolanti ad azione vasocostrittrice (mefentermina, metaraminolo ed altri) o di solfato di atropina. Come antiacidotico può essere impiegato il bicarbonato di sodio in concentrazione mirata, per via endovenosa.

4.9 Sovradosaggio

Per il trattamento di eventuale iperdosaggio, occorre interrompere la somministrazione al primo segno di allarme, porre il paziente in posizione orizzontale ed assicurarne la pervietà delle vie aeree somministrandogli ossigeno in caso di dispnea grave o effettuando la ventilazione artificiale (pallone di Ambu). L'uso di analettici bulbari deve essere evitato per non aggravare la situazione aumentando il consumo di ossigeno. Eventuali convulsioni possono essere controllate con l'uso di Diazepam in dose di 10-20 mg per via endovenosa; sono sconsigliabili invece i barbiturici che possono accentuare la depressione bulbare. Il circolo può essere sostenuto con la somministrazione di corticoidi in dosi appropriate per via endovenosa; possono aggiungersi soluzioni diluite di alfa-beta stimolanti ad azione vasocostrittrice (mefentermina, metaraminolo ed altri) o di solfato di atropina. Come

antiacidifico può essere impiegato il bicarbonato di sodio in concentrazione mirata per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8 **Trattamento della tossicità acuta sistemica**).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, codice ATC: N01BB03.

La Mepivacaina, principio attivo di MEPISOLVER, è un anestetico locale di tipo amidico a media durata d'azione. Queste caratteristiche farmacologiche sono state dimostrate in vari animali da esperimento con diverse metodiche. L'effetto analgesico è stato dimostrato mediante somministrazione intramuscolare nel topo e mediante applicazione sulla superficie della cornea del coniglio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il picco ematico della Mepivacaina dipende dal tipo di blocco e dalla concentrazione della soluzione. Impiegata in vari tipi di blocco, raggiunge il picco ematico mediamente entro 30 minuti dalla somministrazione. Il farmaco si distribuisce nei fluidi e tessuti dell'organismo e la sua emivita è di circa due ore. Metabolizzata a livello epatico, viene escreta in prevalenza per via renale, sia come tale che sotto forma di metabolita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ della Mepivacaina per e.v. è di 40 mg/kg nel topo. Per somministrazione s.c. la DL₅₀ nel topo, nel coniglio e nella cavia è rispettivamente di 260, 110 e 94 mg/kg. La somministrazione s.c. di 10 mg/kg per un mese nel topo è stata ben tollerata e non ha provocato alcuna reazione locale. Nessuna modificazione patologica del peso corporeo, delle urine, della pressione arteriosa e dei parenchimi è stata osservata in scimmie trattate con 10 mg/kg i.m. ed in ratti trattati con 3 mg/kg s.c. per un periodo di 21 giorni. In sede di applicazione (superficiale, intradermica e sottocutanea) MEPISOLVER a dosi terapeutiche non provoca fenomeni irritativi locali. Nessun danno a livello materno e fetale è stato osservato negli animali da esperimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Mepisolver in fiale e flaconi: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione. Non utilizzare eventuali residui.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MEPISOLVER 10 mg/ml e 20 mg/ml

- fiala in vetro bianco tipo I da 5 ml/10 ml in confezione sterile.
- 10 fiale in vetro bianco tipo I da 5ml/10 ml
- flacone in vetro bianco tipo I da 10 ml/20 ml chiuso con tappo in elastomero e capsula in alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nelle fiale e nei flaconi non contiene conservanti, ed è per una sola somministrazione. Eventuali rimanenze andranno scartate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Piramal Critical Care Italia S.p.A

Via XXIV Maggio, 62/A - I-37057 San Giovanni Lupatoto (VR)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 033811011	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE , 1 FIALA DA 5 ML
AIC 033811151	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 10 FIALE DA 5ML
AIC 033811023	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1 FIALA DA 10 ML
AIC 033811163	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 10 FIALE DA 10ML
AIC 033811035	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1FLACONE DA 10 ML
AIC 033811047	MEPISOLVER 10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1 FLACONE DA 20 ML

AIC 033811086 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1 FIALA
 DA 5 ML

AIC 033811175 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 10 FIALE
 DA 5ML

AIC 033811098 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1 FIALA
 DA 10 ML

AIC 033811187 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 10 FIALE
 DA 10ML

AIC 033811100 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1
 FLACONE DA 10 ML

AIC 033811112 MEPISOLVER 20 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE, 1
 FLACONE DA 20 ML

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2000/ Settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco