

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie
Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie
1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg articaïnehydrochloride en 5 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

Elke patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 68 mg articaïnehydrochloride en 8,5 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml oplossing voor injectie
1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg articaïnehydrochloride en 10 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

Elke patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat 68 mg articaïnehydrochloride en 17 microgram adrenaline (als adrenalinetartraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,935 mg natriummetabisulfiet per patroon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze oplossing.
pH: 2,9-4,5; osmolaliteit: 270-330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lokale en loco-regionale anesthesie bij tandheelkundige ingrepen.
Topicainol/Topicainol Forte is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 4 jaar (of vanaf 20 kg lichaamsgewicht).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor professioneel gebruik door artsen of tandartsen.

Dosering

Voor alle populaties moet de laagste dosis worden gebruikt die tot effectieve anesthesie leidt. De benodigde dosering moet per individu worden bepaald.

Voor een routine-ingreep is de normale dosis voor volwassen patiënten de inhoud van 1 patroon, maar het is mogelijk dat minder dan de inhoud van 1 patroon voldoende is

voor effectieve anesthesie. Ter beoordeling van de tandarts zijn er voor uitgebreidere ingrepen mogelijk meer patronen nodig, zonder de aanbevolen maximumdosis te overschrijden.

Voor de meeste tandheelkundige routine-ingrepen heeft het de voorkeur om Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml te gebruiken.

Voor complexere ingrepen, zoals die waarbij goede hemostase nodig is, heeft het de voorkeur om Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml te gebruiken.

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

De maximale veilige dosis van lokale anesthetica kan bij gesedeerde patiënten worden verlaagd vanwege een additief effect op de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

• **Volwassenen en adolescenten (12 tot 18 jaar)**

Bij volwassenen en adolescenten is de maximale dosis articaïne 7 mg/kg met een absolute maximale dosis articaïne van 500 mg. De maximale dosis articaïne van 500 mg komt overeen met een gezonde volwassene van meer dan 70 kg lichaamsgewicht.

De tabel hieronder illustreert de aanbevolen maximumdosis:

Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Maximumdosis articaïne-hydrochloride (mg)	Dosis adrenaline (mg)	Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)
40	280	0,035	7,0 (4,1 patronen)
50	350	0,044	8,8 (5,2 patronen)
60	420	0,053	10,5 (6,2 patronen)
70 of meer	490	0,061	12,3 (7,0 patronen)

Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml oplossing voor injectie

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Maximumdosis articaïne-hydrochloride (mg)	Dosis adrenaline (mg)	Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)
40	280	0,070	7,0 (4,1 patronen)
50	350	0,088	8,8 (5,2 patronen)
60	420	0,105	10,5 (6,2 patronen)

70 of meer	490	0,123	12,3 (7,0 patronen)
------------	-----	-------	------------------------

Pediatrische patiënten

- **Kinderen (ouder dan 4 jaar tot 11 jaar)**

De veiligheid van Topicainol/Topicainol Forte bij kinderen van 4 jaar en jonger is niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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 effectieve dosis articaïne is 2 mg/kg en 4 mg/kg voor respectievelijk eenvoudige en complexe ingrepen. De laagste dosis die tot een effectieve tandheelkundige anesthesie leidt, moet worden gebruikt. Bij kinderen van 4 jaar (of vanaf 20 kg lichaamsgewicht) en ouder is de maximumdosis articaïne 7 mg/kg alleen met een absolute maximumdosis van 385 mg articaïne voor een gezond kind met een lichaamsgewicht van 55 kg.

De tabel hieronder illustreert de aanbevolen maximumdosis:

Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Maximumdosis articaïne-hydrochloride (mg)	Dosis adrenaline (mg)	Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)
20	140	0,018	3,5 (2,1 patronen)
30	210	0,026	5,3 (3,1 patronen)
40	280	0,035	7,0 (4,1 patronen)
55	385	0,048	9,6 (5,6 patronen)

Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml oplossing voor injectie

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Maximumdosis articaïne-hydrochloride (mg)	Dosis adrenaline (mg)	Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)
20	140	0,035	3,5 (2,1 patronen)
30	210	0,053	5,3 (3,1 patronen)
40	280	0,070	7,0 (4,1 patronen)
55	385	0,096	9,6 (5,6 patronen)

- **Speciale patiëntengroepen**

Ouderen en patiënten met nieraandoeningen

Bij gebrek aan klinische gegevens moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen zodat de laagste dosis wordt toegediend die leidt tot effectieve anesthesie bij oudere patiënten en bij patiënten met nieraandoeningen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij deze patiënten kan een verhoogde plasmaconcentratie van het geneesmiddel optreden, met name na herhaald gebruik. Als er een injectie moet worden herhaald, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord, om eventuele tekenen van een relatieve overdosering vast te stellen (zie rubriek 4.9).

Patiënten met een afgenomen leverfunctie

Bij patiënten met een afgenomen leverfunctie moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen, zodat de laagste dosis wordt toegediend die leidt tot effectieve anesthesie bij patiënten met een afgenomen leverfunctie, met name na herhaald gebruik, hoewel 90% van articaïne eerst wordt geïnactiveerd door onspecifieke plasma-esterasen in het weefsel en het bloed.

Patiënten met plasmacholinesterasedeficiëntie

Er kunnen verhoogde plasmaconcentraties van het geneesmiddel optreden bij patiënten met cholinesterasedeficiëntie of patiënten die behandeld worden met acetylcholinesteraseremmers, omdat het geneesmiddel voor 90% wordt geïnactiveerd door plasma-esterasen, zie rubriek 4.4 en 5.2. Daarom moet de laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, worden gebruikt.

Wijze van toediening

Infiltratie en perineuraal gebruik in de mondholte.

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

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van artsen of tandartsen die voldoende opgeleid en bekend zijn met de diagnose en behandeling van systemische toxiciteit. Er moet voor worden gezorgd dat er geschikte reanimatieapparatuur en medicatie beschikbaar is 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 bewustzijnstoestand van de patiënt worden gemonitord.

Bij gebruik van Topicainol/Topicainol Forte voor infiltratie of regionale blok-anesthesie, moet de injectie altijd langzaam en met voorafgaande aspiratie worden gegeven.

Voor instructies over het gebruik van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Patiënten met epilepsie die niet onder controle wordt gehouden met behandeling.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het gebruik van dit geneesmiddel is het belangrijk:

- te informeren naar de huidige behandelingen en voorgeschiedenis van de patiënt;
- mondeling contact te houden met de patiënt;
- reanimatieapparatuur bij de hand te hebben (zie rubriek 4.9).

Bijzondere waarschuwingen

Dit geneesmiddel moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen en uitstel van tandheelkundige ingrepen moet worden overwogen als de aandoening ernstig en/of instabiel is.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

De laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt in het geval van:

- hartritme- en geleidingsstoornissen (bijv. 2e of 3e graads atrioventriculair blok, duidelijke bradycardie)
- acuut gedecompenseerd hartfalen (acuut congestief hartfalen)
- hypotensie
- patiënten met paroxysmale tachycardie of absolute aritmieën met snelle hartslag
- patiënten met instabiele angina pectoris of een voorgeschiedenis van recent (minder dan 6 maanden) myocardinfarct
- patiënten met een recente (3 maanden) coronairebypassoperatie
- patiënten die niet-cardioselectieve bèta-blokkers gebruiken (bijv. propranolol) (risico op hypertensieve crisis of ernstige bradycardie), (zie rubriek 4.5)
- patiënten met hypertensie die niet onder controle is
- gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva, aangezien deze werkzame stoffen de cardiovasculaire effecten van adrenaline kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen:

Patiënten met een epileptische aandoening

Alle lokale anesthetica moeten zeer voorzichtig worden gebruikt vanwege hun convulsieve werking.

Patiënten met plasmacholinesterasedeficiëntie

Plasmacholinesterasedeficiëntie kan worden vermoed wanneer klinische tekenen van een overdosering optreden bij een gebruikelijke dosering van anesthesie en wanneer een vasculaire injectie is uitgesloten. In dit geval is voorzichtigheid geboden bij de volgende injectie en moet een lagere dosis worden toegediend.

Patiënten met een nierziekte

De laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Patiënten met een ernstige leverziekte

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van een leverziekte, hoewel 90% van articaine eerst wordt geïnactiveerd door onspecifieke plasma-esterasen in het weefsel en het bloed.

Patiënten met myasthenia gravis behandeld met acetylcholinesteraseremmers

De laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Patiënten met porfyrie

Topicainol/Topicainol Forte mag bij patiënten met acute porfyrie uitsluitend worden gebruikt als er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Bij alle patiënten met porfyrie moeten geschikte voorzorgsmaatregelen worden genomen, omdat dit geneesmiddel porfyrie kan uitlokken.

Patiënten met gelijktijdige behandeling met gehalogeneerde inhalatie-anesthetica

De laagste dosis van het geneesmiddel die tot een effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met trombocytenuitremmers/anticoagulantia

Topicainol/Topicainol Forte moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die trombocytenuitremmers/anticoagulantia gebruiken of die lijden aan een coagulatiestoornis, vanwege het hogere risico op bloedingen. Het hogere risico op bloeding wordt meer geassocieerd met de ingreep dan met het geneesmiddel.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten kunnen verhoogde plasmaconcentraties van het geneesmiddel optreden, met name na herhaald gebruik. Als er een injectie moet worden herhaald, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord, om eventuele tekenen van een relatieve overdosering vast te stellen (zie rubriek 4.9).

Daarom moet de laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, worden gebruikt.

Een voorkeur voor het gebruik van Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml, oplossing voor injectie boven Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml, oplossing voor injectie moet worden overwogen vanwege het lagere adrenalinegehalte van 5 microgram/ml bij:

- Patiënten met cardiovasculaire ziekten (bijv. hartfalen, coronaire hartziekte, voorgeschiedenis van myocardinfarct, hartaritmie, hypertensie)
- Patiënten met cerebrale circulatiestoornissen, voorgeschiedenis van beroertes
Aanbevolen wordt om tandheelkundige behandeling met articaïne/adrenaline na een beroerte zes maanden uit te stellen, vanwege het hogere risico op recidiverende beroertes.
- Patiënten met diabetes die niet onder controle is:
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het hyperglykemische effect van adrenaline.
- Patiënten met thyreotoxicose:
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van adrenaline.
- Patiënten met feochromocytoom:
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van adrenaline.
- Patiënten met gevoeligheid voor acuut geslotenkamerhoekglaucoom:
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van adrenaline.

De laagste dosis die tot een effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Dit geneesmiddel moet veilig en effectief worden gebruikt onder de juiste omstandigheden:

Adrenaline vermindert de doorbloeding van het tandvlees, en veroorzaakt daardoor mogelijk plaatselijke weefselnecrose.

Zeer zeldzame gevallen van aanhoudende of onomkeerbare zenuwbeschadiging en smaakverlies zijn gemeld na mandibulaire blokanalgesie.

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

De dosis moet ook worden verlaagd in geval van hypoxie, hyperkaliëmie en metabole acidose.

Er is een risico op 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.

Voorzorgen bij gebruik

Risico als gevolg van een accidentele intravasculaire injectie:

Accidentele intravasculaire injectie kan een plotselinge hoge concentratie van adrenaline en articaïne in de systemische circulatie veroorzaken. Dit kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals convulsies, gevolgd door depressie van het centrale zenuwstelsel en cardiorespiratoire depressie en coma, overgaand in ademhalingsstilstand en circulatiestilstand.

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 zenuwletsels ten gevolge van de naald optreden, kan het neurotoxische effect verergeren door de potentiële chemische neurotoxiciteit van articaïne en de aanwezigheid van adrenaline, omdat het de perineurale bloedtoevoer kan verstoren en lokale wash-out van articaïne kan verhinderen.

Topicainol/Topicainol Forte bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 1,39 mg natrium per patroon. Dit is minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Topicainol/Topicainol Forte bevat natriummetabisulfiet

Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties en bronchospasme (verkramping van de spieren rond de luchtpijp) veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met articaïne

Interacties die voorzorgen bij gebruik vereisen:

Andere lokale anesthetica

De toxiciteit van lokale anesthetica is additief.

De totale dosis van alle lokale anesthetica die worden toegediend mag niet hoger zijn dan de aanbevolen maximumdosis van de gebruikte geneesmiddelen.

Sedativa (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, bijv. benzodiazepine, opiaten):

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 (zie rubriek 4.2).

Interacties met adrenaline

Interacties die voorzorgen bij gebruik vereisen:

Gehalogeneerde vluchtige anesthetica (bijv. halothaan):

Verlaagde doses van dit geneesmiddel moeten worden gebruikt vanwege sensibilisatie van het hart voor de aritmogene effecten van catecholamines: risico op ernstige ventriculaire aritmie.

Overleg met de anesthesist voorafgaand aan toediening van een lokaal anestheticum tijdens algehele anesthesie wordt aanbevolen.

Postganglionaire adrenerge blokkers (bijv. guanadrel, guanethidine en rauwolfia-alkaloïden):

Er moeten verlaagde doses van dit geneesmiddel worden gebruikt onder strikt medisch toezicht, met voorzichtige aspiratie, vanwege de mogelijk toegenomen reactie op adrenerge vasoconstrictoren: risico op hypertensie en andere cardiovasculaire effecten.

Niet-selectieve bèta-adrenerge blokkers (bijv. propranolol, nadolol):

Er moeten verlaagde doses van dit geneesmiddel worden gebruikt vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk en een verhoogd risico op bradycardie.

(TCA's) tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline en protriptyline):

De dosis en toedieningssnelheid van dit geneesmiddel moeten worden verlaagd vanwege een verhoogd risico op ernstige hypertensie.

COMT-remmers (catechol-O-methyltransferaseremmers) (bijv. entacapon, tolcapon):

Aritmieën, versnelde hartslag en variaties in bloeddruk kunnen voorkomen.

Aan patiënten die COMT-remmers gebruiken moet bij tandheelkundige anesthesie een verlaagde hoeveelheid adrenaline worden gegeven.

MAO-remmers (zowel A-selectieve (bijv. moclobemide) als niet-selectieve (bijv. fenelzine, tranylecypromine, linezolid):

Als gelijktijdig gebruik van deze middelen niet kan worden vermeden, moeten de dosis en de toedieningssnelheid van dit geneesmiddel worden verlaagd, en moet het geneesmiddel onder strikt medisch toezicht worden gebruikt vanwege een mogelijke versterking van de effecten van adrenaline, met risico op een hypertensieve crisis tot gevolg.

Geneesmiddelen die aritmieën veroorzaken (bijv. antiaritmica zoals digitalis, kinidine):

De dosis van de toediening van dit geneesmiddel moet worden verlaagd vanwege het verhoogde risico op aritmie wanneer patiënten gelijktijdig adrenaline en digitalisglycosiden krijgen toegediend. Zorgvuldige aspiratie voorafgaand aan de toediening wordt aanbevolen.

Oxytocische geneesmiddelen van het ergot-type (bijv. methysergide, ergotamine, ergonovine):

Gebruik dit geneesmiddel onder strikt medisch toezicht vanwege de additieve of synergistische stijgingen in de bloeddruk en/of ischemische reactie.

Sympathicomimetische vasopressoren (bijv. hoofdzakelijk cocaïne maar ook amfetaminen, fenylefrine, pseudo-efedrine, oxymetazoline):

Er bestaat een risico op adrenerge toxiciteit.

Als er binnen 24 uur een sympathicomimetische vasopressor is gebruikt, moet de geplande tandheelkundige behandeling worden uitgesteld.

Fenothiazines (en andere antipsychotica):

Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten die fenothiazines gebruiken, vanwege het risico op hypotensie als gevolg van mogelijke remming van het effect van adrenaline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek met articaïne 40 mg/ml + adrenaline 10 microgram/ml, evenals met alleen articaïne, duiden niet op schadelijke effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit dieronderzoek is gebleken dat adrenaline in doses hoger dan de aanbevolen maximumdosis toxisch is voor de reproductie (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring met het gebruik van articaïne bij zwangere vrouwen, behalve tijdens de bevalling. Adrenaline en articaïne passeren de placentabarrière, maar articaïne doet dat in mindere mate dan andere lokale anesthetica. De serumconcentraties van articaïne die werden gemeten bij pasgeboren zuigelingen waren ongeveer 30% van die bij de moeders. In geval van accidentele intravasculaire toediening bij de moeder, kan adrenaline de uteriene perfusie verminderen.

Tijdens de zwangerschap mag Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml alleen worden gebruikt na zorgvuldige analyse van de verhouding tussen voor- en nadelen.

Vanwege het lagere adrenalinegehalte heeft het gebruik van Topicainol 40 mg/ml + 5 microgram/ml, oplossing voor injectie de voorkeur boven Topicainol Forte 40 mg/ml + 10 microgram/ml, oplossing voor injectie.

Borstvoeding

Als gevolg van de snelle daling van de serumconcentraties en de snelle eliminatie, worden geen klinisch relevante hoeveelheden articaïne in moedermelk aangetroffen. Adrenaline wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft ook een korte halfwaardetijd. Gewoonlijk is het niet nodig om het geven van borstvoeding voor kortdurend gebruik op te schorten, te beginnen vanaf 5 uur na de anesthesie.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek met articaïne 40 mg/ml + adrenaline 10 microgram/ml zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3). Bij therapeutische doses zijn er naar verwachting geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

De combinatie articaïnehydrochloride met adrenalinetartraat oplossing voor injectie kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid (waaronder vertigo, visusstoornis en vermoeidheid) kan optreden na toediening van Topicainol/Topicainol Forte (zie rubriek 4.8). Daarom mogen patiënten de tandartspraktijk pas na de tandheelkundige ingreep verlaten als hun vaardigheden zijn hersteld (gewoonlijk binnen 30 minuten).

4.8. Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na toediening van articaïne/adrenaline zijn vergelijkbaar met die zijn waargenomen met andere lokale anesthetica/vasoconstrictoren van het amidetype. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen dosisgerelateerd. Ze kunnen ook het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde verdraagbaarheid bij de patiënt. Zenuwstelselaandoeningen, lokale reactie op de injectieplaats, overgevoeligheid, hartstoornissen en bloedvataandoeningen zijn de bijwerkingen die het vaakst voorkomen.

Ernstige bijwerkingen zijn over het algemeen systemisch.

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen, klinische onderzoeken en literatuur.

De frequenties zijn ingedeeld volgens deze conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Gingivitis
Immuunsysteem-aandoeningen	Zelden	Allergische ¹ , anafylactische/anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen	Zelden	Zenuwachtigheid/angst ⁴
	Niet bekend	Euforische stemming
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Neuropathie: Neuralgie (neuropathische pijn) Hypo-esthesie/doof gevoel (oraal en perioraal) ⁴ Hyperesthesie Dysesthesie (oraal en perioraal), waaronder Dysgeusie (bijv. metaalsmaak, smaakstoornis) Ageusie

		Allodynie Thermohyperesthesie Hoofdpijn
	Soms	Branderig gevoel
	Zelden	Aangezichts-zenuw afwijking ² (verlamming, paralyse en parese) Syndroom van Horner (ooglidptose, enoftalmie, miose) Somnolentie (suf voelen) Nystagmus
	Zeer zelden	Paresthesie ³ (persisterende hypoesthesie en smaakverlies) na mandibulaire of inferieure alveolaire zenuwblokkades
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie (paralyse van oculomotorische spieren) ⁴ Gezichtsvermogen afgenomen (tijdelijke blindheid) ⁴ Ptose Miose Enoftalmie
Evenwichtsorgaan - en ooraandoeningen	Zelden	Hyperacusis Tinnitus ⁴
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie Tachycardie
	Zelden	Hartkloppingen
	Niet bekend	Geleidingsstoornissen (atrioventriculair blok)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie (met mogelijke circulatoire collaps)
	Soms	Hypertensie
	Zelden	Opvlieger
	Niet bekend	Lokale/regionale hyperemie Vasodilatatie Vasoconstrictie
Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme/astma Dyspneu ²
	Niet bekend	Dysfonie (heesheid) ¹
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Zwelling van tong, lippen, tandvlees
	Soms	Stomatitis, glossitis Nausea, braken, diarree
	Zelden	Exfoliatie (korstvorming)/ulceratie van het tandvlees/mondslimvlies
	Niet bekend	Dysfagie Zwelling van de wangen Glossodynie
Huid- en onderhuid-	Soms	Rash (eruptie) Pruritus

aandoeningen	Zelden	Angio-oedeem (gezicht/tong/lip/keel/strottenhoofd/periorbitaal oedeem) Urticaria
	Niet bekend	Erytheem Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Nekpijn
	Zelden	Spiertrekkingen ⁴
	Niet bekend	Verergering van de neuromusculaire verschijnselen bij syndroom van Kearns-Sayre Trismus
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Soms	Injectieplaatspijn
	Zelden	Exfoliatie/necrose van injectieplaats Vermoeidheid, asthenie (zwakheid)/koude rillingen
	Niet bekend	Lokale zwelling Het heet hebben Het koud hebben

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹Allergische reacties mogen niet ten onrechte worden aangezien voor syncopale episodes (hartkloppingen door adrenaline).

²Een vertraging van 2 weken in het ontstaan van facialisparalyse is beschreven na toediening van articaïne in combinatie met adrenaline, en de aandoening was 6 maanden later nog onveranderd.

³Deze neurale pathologieën kunnen voorkomen met diverse symptomen van abnormale gewaarwordingen. Paresthesie kan worden gedefinieerd als spontane, abnormale, gewoonlijk niet-pijnlijke gewaarwordingen (bijv. branderig, prikkend of tintelend gevoel, of jeuk) lang na de verwachte duur van de anesthesie. De meeste gevallen van paresthesie die werden gemeld na tandheelkundige behandeling zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen enkele dagen, weken of maanden.

Persisterende paresthesie, meestal na zenuwblokkades in de mandibula, wordt gekenmerkt door traag of onvolledig herstel of uitblijven van herstel.

⁴Diverse 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.).

d) Pediatriche patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten van 4 tot 18 jaar was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Accidenteel letsel aan de weke delen werd echter vaker waargenomen, met name bij kinderen van 3 tot 7 jaar, als gevolg van de verlengde anesthesie van de weke delen.

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

De term 'overdosering van lokale anesthetica' wordt in de breedste zin vaak gebruikt om een beschrijving te geven van:

- absolute overdosering,
- relatieve overdosering zoals:
 - onbedoelde injectie in een bloedvat, of
 - abnormaal snelle absorptie in de systemische circulatie, of
 - vertraagd metabolisme en eliminatie van een geneesmiddel.

In geval van relatieve overdosering, vertonen patiënten gewoonlijk symptomen binnen de eerste minuten. In geval van absolute overdosering daarentegen, verschijnen tekenen van toxiciteit, al naargelang van de injectieplaats, later na de injectie.

Symptomen

Als gevolg van een overdosering (absoluut of relatief), kunnen, omdat opgewondenheid voorbijgaand of afwezig kan zijn, de eerste verschijnselen sufheid zijn die overgaat in bewusteloosheid en ademstilstand.

Ten gevolge van articaïne:

De symptomen zijn dosisafhankelijk en worden steeds ernstiger op het gebied van neurologische verschijnselen (presyncope, syncope, hoofdpijn, rusteloosheid, agitatie, verwarde toestand, desoriëntatie, duizeligheid (licht gevoel in het hoofd), tremor, stupor, diepe depressie van het CZS, bewustzijnsverlies, coma, convulsie (inclusief tonisch-clonische aanval), spraakstoornis (bijv. dysartrie, logorroe), vertigo, evenwichtsstoornis (disequilibrium), oogverschijnselen (mydriase, gezichtsvermogen wazig, accommodatieafwijking), gevolgd door vasculaire (bleekheid (lokaal, regionaal, algemeen)), respiratoire (apneu (ademstilstand), bradypneu, tachypneu, geeuwen, onderdrukte ademhaling) en ten slotte cardiale (hartstilstand, myocarddepressie) toxiciteit.

Acidose verergert de toxische effecten van lokale anesthetica.

Ten gevolge van adrenaline:

De symptomen zijn dosisafhankelijk en worden steeds ernstiger op het gebied van neurologische verschijnselen (rusteloosheid, agitatie, presyncope, syncope) gevolgd door vasculaire (bleekheid (lokaal, regionaal, algemeen)), respiratoire (apneu (ademstilstand), bradypneu, tachypneu, onderdrukte ademhaling) en ten slotte cardiale (hartstilstand, myocarddepressie) toxiciteit.

Behandeling bij overdosering

Vóór de toediening van regionale anesthesie met lokale anesthetica, moet ervoor worden gezorgd dat er reanimatieapparatuur en medicatie beschikbaar is, zodat onmiddellijke behandeling van eventuele respiratoire en cardiovasculaire noodgevallen mogelijk is.

Vanwege de ernst van de symptomen van overdosering moeten artsen/tandartsen protocollen invoeren die zijn ingesteld op de noodzaak om de luchtwegen tijdig vrij te maken en ondersteunende beademing toe te passen.

Na elke injectie met een lokaal anestheticum moet de bewustzijnstoestand van de patiënt worden gemonitord.

Indien tekenen van acute systemische toxiciteit optreden, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden stopgezet. Verander de positie van de patiënt zo nodig in rugligging.

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 kunnen een hartstilstand voorkomen.

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.

In het geval van een hartstilstand, dient onmiddellijk cardiopulmonale reanimatie te worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel/anesthetica/lokale anesthetica/amiden/articaïne, ATC-code: N01BB58

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Articaïne, een lokaal anestheticum van het amide-type, remt op omkeerbare wijze de geleiding van zenuwimpulsen door een welbekend mechanisme dat vaak wordt waargenomen bij andere amideanesthetica. Dit bestaat uit het verminderen of voorkomen van de grote tijdelijke toename in de doorlaatbaarheid van exciteerbare membranen voor natrium (Na^+) die normaal gesproken wordt geproduceerd door lichte depolarisatie van de membraan. Deze effecten leiden de anesthetische werking. Naarmate de werking van het anestheticum zich verder uitbreidt in de zenuw, stijgt de drempel voor elektrische exciteerbaarheid geleidelijk, neemt de snelheid van de stijging van de actiepotentialaaf af en vertraagt de geleiding van de impuls. De pKa van articaïne is geschat op 7,8.

Adrenaline, een vasoconstrictor, werkt direct in op zowel α - als β -adrenerge receptoren; β -adrenerge effecten overheersen. Adrenaline verlengt de duur van het effect van articaïne en vermindert het risico op overmatige opname van articaïne in de systemische circulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Topicainol/Topicainol Forte heeft een werkingsintrede van 1,5-1,8 min. voor infiltratie en 1,4-3,6 min. voor zenuwblokkade.

De anesthetische duur van articaïne 40 mg/ml met adrenaline 1: 100.000 is 60 tot 75 minuten voor pulpale anesthesie en 180 tot 360 minuten voor anesthesie van weke delen.

De anesthetische duur van articaïne 40 mg/ml met adrenaline 1: 200.000 is 45 tot 60 minuten voor pulpale anesthesie en 120 tot 300 minuten voor anesthesie van weke delen.

Pediatrische patiënten

Er werd geen verschil waargenomen in farmacodynamische eigenschappen tussen de volwassen en pediatrie populatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

- *Articaïne*

Absorptie

In drie gepubliceerde klinische onderzoeken waarin het farmacokinetische profiel van de combinatie van articaïnehydrochloride 40 mg/ml met adrenaline 10 of 5 microgram/ml wordt beschreven, lagen de T_{\max} -waarden tussen de 10 en 12 minuten, waarbij de C_{\max} -waarden varieerden van 400 tot 2.100 ng/ml.

In klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij kinderen, was de C_{\max} 1.382 ng/ml en de T_{\max} 7,78 min. na infiltratie van een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht.

Distributie

Een hoge eiwitbinding van articaïne werd waargenomen met humaan serumalbumine (68,5-80,8%) en α/β -globulinen (62,5-73,4%). Binding aan γ -globuline (8,6-23,7%) was veel lager. Adrenaline is een vasoconstrictor die wordt toegevoegd aan articaïne om de absorptie in de systemische circulatie te vertragen waardoor een actieve concentratie van articaïne in het weefsel voor langere tijd gehandhaafd blijft. Het distributievolume in plasma was ongeveer 4 l/kg.

Biotransformatie

Articaïne is onderhevig aan hydrolyse van zijn carboxylgroep door niet-specifieke esterasen in het weefsel en in bloed. Omdat deze hydrolyse heel snel plaatsvindt, wordt ongeveer 90% van de articaïne op deze manier geïnactiveerd. Articaïne wordt ook gemetaboliseerd in de levermicrosomen. Articaïnezuur is het voornaamste product van het door cytochroom P450 geïnduceerde metabolisme van articaïne, dat verder wordt gemetaboliseerd tot articaïnezuurglucuronide.

Eliminatie

Na tandheelkundige injectie was de eliminatiehalfwaardetijd van articaïne ca. 20-40 min. In een klinisch onderzoek bleken de plasmaconcentraties van articaïne en articaïnezuur snel te dalen na submucosale injectie. Er werd zeer weinig articaïne aangetroffen in het plasma vanaf 12 tot 24 uur na de injectie. Binnen 8 uur na toediening was meer dan 50% van de dosis geëlimineerd in de urine, 95% als articaïnezuur. Binnen 24 uur was ongeveer 57% (68 mg) en 53% (204 mg) van de dosis geëlimineerd in de urine. Renale eliminatie van onveranderd articaïne was verantwoordelijk voor ongeveer 2% van de totale eliminatie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij therapeutische doses. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Bij suprathérapeutische doses heeft articaïne cardiodepressieve eigenschappen en kan het vasodilatatoire effecten hebben.

Adrenaline vertoont sympathicomimetische effecten.

Subcutane injecties van articaïne in combinatie met adrenaline leidde tot bijwerkingen vanaf 50 mg/kg/dag bij ratten en 80 mg/kg/dag bij honden na 4 weken van dagelijks herhaalde toedieningen. Deze bevindingen hebben echter weinig relevantie voor het klinisch gebruik ervan als acute toediening.

In onderzoeken naar embryotoxiciteit met articaïne werd geen toename van foetale mortaliteit of foetale misvormingen waargenomen bij dagelijkse i.v. doses van maximaal 20 mg/kg bij ratten en 12,5 mg/kg bij konijnen.

Teratogeniciteit werd waargenomen bij dieren die behandeld waren met adrenaline alleen bij blootstellingen die geacht worden voldoende hoger te liggen dan de

maximale blootstelling bij de mens, wat wijst op weinig relevantie voor klinisch gebruik.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit, uitgevoerd met articaïne 40 mg/ml + adrenaline 10 microgram/ml, toegediend via de subcutane route in doses tot 80 mg/kg/dag, liet geen schadelijke effecten zien op de vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, of pre- en postnatale ontwikkeling.

Er werd geen genotoxisch effect waargenomen tijdens *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken die werden uitgevoerd met articaïne alleen of in een *in-vivo*-onderzoek dat werd uitgevoerd met articaïne in combinatie met adrenaline.

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoeken naar genotoxiciteit met adrenaline leidden tot tegenstrijdige bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriummetabisulfit (E223)

Natriumchloride

Dinatriumedetaat dihydraat

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakkingen met de patronen bewaren in de kartonnen doos ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Gesteriliseerde, geribbelde, gesiliconiseerde, doorzichtige patronen van type I-glas voor een enkelvoudige dosis, afgesloten met broombutyl rubberen zuigerstops en een aluminium dop met een synthetische polyisopreen/chloorbutyl rubberen schijf. Elke kartonnen doos bevat 50 patronen van 1,8 ml gevuld met 1,7 ml oplossing, verpakt in PVC-aluminium blisterverpakkingen van 10 patronen, samen met een bijsluiters 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 wat voor oplossing dan ook 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 and Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories S.A. (alternatieve naam: Intermed S.A.)

Kalyftaki 27, Kifisia Attiki

GR-145 64

Griekenland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130042

RVG 130043

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST