

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imeros 3% w/v oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 30 mg mepivacaïnehydrochloride.

Elke patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 51 mg mepivacaïnehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, geurloze oplossing.

pH: 4.5-6.8; Osmolariteit: 270-320 mOsmol/kg (ong.)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imeros 3% w/v oplossing voor injectie is een lokaal anestheticum dat geïndiceerd is voor de lokale en locoregionale anesthesie bij tandheelkunde bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 4 jaar (een lichaamsgewicht van ongeveer 20 kg).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van tandartsen, stomatologen of andere artsen die voldoende opgeleid en bekend zijn met de diagnose en behandeling van systemische toxiciteit. Het wordt aanbevolen dat geschikte reanimatieapparatuur en medicatie alsook terdege opgeleid personeel beschikbaar zijn voordat regionale anesthesie wordt geïnduceerd met lokale anesthetica, zodat behandeling onmiddellijk mogelijk is bij respiratoire en cardiovasculaire noodsituaties. Na elke injectie met een lokaal anestheticum moet de bewustzijnsstoestand van de patiënt worden gemonitord.

Dosering

Aangezien de afwezigheid van pijn verband houdt met de persoonlijke gevoeligheid van de patiënt, moet de laagste dosis anestheticum worden gebruikt die resulteert in effectieve anesthesie. Voor uitgebreidere procedures zijn mogelijk een of meer patronen nodig, zonder de aanbevolen maximumdosis te overschrijden.

Voor volwassenen is de aanbevolen maximumdosis 4,4 mg/kg lichaamsgewicht met een absolute, aanbevolen maximumdosis van 300 mg voor personen met een lichaamsgewicht van meer dan 70 kg, overeenstemmend met 10 ml oplossing.

Belangrijk: voor de maximale hoeveelheid moet rekening worden gehouden met het lichaamsgewicht van de patiënt. Belangrijk: voor de maximale hoeveelheid moet rekening worden gehouden met het lichaamsgewicht van de patiënt. Bovendien zijn er belangrijke variaties onder patiënten met betrekking tot het intreden en de duur van de werking.

De volgende tabel geeft de maximaal toegelaten doses weer bij volwassenen voor de anesthesietechnieken die het meest worden toegepast en het hiermee overeenstemmende aantal patronen:

Gewicht (kg)	Dosis mepivacaïnehydrochloride (mg)	Volume (ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,7 ml)
50	220	7,3	4,0
60	264	8,8	5,0
≥70	300	10,0	5,5

* Afgerond tot op de dichtstbijzijnde halve patroon

Pediatrie patiënten

Imeros is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar (een lichaamsgewicht van ongeveer 20 kg) (zie rubriek 4.3).

Aanbevolen therapeutische dosis:

De hoeveelheid die moet worden geïnjecteerd, moet worden bepaald op basis van de leeftijd en het gewicht van het kind alsook de omvang van de ingreep. De gemiddelde dosering is 0,75 mg/kg = 0,025 ml mepivacaïne-oplossing per kg lichaamsgewicht:

~ ¼ patroon (15 mg mepivacaïnehydrochloride) voor een kind dat 20 kg weegt.

Aanbevolen maximumdosering:

De aanbevolen maximumdosis bij pediatrie patiënten is 3 mg mepivacaïne/kg (0,1 ml mepivacaïne/kg).

De volgende tabel geeft de maximale toegestane dosis weer bij kinderen en het hiermee overeenstemmende aantal patronen:

Gewicht (kg)	Dosis mepivacaïnehydrochloride (mg)	Volume (ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,7 ml)
20	60	2	1,2
35	105	3,5	2,0
45	135	4,5	2,5

* Afgerond tot op de dichtstbijzijnde halve patroon

Speciale populaties

Bij gebrek aan klinische gegevens moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen zodat de laagste dosis wordt toegediend die leidt tot efficiënte anesthesie bij:

- ouderen,
- patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Mepivacaïne wordt door de lever gemetaboliseerd en kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels bij patiënten met een leverfunctiestoornis, met name na herhaald gebruik. In geval een injectie moet worden herhaald, moet de patiënt worden gemonitord, zodat tekenen van een relatieve overdosering kunnen worden vastgesteld.

Gelijktijdig gebruik van sedativa voor het verminderen van angst bij de patiënt:

Als sederende medicatie wordt toegediend, is het mogelijk dat de veilige maximumdosis van mepivacaïne lager is, omdat de combinatie een aanvullend effect heeft op depressie van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Infiltratie en perineuraal gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als het troebel en verkleurd is.

Het product moet vóór gebruik worden gecontroleerd op de aanwezigheid van luchtbelletjes. De luchtbelletjes moeten vóór injectie uit de patroon worden verwijderd.

De snelheid van injectie mag niet meer zijn dan 1 ml oplossing per minuut.

Lokale anesthetica moeten met voorzichtigheid worden geïnjecteerd wanneer er sprake is van een ontsteking en/of infectie op de injectieplaats. De injectie moet zeer langzaam worden toegediend (1 ml/min).

Risico als gevolg van een accidentele intravasculaire injectie

Accidentele intravasculaire injectie (bijv. onbedoelde intraveneuze injectie in de systemische bloedsomloop, onbedoelde intraveneuze of intra-arteriële injectie in het hoofd- en halsgebied) kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals convulsies, gevolgd door depressie van het centrale zenuwstelsel of cardiorespiratoire depressie en coma, uiteindelijk overgaand in ademhalingsstilstand, ten gevolge van het plotselinge hoge gehalte van mepivacaïne in de systemische bloedsomloop.

Om ervoor te zorgen dat de naald geen bloedvat aanprijkt tijdens een injectie, moet dan ook aspiratie worden uitgevoerd voordat het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd. De afwezigheid van bloed in de spuit garandeert echter niet dat intravasculaire injectie is vermeden.

Risico als gevolg van intraneurale injectie

Accidentele intraneurale injectie kan ertoe leiden dat het geneesmiddel op retrograde wijze langs de zenuw beweegt.

Om intraneurale injectie te voorkomen en zenuwletsels in verband met zenuwblokkades te vermijden, moet de naald altijd een beetje worden teruggetrokken als de patiënt tijdens de injectie het gevoel heeft van een elektrische schok of als de injectie uitermate pijnlijk is. Als er letsels aan de naaldzenuw optreden, kan het neurotoxische effect worden verergerd door de potentiële chemische neurotoxiciteit van mepivacaïne, aangezien het de perineurale bloedtoevoer kan aantasten en lokale wash-out van mepivacaïne kan voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (of voor lokale anesthetica van het amidetype) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Kinderen jonger dan 4 jaar (een lichaamsgewicht van ongeveer 20 kg);
- Ernstige stoornissen van atrioventriculaire geleiding die niet door een pacemaker wordt gecompenseerd;
- Patiënt met epilepsie die onvoldoende onder controle is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Als er een risico bestaat op een allergische reactie, dient een ander geneesmiddel te worden gekozen voor anesthesie (zie rubriek 4.3).

Mepivacaïne moet op veilige en doeltreffende wijze worden gebruikt onder geschikte condities:

De effecten van een lokaal anestheticum kunnen zwakker zijn als Imeros in een ontstoken of geïnfecteerd gebied wordt geïnjecteerd.

Er is een risico van bijtrauma (lippen, wangen, slijmvlies en tong), vooral bij kinderen; de patiënt moet op de hoogte worden gebracht dat kauwgom en eten moeten worden vermeden tot het normale gevoel is hersteld.

Mepivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen:

- perifere vaatziekte;
- aritmieën, in het bijzonder van ventriculaire oorsprong;
- atrioventriculaire geleidingsstoornissen;
- hartfalen;
- hypotensie.

Mepivacaïne moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een verminderde

hartfunctie aangezien het mogelijk is dat zij veranderingen als gevolg van verlenging van atrioventriculaire geleiding minder goed kunnen compenseren of dat deze bij hen kunnen verergeren.

Patiënten met epilepsie:

Alle lokale anesthetica moeten zeer voorzichtig worden gebruikt vanwege hun convulsieve werking. Voor patiënten met epilepsie die onvoldoende onder controle is, zie rubriek 4.3.

Patiënten met een leverziekte:

De laagste dosis die efficiënte anesthesie oplevert, moet worden gebruikt.

Patiënten met een nierziekte:

De laagste dosis die efficiënte anesthesie oplevert, moet worden gebruikt.

Patiënten met porfyrie

Imeros mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met acute porfyrie wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Bij alle patiënten met porfyrie is voorzichtigheid geboden, omdat dit geneesmiddel porfyrie kan uitlokken.

Patiënten met acidose

Voorzichtigheid is geboden in geval van acidose, zoals verergerde nierinsufficiëntie of diabetes mellitus type 1 die onvoldoende onder controle is.

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten moeten doseringen worden verlaagd (omdat klinische gegevens ontbreken).

Mepivacaïne moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die bloedplaatjesremmers/anticoagulantia gebruiken of die een stollingsstoornis hebben, omdat er een groter risico op bloeding is. Het grotere risico op bloeding gaat eerder gepaard met de procedure dan met het geneesmiddel.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lokale anesthetica mogen uitsluitend worden gebruikt door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die terdege opgeleid zijn in het diagnosticeren en de behandeling van dosisgerelateerde toxiciteit en andere acute noodsituaties die zich kunnen voordoen als gevolg van de toegepaste blokkade. Er dient rekening mee te worden gehouden dat zuurstof, andere geneesmiddelen voor reanimatie, cardiopulmonale reanimatieapparatuur en personeel vereist voor de gepaste behandeling van toxische reacties en hieraan gerelateerde noodsituaties ter beschikking zijn (zie rubriek 4.2). Uitstel van gepaste behandeling van dosisgerelateerde toxiciteit, kunstmatige beademing om welke reden dan ook en/of gewijzigde gevoeligheid kan/kunnen leiden tot het ontstaan van acidose, tot hartstilstand en, mogelijk, tot overlijden.

Hypoxemie en metabole acidose kunnen een versterkend effect hebben op de cardiovasculaire toxiciteit. Het vroeg onder controle brengen van epileptische aanvallen en een agressieve behandeling van de luchtwegen voor de behandeling van hypoxemie en acidose kunnen een hartstilstand voorkomen.

Het gelijktijdige gebruik van de andere geneesmiddelen kan zorgvuldige monitoring vereisen (zie rubriek 4.5).

Imeros bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 1.032 mg per ml. Dit is minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bijkomende interacties met andere lokale anesthetica

Toxiciteit van lokale anesthetica is een additieve toxiciteit. De totale dosis van toegediend mepivacaïne

mag niet groter zijn dan de aanbevolen maximumdosis.

H2-antihistaminica (cimetidine)

Verhoogde serumgehalten van anesthetica van het amidetype zijn gemeld na gelijktijdige toediening van cimetidine. Cimetidine vermindert de klaring van mepivacaïne.

Sedativa (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken)

Als sedativa worden gebruikt voor het verminderen van de angst van de patiënt, moeten verlaagde doses van anesthetica worden gebruikt, omdat lokale anesthetica, zoals sedativa, het centrale zenuwstelsel onderdrukken en in combinatie een additief effect kunnen hebben.

Antiaritmica

Patiënten die worden behandeld met antiaritmica, kunnen na gebruik van mepivacaïne toenemende bijwerkingen ondervinden door de gelijkensis in structuur ervan (zoals een geneesmiddel van klasse I, d.w.z. lidocaïne).

CYP1A2-remmers

Mepivacaïne wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het CYP1A2-enzym. Remmers van dit cytochroom (bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine, fluvoxamine) kunnen het metabolisme ervan verminderen, het risico op bijwerkingen verhogen en bijdragen tot langduriger of toxische bloedspiegels. Verhoogde serumspiegels van anesthetica van het amidetype zijn ook gemeld na gelijktijdige toediening van cimetidine, wat waarschijnlijk het gevolg is van het remmende effect van cimetidine op CYP1A2. Voorzichtigheid is geboden wanneer het betreffende product met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, omdat duizeligheid langer kan duren (zie rubriek 4.7).

Propranolol

De klaring van mepivacaïne kan verminderd zijn wanneer het wordt gebruikt met propranolol en het kan leiden tot hogere serumconcentraties van het anestheticum. Voorzichtigheid is geboden wanneer mepivacaïne gelijktijdig met propranolol wordt toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen en in de literatuur zijn geen gevallen gemeld van zwangere vrouwen bij wie mepivacaïne 30 mg/ml is geïnjecteerd. Dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het dan ook de voorkeur het gebruik van mepivacaïne te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het noodzakelijk is.

Borstvoeding

In het klinisch onderzoek met Imeros werden geen moeders opgenomen die borstvoeding gaven. Aangezien gegevens voor mepivacaïne ontbreken, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Daarom wordt moeders die borstvoeding geven aangeraden geen borstvoeding te geven binnen 10 uur na anesthesie met Imeros.

Vruchtbaarheid

Voor dieren zijn geen relevante gegevens die toxische effecten meldden van mepivacaïne op de vruchtbaarheid. Tot op heden zijn er geen gegevens beschikbaar voor de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Imeros kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid (waaronder vertigo, verstoord gezichtsvermogen en vermoeidheid) kan optreden na toediening van mepivacaïne (zie rubriek 4.8). Patiënten mogen bijgevolg de tandartspraktijk pas na de tandheelkundige ingreep verlaten als hun vaardigheden zijn hersteld (doorgaans binnen 30 minuten).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen na toediening van Imeros zijn vergelijkbaar met die zijn waargenomen met andere lokale anesthetica van het amidetype. Deze bijwerkingen zijn, over het algemeen, dosisgebonden en kunnen het gevolg zijn van hoge plasmagehaltes die door overdosering, snelle absorptie of onbedoelde intravasculaire injectie worden veroorzaakt. Zij kunnen ook het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde verdraagbaarheid bij de patiënt. Ernstige bijwerkingen zijn over het algemeen systemische bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen en uit de literatuur.

De indeling van frequentie is overeenkomstig de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Frequentie 'niet bekend': 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)'.

Systeem/orgaanklasse MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid Anafylactische/anafylactoïde reacties Angio-oedeem (gezichts-/tong-/lip-/keel-/larynx ¹ /erorbitaal oedeem) Bronchospasme/astma ² Urticaria
Psychische stoornissen	Niet bekend	Euforische stemming Angst/zenuwachtigheid ³
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Zelden	Neuropathie ⁴ : Neuralgie (neuropathische pijn) Paresthesie (d.w.z. branderig, prikkend, jeukend, tintelend, lokaal gevoel van warmte of kou, zonder duidelijke fysieke oorzaak) van orale en periorale structuren Hypo-esthesie/doof gevoel (oraal en perioraal) Dysesthesie (oraal en perioraal), waaronder dysgeusie (bijvoorbeeld metaalsmaak, smaakstoornissen), ageusie Duizeligheid (licht gevoel in het hoofd) Tremor ³ Diepe CZS-depressie: Bewustzijnsverlies Coma Convulsie (waaronder tonisch-clonische convulsie) Presyncope, syncope; Verwarde toestand, desoriëntatie Sprakstoornis ³ (bijvoorbeeld dysartrie, logorroe) Rusteloosheid/agitatie ³ Evenwichtsstoornis (disequilibrium) Somnolentie
	Niet bekend	Nystagmus
Oogaandoeningen	Zelden	Gezichtsvermogen afgenomen Gezichtsvermogen wazig Accommodatieafwijking
	Niet bekend	Syndroom van Horner Ooglidptose Enoftalmie Diplopie (paralyse van oculomotorische spieren) Amaurose (blindheid) Mydriase Miose

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Vertigo
	Niet bekend	Onaangenaam gevoel in oor Tinnitus Hyperacusis
Hartaandoeningen	Zelden	Hartstilstand Bradyaritmie Bradycardie Tachyaritmie (waaronder ventriculaire extrasystoles en ventrikelfibrilleren) ⁵ Angina pectoris ⁶ Geleidingsstoornissen (atrioventriculair blok) Tachycardie Hartkloppingen
	Niet bekend	Myocarddepressie
Bloedvataandoeningen	Zelden	Hypotensie (met mogelijke circulatoire collaps)
	Zeer zelden	Hypertensie
	Niet bekend	Vasodilatatie Lokale/regionale hyperemie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Onderdrukte ademhaling Bradypneu Apneu (ademstilstand) Geeuwen Dyspneu ² Tachypneu
	Niet bekend	Hypoxie ⁷ (waaronder cerebraal) Hypercapnie ⁷ Dysfonie (heesheid ¹)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zelden	Nausea Braken Tandvlees-/mondslimvliesexfoliatie (vervellen)/tandvleesulcus/mondslimvliesulceratie Zwelling van tong ⁸ , lippen, tandvlees
	Niet bekend	Stomatitis, glossitis, gingivitis Speekselhypersecretie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	(Rash) eruptie
		Erytheem Pruritus Zwelling aangezicht Hyperhidrose (zweeten of transpireren)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	Spiertrekkingen Koude rillingen (rillingen)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Lokale zwelling Zwelling van injectieplaats
	Niet bekend	Pijn in de borst Vermoeidheid, asthenie (zwakheid) Het heet hebben Pijn op injectieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Zenuwletsel

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ laryngofaryngeaal oedeem kan typisch voorkomen met heesheid en/of dysfagie;

² bronchospasme (bronchoconstrictie) kan typisch voorkomen met dyspneu;

³ diverse bijwerkingen, zoals agitatie, angst/zenuwachtigheid, tremor, spraakstoornis, kunnen waarschuwingssignalen zijn

voorafgaand aan CZS-depressie. Wanneer deze tekenen worden waargenomen, moet de patiënt worden

verzocht te hyperventileren en moet de patiënt worden gemonitord (zie rubriek 4.9.);

⁴ neurale pathologieën die kunnen voorkomen met de diverse symptomen van abnormale gewaarwordingen (d.w.z. paresthesie, hypo-esthesie, dysesthesie, hyperesthesie enz.) van de lippen, tong en mondweefsels. Deze gegevens zijn afkomstig van postmarketingmeldingen, vooral na zenuwblokkades in de mandibula, waarbij diverse takken van de nervus trigeminus zijn betrokken;

⁵ vooral bij patiënten met een onderliggende hartaandoening of patiënten die bepaalde geneesmiddelen krijgen;

⁶ bij daarvoor gevoelige patiënten of patiënten met risicofactoren voor ischemische hartaandoening;

⁷ hypoxie en hypercapnie zijn secundair aan onderdrukte ademhaling en/of epileptische aanvallen en aanhoudende spierspanningen;

⁸ door accidenteel bijten of kauwen op de lippen of tong terwijl de anesthesie nog werkt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Soorten overdosering

Overdosering van lokale anesthetica kan absoluut zijn, als gevolg van de injectie van overmatige doses, of kan relatief zijn, als gevolg van de injectie van een normaal niet-toxische dosis onder bepaalde omstandigheden. Deze omvatten onbedoelde intravasculaire injectie of abnormaal snelle absorptie in de systemische bloedsomloop, of vertraagd metabolisme en eliminatie van het product.

Symptomen

In geval van relatieve overdosering, vertonen patiënten doorgaans symptomen binnen 1-3 minuten. In geval van absolute overdosering daarentegen, verschijnen tekenen van toxiciteit, al naargelang de injectieplaats, ongeveer 20-30 minuten na de injectie.

Toxische effecten zijn dosisafhankelijk en omvatten in toenemende mate ernstiger neurologische manifestaties, waarna vasculaire, respiratoire en tot slot cardiovasculaire tekenen optreden, zoals hypotensie, bradycardie, aritmie en hartstilstand.

Toxiciteit van het CZS vindt geleidelijk aan plaats, waarbij symptomen en reacties in ernst progressief toenemen. De aanvankelijke symptomen bestaan uit agitatie, een gevoel van intoxicatie, een verdoofd gevoel in de lippen en tong, paresthesie rondom de mond, duizeligheid, stoornissen van het gezichtsvermogen en het gehoor, en oorsuizen.

Wanneer deze effecten zich voordoen tijdens de injectie van het product, vormen ze een waarschuwingssignaal en moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet.

Cardiovasculaire symptomen uit zich in plasmaspiegels die hoger zijn dan de plasmaspiegels die toxiciteit van het CZS induceren en worden doorgaans dan ook voorafgegaan door tekenen van toxiciteit van het CZS, tenzij de patiënt onder algemene narcose is gebracht of zwaar verdoofd is (bijvoorbeeld met een benzodiazepine of barbituraat). Vóór bewustzijnsverlies en het begin van gegeneraliseerde epileptische aanvallen kunnen zich voorafgaande symptomen manifesteren, zoals gewrichts- en spierstijfheid of spiertrekkingen.

Epileptische aanvallen kunnen van een paar seconden tot meerdere minuten duren en kunnen snel tot hypoxie en hypercapnie leiden, als gevolg van toegenomen spieractiviteit en ontoereikende ventilatie. In ernstige gevallen kan zich ademhalingsstilstand voordoen.

Ongewenste toxische effecten kunnen zich voordoen bij plasmaconcentraties hoger dan 5 mg/l, terwijl epileptische aanvallen zich kunnen voordoen bij 10 mg/l of hoger. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering.

Acidose verergert de toxische effecten van lokale anesthetica.

Als een snelle intravasculaire injectie wordt toegediend, kan een hoge concentratie van mepivacaïne in het bloed in de kransslagaderen leiden tot myocardfalen, waarna mogelijk een hartstilstand volgt, voordat het CZS wordt aangetast. De gegevens over dit effect blijven controversieel (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Behandeling

Indien tekenen van acute systemische toxiciteit optreden, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden stopgezet. Symptomen van het CZS (convulsies, CZS-depressie) moeten onmiddellijk worden behandeld met gepaste ondersteuning van de luchtwegen/ademhaling en de toediening van anticonvulsiva.

Optimale ondersteuning met toediening van zuurstof en beademing, ondersteuning van de bloedsomloop alsook behandeling van acidose zijn van cruciaal belang.

Als zich cardiovasculaire depressie voordoet (hypotensie, bradycardie), moet een gepaste behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen worden overwogen. Kinderen moeten doses krijgen die overeenstemmen met hun leeftijd en gewicht.

Als zich een hartstilstand voordoet, is mogelijk langdurige reanimatie nodig voor een succesvol resultaat.

Dialyse is niet doeltreffend als behandeling van overdosering van mepivacaïne. De uitscheiding kan worden versneld door verzuring van de urine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel/Anesthetica/Lokale anesthetica/Amides/Mepivacaïne, ATC code: N01 BB 03

Werkingsmechanisme

Mepivacaïne is een lokaal anestheticum van het amidetype.

Mepivacaïne remt op onomkeerbare wijze de geleiding van zenuwimpulsen door de stroom van natrium (Na^+) tijdens propagatie van de actiepotentiaal van de zenuw te verminderen of te blokkeren. Aangezien de werking van het anestheticum zich progressief ontwikkelt in de zenuw, stijgt geleidelijk aan de drempel voor elektrische exciteerbaarheid, neemt de snelheid van de stijging van de actiepotentiaal af en vertraagt de geleiding van de impuls. Mepivacaïne heeft een snel intredende werking, een hoog anesthetisch vermogen en lage toxiciteit.

Mepivacaïne bezit enigszins vasoconstrictieve eigenschappen die leiden tot een langere werkingsduur dan met de meeste andere lokale anesthetica wanneer het wordt toegediend zonder vasoconstrictor. Uit onderzoeken is gebleken dat mepivacaïne vasoconstrictieve eigenschappen bezit. Deze eigenschap zou gunstig kunnen zijn wanneer het gebruik van een vasoconstrictor gecontra-indiceerd is. Diverse factoren, zoals pH van het weefsel, pKa, oplosbaarheid in lipiden, concentratie van het lokale anestheticum, diffusie van het lokale anestheticum in de zenuw enz., kunnen invloed hebben op het intreden en de duur van de werking van het lokale anestheticum.

Intreden van de werking

Wanneer een tandheelkundige perifere zenuwblokkade wordt uitgevoerd, treedt het effect van mepivacaïne snel op (doorgaans binnen 3 tot 5 minuten).

Duur van analgesie

Anesthesie van de pulpa duurt doorgaans ongeveer 25 minuten na infiltratie in de maxilla en ongeveer 40 minuten na inferieure alveolaire blokkade, terwijl anesthesie van weke delen gehandhaafd bleef gedurende maximaal ongeveer 90 minuten na infiltratie in de maxilla en ongeveer 165 minuten na inferieure alveolaire zenuwblokkade.

Biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid op de plaats van de werking bedraagt 100%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekplasmaspiegels van mepivacaïne 30 mg/ml oplossing na periorale injecties tijdens gebruikelijke tandheelkundige procedures zijn in diverse klinische onderzoeken bepaald. De maximale plasmaspiegel van mepivacaïne wordt bereikt na ongeveer 30-60 minuten. Er zijn meldingen van maximale mepivacaïneconcentraties van 0,4 tot 1,2 µg/ml ongeveer 30 minuten na intraorale injectie met één patroon en van 0,95 tot 1,70 µg/ml met twee patronen. De verhouding van de gemiddelde plasmaspiegels na één patroon en na twee patronen was ongeveer 50%, wat duidt op een dosisproportionaliteit bij deze dosisniveaus. Deze plasmaconcentraties liggen ver onder de drempel van toxiciteit van het CZS en CVS, respectievelijk 10 tot 25 keer lager.

Distributie

Distributie van mepivacaïne omvat alle lichaamsweefsels. Hogere concentraties worden aangetroffen in sterk doorbloede weefsels, zoals lever, longen, hart en hersenen. Mepivacaïne bindt zich aan plasma-eiwitten voor maximaal ongeveer 75% en kan de placentabarière via eenvoudige diffusie passeren.

Biotransformatie

Zoals alle lokale anesthetica van het amidetype, wordt mepivacaïne in grote mate gemetaboliseerd in de lever door microsomale enzymen (cytochroom P450 1A2 (CYP1A2)). Bijgevolg kunnen remmers van P450-iso-enzymen het metabolisme ervan verlagen en het risico op bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.5). Meer dan 50% van een dosis wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden in de gal, maar deze ondergaan waarschijnlijk enterohepatische circulatie aangezien slechts kleine hoeveelheden in de feces worden aangetroffen.

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 2 uur voor volwassenen. De klaring van amides is afhankelijk van de bloeddorstrooming in de lever. De plasmahalfwaardetijd is langer als de patiënt lever- en nierinsufficiëntie heeft. De werkingsduur van het lokale anestheticum houdt geen verband met de halfwaardetijd, aangezien de werking ervan stopt wanneer het geneesmiddel van de receptor wordt verwijderd. Metabolieten worden in de urine uitgescheiden, waarvan minder dan 10% in de vorm van ongewijzigd mepivacaïne.

De eliminatie kan worden versneld door verzuring van de urine (zie rubriek 4.9).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene onderzoeken op het gebied van toxiciteit (toxiciteit bij een eenmalige dosis, toxiciteit bij herhaalde dosering) zijn uitgevoerd met mepivacaïne en duiden op een goede veiligheidsmarge. Onderzoek *in vitro* en *in vivo* dat is uitgevoerd met mepivacaïnehydrochloride duidde niet op enig genotoxisch effect van dit product.

Relevant onderzoek op het gebied van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op teratogene effecten met mepivacaïne.

Er is geen specifiek onderzoek op het gebied van carcinogeniciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) (E524)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere

geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Schone, voorgesteriliseerde, geplooide, gesiliconiseerde glazen ééndosis-patronen van type I, verzegeld met een grijze, steriele plunjerstop van broombutylrubber en een dop van aluminium met een membraan van broombutylrubber. Elke kartonnen doos bevat 50 patronen van 1.8 ml gevuld met 1.7 ml oplossing, verpakt in PVC-aluminium blisters van 10 patronen, samen met een bijsluiter voor de patiënt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De patronen zijn bestemd voor eenmalig gebruik. Toediening van het geneesmiddel bij de patiënt moet onmiddellijk na opening van de patroon plaatsvinden.

Zoals voor elke patroon moet het diafragma vóór gebruik worden gedesinfecteerd. Het moet voorzichtig worden afgeveegd met ofwel 70% ethylalcohol of met 90% pure isopropylalcohol voor farmaceutisch gebruik.

De patronen mogen in geen geval in om het even welke oplossing worden gedompeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ioulia & Irini Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A (Distinctive Title: Intermed S.A)
27 Kalyftaki str.
GR-145 64 Kifisia
Griekenland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126291

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST