

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

MEPICART 30 mg/ml oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing voor injectie bevat 30 mg mepivacaïnehydrochloride.

Elk patroon van 1,8 ml oplossing voor injectie bevat 54 mg mepivacaïnehydrochloride.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat 1,18 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie in patroon.

Heldere en kleurloze oplossing.

pH: 5,5– 6,5

Osmolaliteit: 272-300 mOsm/kg

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

MEPICART 30 mg/ml is een lokaal verdovingsmiddel geïndiceerd voor plaatselijke en locoregionale tandheelkundige chirurgische verdoving bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar (ca. 20 kg lichaamsgewicht).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van tandartsen, kaakchirurgen of andere artsen die voldoende opgeleid en bekend zijn met de diagnose en behandeling van systemische toxiciteit. De beschikbaarheid van geschikte reanimatieapparatuur en -medicatie evenals adequaat opgeleid personeel wordt aangeraden, voordat een verdoving met plaatselijke verdovingsmiddelen wordt toegediend om een snelle behandeling van eventuele ademhalings- en cardiovasculaire noodsituaties mogelijk te maken. Controleer na elke injectie van een plaatselijk verdovingsmiddel de bewustzijnstoestand van de patiënt.

#### Dosering

Aangezien de afwezigheid van pijn afhankelijk is van de individuele gevoeligheid van de patiënt, moet de laagst mogelijke dosis verdoving worden gebruikt die tot een doeltreffende verdoving leidt. Voor uitgebreidere ingrepen kunnen één of meer patronen nodig zijn, zonder de aanbevolen maximale dosis te overschrijden.

Voor volwassenen bedraagt de aanbevolen maximale dosis 4,4 mg/kg lichaamsgewicht, met een absoluut aanbevolen maximale dosis van 300 mg voor personen boven 70 kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 10 ml oplossing.

Houd bij de vaststelling van de maximale hoeveelheid rekening met het lichaamsgewicht van de patiënt. Aangezien elke patiënt een ander lichaamsgewicht heeft, heeft elke patiënt een ander maximaal toegestane hoeveelheid mepivacaïne die hij kan verdragen. Bovendien zijn er belangrijke individuele variaties met betrekking tot het begin en de duur van de werking.

In de volgende tabel staan de maximaal toelaatbare doses bij volwassenen voor de meest gebruikte verdoovingstechnieken en het equivalent in aantal patronen:

Gewicht (kg)	Dosis mepivacaïnehydrochloride (mg)	Volume (ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,7 ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,8 ml)	Equivalent* in aantal patronen (2,2 ml)
50	220	7,3	4,0	4,0	3,0
60	264	8,8	5,0	5,0	4,0
≥ 70	300	10,0	5,5	5,5	4,5

\* Afgerond op de dichtstbijzijnde halve patroon

#### *Pediatrische patiënten*

MEPICART is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar (ca. 20 kg lichaamsgewicht) (zie rubriek 4.3). Overweeg producten die minder dan 3% mepivacaïne bevatten voor gebruik bij kinderen jonger dan 4 jaar.

Aanbevolen therapeutische dosis:

De te injecteren hoeveelheid moet worden bepaald door de leeftijd en het gewicht van het kind en de omvang van de operatie. De gemiddelde dosering is 0,75 mg/kg = 0,025 ml mepivacaïneoplossing per kg lichaamsgewicht: ~ ¼ patroon (15 mg mepivacaïnehydrochloride) voor een kind van 20 kg.

Maximaal aanbevolen dosering:

De maximaal aanbevolen dosis bij kinderen is 3 mg mepivacaïne/kg (0,1 ml mepivacaïne/kg).

In de volgende tabel staan de maximaal toelaatbare doses bij kinderen en het equivalent in aantal patronen:

Gewicht (kg)	Dosis mepivacaïnehydrochloride (mg)	Volume (ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,7 ml)	Equivalent* in aantal patronen (1,8 ml)	Equivalent* in aantal patronen (2,2 ml)
20	60	2	1,2	1,1	0,9
35	105	3,5	2,0	1,9	1,5
45	135	4,5	2,5	2,5	2,0

\* Afgerond op de dichtstbijzijnde halve patroon

#### *Speciale populaties*

Wegens het gebrek aan klinische gegevens moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht om de laagst mogelijke dosis toe te dienen die tot een efficiënte verdooving leidt bij:

- ouderen,
- patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Mepivacaïne wordt gemetaboliseerd door de lever en kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels bij patiënten met leverinsufficiëntie, in het bijzonder na herhaald gebruik. Indien een herhaalde injectie nodig is, moet de patiënt worden gemonitord om elk teken van relatieve overdosering op te sporen.

*Gelijktijdig gebruik van sedativa om onrust bij de patiënt te verminderen:*

Als sedatieve medicatie wordt toegediend, kan de maximale veilige dosis mepivacaïne worden verlaagd als gevolg van een aanvullend effect van de combinatie 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 gebruik of toediening van het geneesmiddel*

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

De injectiesnelheid mag niet hoger zijn dan 1 ml oplossing per minuut.

Plaatselijke verdovingsmiddelen moeten met voorzichtigheid worden geïnjecteerd wanneer er sprake is van ontsteking en/of infectie op de plaats van injectie. De injectiesnelheid moet zeer laag zijn (1 ml/min).

*Risico van een onbedoelde intravasculaire injectie*

Onbedoelde intravasculaire injectie (bijvoorbeeld: onopzettelijke intraveneuze injectie in de systemische circulatie, onopzettelijke intraveneuze of intra-arteriële injectie in het hoofdgebied en in het halsgebied) kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals convulsies, gevolgd door depressie van het centrale zenuwstelsel of het cardiorespiratoire systeem en coma, uiteindelijk uitmondend in ademhalingsstilstand, als gevolg van het plotselinge hoge niveau van mepivacaïne in de systemische circulatie.

Om er zeker van te zijn dat de naald tijdens de injectie geen bloedvat binnendringt, moet het plaatselijk verdovingsmiddel worden aangezogen voordat het wordt geïnjecteerd. De afwezigheid van bloed in de injectiespuit is echter geen garantie dat intravasculaire injectie is vermeden.

*Risico's van intraneurale injectie*

Een onopzettelijke intraneurale injectie kan ertoe leiden dat het geneesmiddel zich achterwaarts langs de zenuw verplaatst.

Om intraneurale injectie te vermijden en zenuwbeschadiging in verband met zenuwblokkades te voorkomen, moet de naald altijd licht worden teruggetrokken als de patiënt tijdens de injectie een elektrische schok voelt of als de injectie bijzonder pijnlijk is. Als zenuwbeschadiging met de naald optreedt, kan het neurotoxische effect door de potentiële chemische neurotoxiciteit van mepivacaïne worden verergerd, aangezien dit de perineurale bloedtoevoer kan aantasten en mepivacaïne niet lokaal kan uitwassen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (of voor elk lokaal anesthetisch middel van het amidetype) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kinderen jonger dan 4 jaar (ca. 20 kg lichaamsgewicht) (zie rubriek 4.2 en 4.9).
- Ernstige stoornissen van de atrioventriculaire geleiding die niet gecompenseerd worden door een pacemaker.
- Slecht gecontroleerde epileptische patiënt.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Bijzondere waarschuwingen

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

Mepivacaïne moet veilig en doeltreffend onder geschikte omstandigheden worden gebruikt:

De plaatselijke verdovende werking kan verminderen wanneer mepivacaïne in een ontstoken of geïnfecteerd gebied wordt geïnjecteerd.

Er is risico op bijtrauma (lippen, wangen, slijmvlies en tong), vooral bij kinderen. De patiënt moet worden verteld niet te eten of kauwgom te kauwen totdat het normale gevoel is hersteld.

Mepivacaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

*Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen:*

- Perifere vasculaire aandoeningen.
- Hartritmestoornissen met name van ventriculaire oorsprong.
- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen.
- Hartfalen.
- Hypotensie.

Mepivacaïne moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een verminderde hartfunctie omdat zij mogelijk minder goed in staat zijn om veranderingen als gevolg van verlenging van atrioventriculaire geleiding te compenseren of dat dit bij hen kan verergeren.

*Patiënten met epilepsie:*

Vanwege hun convulsieve werking moeten alle plaatselijke verdovingsmiddelen zeer terughoudend worden gebruikt.

Zie rubriek 4.3 voor slecht gecontroleerde epileptische patiënten.

*Patiënten met een leverziekte:*

Gebruik de laagste dosis die tot een efficiënte verdoving leidt.

*Patiënten met een nierziekte:*

Gebruik de laagste dosis die tot een efficiënte verdoving leidt.

*Patiënten met porfyrie:*

Mepivacaïne mag alleen worden gebruikt bij patiënten met acute porfyrie wanneer geen veiliger alternatief beschikbaar is. Voorzichtigheid is geboden bij alle patiënten met porfyrie, omdat dit geneesmiddel porfyrie kan uitlokken.

*Patiënten met acidose*

Voorzichtigheid is geboden in geval van acidose zoals verergering van nierinsufficiëntie of slechte controle van diabetes mellitus type 1.

*Oudere patiënten:*

Doseringen moeten worden verlaagd bij oudere patiënten (wegens gebrek aan klinische gegevens).

Mepivacaïne dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die bloedplaatjesaggregatieremmers/antistollingsmiddelen gebruiken of lijden aan een stollingsstoornis, vanwege een hoger risico op bloedingen. Het hogere risico op bloedingen hangt met name samen met de ingreep zelf in plaats van met het geneesmiddel .

Voorzorgen bij gebruik

Plaatselijke verdovingsmiddelen mogen alleen worden gebruikt door zorgprofessionals die goed vertrouwd zijn met de diagnose en behandeling van dosisgerelateerde toxiciteit en andere acute noodsituaties die door het te gebruiken blok kunnen ontstaan. Er moet rekening worden gehouden met de onmiddellijke beschikbaarheid van zuurstof, andere medicatie voor reanimatie, cardiopulmonale reanimatieapparatuur en de personele middelen die nodig zijn om een juiste behandeling van toxische reacties en gerelateerde noodsituaties te garanderen (zie rubriek 4.2). Vertraging in de juiste behandeling van dosisgerelateerde toxiciteit, onderbeademing door welke oorzaak dan ook, en/of veranderde gevoeligheid kunnen leiden tot de ontwikkeling van acidose, hartstilstand en, mogelijk, de dood.

Hypoxemie en metabole acidose kunnen de cardiovasculaire toxiciteit versterken. 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

Gelijktijdig gebruik van de andere geneesmiddelen kan grondige monitoring vereisen (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat 1,18 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,059% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### *Gebruik bij sporters*

Dit geneesmiddel bevat mepivacaïne dat bij dopingcontroles een positief resultaat kan opleveren.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### *Bijkomende interacties met andere lokale anesthetica*

De toxiciteit van lokale verdovingsmiddelen is additief. De totale dosis toegediend mepivacaïne mag de maximale aanbevolen dosis niet overschrijden.

### *H2-antihistaminica (cimetidine)*

Verhoogde serumspiegels van amide verdovingsmiddelen zijn gemeld na gelijktijdige toediening van cimetidine. Cimetidine vermindert de klaring van mepivacaïne.

### *Sedativa (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken)*

Als sedativa worden gebruikt om de ongerustheid van de patiënt te verminderen, dienen verlaagde doses anesthetica te worden gebruikt aangezien plaatselijke verdovingsmiddelen, net als sedativa, depressiva voor het centrale zenuwstelsel zijn die in combinatie met elkaar een aanvullend effect kunnen hebben.

### *Antiarritmica*

Patiënten die met antiarritmica worden behandeld, kunnen te maken krijgen met een opeenstapeling van bijwerkingen na het gebruik van mepivacaïne vanwege de gelijkenis van structuren (zoals klasse I geneesmiddelen namelijk lidocaïne).

### CYP1A2-remmers

Mepivacaïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP1A2-enzym. Remmers van dit cytochrom (bijv. ciprofloxacine, enoxacine, fluvoxamine) kunnen het metabolisme verminderen, het risico op bijwerkingen verhogen en bijdragen tot verlengde of toxische bloedspiegels. Verhoogde serumspiegels van amide anesthetica zijn ook gemeld na gelijktijdige toediening van cimetidine, wat waarschijnlijk te wijten is aan het remmende effect van cimetidine op CYP1A2. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van het betrokken product met deze geneesmiddelen, omdat de duizeligheid langer kan aanhouden (zie rubriek 4.7).

### Propranolol

De klaring van mepivacaïne kan minder worden wanneer deze met propranolol wordt gecombineerd. Dit kan resulteren in hogere serumconcentraties van het verdovingsmiddel. Voorzichtigheid is geboden wanneer mepivacaïne gelijktijdig met propranolol wordt toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Klinische studies werden niet uitgevoerd bij zwangere vrouwen en in de literatuur werden geen gevallen gemeld van zwangere vrouwen die met mepivacaïne 30 mg/ml werden geïnjecteerd. Studies onder dieren wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit. Daarom verdient het uit voorzorg de voorkeur het gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij dit noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Er namen geen moeders die borstvoeding geven deel aan de klinische studies met mepivacaïne. Gezien het gebrek aan gegevens voor mepivacaïne kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen echter niet worden uitgesloten. Daarom worden moeders die borstvoeding geven geadviseerd om gedurende tien uur na verdoving met dit middel geen borstvoeding te geven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante gegevens die melding maken van toxische effecten op de vruchtbaarheid bij dieren met mepivacaïne. Tot op heden zijn er geen gegevens beschikbaar over mensen.

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

Mepivacaïne zou een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen kunnen hebben. Na toediening van mepivacaïne kan duizeligheid (met inbegrip van draaiduizeligheid, gezichtsstoornissen en vermoeidheid) optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten mogen daarom de tandartspraktijk niet verlaten voordat zij weer beter zijn (in het algemeen binnen 30 minuten) na de tandheelkundige ingreep.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen na toediening van MEPICART zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die zijn waargenomen bij andere plaatselijke amide verdovingsmiddelen. Deze bijwerkingen zijn in het algemeen dosisgerelateerd en kunnen het gevolg zijn van hoge plasmaspiegels veroorzaakt door overdosering, snelle absorptie of onbedoelde intravasculaire injectie. Zij kunnen ook het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde tolerantie van de patiënt. Ernstige bijwerkingen zijn over het algemeen systemisch.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De geregistreerde bijwerkingen zijn afkomstig van spontane meldingen en uit de literatuur. De frequentie-indeling volgt de conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )>  
Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zelden	Overgevoeligheid Anafylactische/anafylactoïde reacties Angio-oedeem (gezichts-/tong-/lip-/ keel-/ larynx <sup>1</sup> / periorbitaal oedeem) Bronchospasme/astma <sup>2</sup> Urticaria
<b>Psychiatrische stoornissen</b>	Niet bekend	Euforische stemming Angst/zenuwachtigheid <sup>3</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Hoofdpijn
	Zelden	Neuropathie <sup>4</sup> : Neuralgie (neuropathische pijn) Paresthesie (d.w.z. branderig, prikkend, jeukend, tintelend, lokaal gevoel van warmte of koude, 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 hoofd) Tremor <sup>3</sup>  Diepe CZS-depressie: Bewustzijnsverlies Coma

		Convulsie (waaronder tonisch-clonische convulsie) Presyncope en syncope Verwarde toestand, desoriëntatie Sprakstoornis <sup>3</sup> (bijvoorbeeld dysartrie, logorroe) Rusteloosheid/agitatie <sup>3</sup> Evenwichtsstoornis (disequilibrium) Somnolentie
	Niet bekend	Nystagmus
<b>Oogaandoeningen</b>	Zelden	Verminderd zicht Wazig zien Accommodatieafwijking
	Niet bekend	Syndroom van Horner Ooglidptose Enofthalmie Diplopie (paralyse van oculomotorische spieren) Amaurose (blindheid) Mydriase Miose
<b>Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen</b>	Zelden	Vertigo
	Niet bekend	Ongemak aan het oor Oorsuizen Hyperacusis
<b>Hartaandoeningen</b>	Zelden	Hartstilstand Bradyaritmie Bradycardie Tachyaritmie (waaronder ventriculaire extrasystoles en ventrikelfibrilleren) <sup>5</sup> Angina pectoris <sup>6</sup> Geleidingsstoornissen (atrioventriculair blok) Tachycardie Hartkloppingen
	Niet bekend	Myocarddepressie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zelden	Hypotensie (met mogelijke circulatoire collaps)
	Zeer zelden	Hypertensie
	Niet bekend	Vasodilatatie Lokale/regionale hyperemie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zelden	Onderdrukte ademhaling Bradypneu Apneu (ademstilstand) Geeuwen Dyspneu <sup>2</sup> Tachypneu
	Niet bekend	Hypoxie <sup>7</sup> (waaronder cerebraal) Hypercapnie <sup>7</sup> Dysfonie (heesheid <sup>1</sup> )
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zelden	Misselijkheid Braken Tandvlees-/mondslimvliesexfoliatie (vervellen)/ ulceratie

		Zwelling <sup>8</sup> van tong, lippen, tandvlees
	Niet bekend	Stomatitis, glossitis, gingivitis Speekselhypersecretie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zelden	Huiduitslag (eruptie) Erytheem Pruritus Zwelling van het gezicht Hyperhidrose (zweeten of transpireren)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zelden	Spiertrekkingen Koude rillingen (rillingen)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zelden	Lokale zwelling Zwelling van injectieplaats
	Niet bekend	Pijn in de borst Vermoeidheid, asthenie (zwakheid) Het heet hebben Pijn op injectieplaats
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Niet bekend	Zenuwletsel

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>1</sup>Laryngofaryngeaal oedeem kan zich karakteristiek voordoen met heesheid en/of dysfagie;

<sup>2</sup>bronchospasme (bronchoconstrictie) kan zich karakteristiek voordoen met dyspneu;

<sup>3</sup>meerdere bijwerkingen, zoals agitatie, angst/nervositeit, beven, spraakstoornissen, kunnen waarschuwingssignalen zijn voor een depressie van het centrale zenuwstelsel. Bij aanwezigheid van deze signalen moet de patiënt worden verzocht te hyperventileren en moet monitoring worden ingesteld (zie rubriek 4.9.)

<sup>4</sup>neurale pathologieën die kunnen optreden bij verschillende symptomen van abnormale gewaarwordingen (zoals paresthesie, hypoesthesie, dyesthesie, hyperesthesie, enz.) van de lippen, tong en mondweefsels. Deze gegevens zijn afkomstig uit postmarketingrapportages, meestal na zenuwblokkades in de onderkaak, waarbij verschillende takken van de nervus trigeminus betrokken waren;

<sup>5</sup>meestal bij patiënten met een onderliggende hartziekte of patiënten die bepaalde geneesmiddelen toegediend krijgen;

<sup>6</sup>bij patiënten met een predispositie of met risicofactoren voor ischemische hartziekten;

<sup>7</sup>hypoxie en hypercapnie zijn secundair aan ademhalingsdepressie en/of aan toevallen en langdurige spierinspanning;

<sup>8</sup>door het per ongeluk bijten of kauwen op de lippen of de tong tijdens de verdoving.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxemburg**

## 4.9 Overdosering

### Types van overdosering

Er kan een absolute overdosering van lokale anesthetica optreden als gevolg van een injectie van doses boven de maximaal aanbevolen dosis, of een relatieve overdosering als gevolg van het injecteren van een gangbare niet-toxische dosis onder bepaalde omstandigheden. Deze omvatten onbedoelde intravasculaire injectie of abnormaal snelle absorptie in de systemische circulatie, of vertraagd metabolisme en eliminatie van het product.

### Symptomen

Bij een relatieve overdosering vertonen patiënten doorgaans binnen 1-3 minuten symptomen. Bij een absolute overdosering treden tekenen van toxiciteit op, afhankelijk van de injectieplaats, ongeveer 20-30 minuten na de injectie.

De toxische effecten zijn afhankelijk van de dosis en bestaan uit geleidelijk ernstigere neurologische verschijnselen, gevolgd door vasculaire, respiratoire en uiteindelijk cardiovasculaire verschijnselen zoals hypotensie, bradycardie, aritmie en hartstilstand, die fataal kunnen zijn.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel treedt geleidelijk op met symptomen en reacties die geleidelijk aan ernstiger worden. De eerste symptomen zijn agitatie, een gevoel van bedwelming, een gevoel van gevoelloosheid in de lippen en de tong, paresthesie rond de mond, duizeligheid, gezichts- en gehoorstoornissen en suizende oren. Het optreden van deze effecten tijdens de injectie van het product is een waarschuwingssignaal en de injectie moet onmiddellijk worden stopgezet.

Cardiovasculaire symptomen treden op bij plasmaniveaus die hoger zijn dan welke toxiciteit in het centraal zenuwstelsel induceren en worden daarom over het algemeen voorafgegaan door tekenen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, tenzij de patiënt onder algehele verdoving is of zwaar gesedeerd is (bijv. door een benzodiazepine of barbituraat). Bewustzijnsverlies en het begin van algemene aanvallen kunnen worden voorafgegaan door vroegtijdige symptomen zoals gewrichts- en spierstijfheid of stuiprekkingen. De aanvallen kunnen enkele seconden tot enkele minuten duren en snel leiden tot hypoxie en hypercapnie als gevolg van verhoogde spieractiviteit en onvoldoende ventilatie. In ernstige gevallen kan ademhalingsstilstand optreden.

Ongewenste toxische effecten kunnen optreden bij plasmaconcentraties van meer dan 5 mg/l en convulsies bij 10 mg/l of hoger. Er zijn beperkte gegevens over overdosering beschikbaar.

Acidose verergert de toxische effecten van plaatselijke verdovingsmiddelen.

Als een snelle intravasculaire injectie wordt toegediend, kan een hoge bloedconcentratie van mepivacaïne in de kransslagaders leiden tot myocardfalen, mogelijk gevolgd door hartstilstand, voordat het centrale zenuwstelsel wordt aangetast. De gegevens over dit effect blijven omstrede (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Behandeling

Als tekenen van acute systemische toxiciteit optreden, moet de injectie van het plaatselijke verdovingsmiddel onmiddellijk worden gestopt.

CZS-symptomen (convulsies, depressie van het centrale zenuwstelsel) moeten onmiddellijk met passende luchtweg-/ademhalingsondersteuning worden behandeld en anti-epileptica moeten worden toegediend.

Optimale oxygenatie, beademing en ondersteuning van de bloedsomloop, evenals behandeling van acidose zijn van essentieel belang.

Als zich een cardiovasculaire depressie voordoet (hypotensie, bradycardie), moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen worden

overwogen. Kinderen moeten doses toegediend krijgen die in overeenstemming zijn met hun leeftijd en gewicht.

Als een hartstilstand optreedt, kunnen langdurige reanimatie-inspanningen nodig zijn om tot een succesvol resultaat te komen.

Dialyse is niet effectief bij de behandeling van een overdosis mepivacaïne. Eliminatie kan worden versneld door de urine aan te zuren.

#### Pediatrische patiënten

De aanbevolen maximale dosis kan bij pediatrische patiënten gemakkelijk worden overschreden als hoge concentraties mepivacaïne (3%) worden gebruikt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Zenuwstelsel/verdovingsmiddelen/plaatselijke verdovingsmiddelen/amiden/mepivacaïne

ATC-code: N01 BB 03

#### Werkingsmechanisme

Mepivacaïne is een plaatselijk amide verdovingsmiddel.

Mepivacaïne remt op omkeerbare wijze de geleiding van zenuwimpulsen door tijdens de voortplanting van het actiepotentieel van de zenuw de natriumstroom (Na<sup>+</sup>) te verminderen of te blokkeren.

Naarmate de verdovende werking zich in de zenuw ontwikkelt, neemt de drempel voor elektrische prikkelbaarheid geleidelijk toe, neemt de stijgsnelheid van het actiepotentieel af en vertraagt de prikkelgeleiding. Mepivacaïne heeft een snelle beginwerking, een hoge potentie van verdoving en een lage toxiciteit.

Mepivacaïne vertoont lichte vaatvernauwende eigenschappen die leiden tot een langere werkingsduur dan bij de meeste andere plaatselijke verdovingsmiddelen wanneer deze zonder vaatvernauwer worden toegediend. Uit studies is gebleken dat mepivacaïne vaatvernauwende eigenschappen heeft. Deze eigenschap kan gunstig zijn wanneer het gebruik van een vaatvernauwend middel wordt afgeraden. Verscheidene factoren zoals pH van het weefsel, pKa, oplosbaarheid van lipiden, concentratie van het plaatselijk verdovingsmiddel, diffusie van het plaatselijk verdovingsmiddel in de zenuw, enz. kunnen het begin van de werking en de duur van het plaatselijk verdovingsmiddel beïnvloeden.

#### Intreden van de werking

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

#### Duur van analgesie

Pulpa-verdoving duurt over het algemeen ongeveer 25 minuten na maxillaire infiltratie en ongeveer 40 minuten na een inferieure alveolaire blokkade, terwijl een verdoving van de weke delen ongeveer maximaal 90 minuten na maxillaire infiltratie en ongeveer 165 minuten na inferieure alveolaire zenuwblokkade wordt gehandhaafd.

#### Biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid is 100% op de plaats van inwerking.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Piekplasmaspiegels van een mepivacaïne 30 mg/ml-oplossing na peri-orale injecties tijdens gebruikelijke tandheekkundige procedures werden in verschillende klinische studies vastgesteld. De maximale plasmaspiegel van mepivacaïne wordt ongeveer na 30-60 minuten bereikt. Maximale mepivacaïne-concentraties werden gerapporteerd tussen 0,4 - 1,2 µg/ml rond 30 minuten post-intraorale

injectie met één patroon en tussen 0,95-1,70 µg/ml met twee patronen. De verhouding van de gemiddelde plasmaspiegels na één en twee patronen bedroeg ongeveer 50%, hetgeen wijst op een dosisproportionaliteit bij deze dosisniveaus. Deze plasmaconcentraties liggen ruim onder de drempel van CZS- en CVS-toxiciteit, respectievelijk 10 tot 25 maal lager.

#### Distributie

De distributie van mepivacaïne bestrijkt alle lichaamsweefsels. Hogere concentraties worden aangetroffen in sterk doorbloede weefsels zoals lever, longen, hart en hersenen. Mepivacaïne bindt tot ongeveer 75% aan plasmaeiwitten en kan door eenvoudige diffusie de placentabarrière passeren.

#### Metabolisme

Zoals alle plaatselijke verdovingsmiddelen van het amidetype wordt mepivacaïne grotendeels door microsomale enzymen in de lever gemetaboliseerd (cytochroom P450 1A2 (CYP1A2)). Gezien dit feit kunnen remmers van P450-isoenzymen het metabolisme ervan verminderen en het risico op bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.5.). Meer dan 50% van een dosis wordt als metabolieten in de gal uitgescheiden, maar deze ondergaan waarschijnlijk de enterohepatische circulatie, aangezien slechts kleine hoeveelheden in de feces voorkomen.

#### Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 2 uur voor volwassenen. De klaring van amiden is afhankelijk van de leverdoorbloeding. De plasmahalfwaardetijd wordt langer als de patiënt lijdt aan lever- en nierinsufficiëntie. De werkingsduur van het plaatselijke verdovingsmiddel houdt geen verband met de halfwaardetijd, aangezien de werking ervan wordt beëindigd wanneer het geneesmiddel van de receptor wordt verwijderd. Metabolieten worden in de urine uitgescheiden met minder dan 10% onveranderde mepivacaïne.

Eliminatie kan worden versneld door de urine aan te zuren (zie rubriek 4.9).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Algemene toxiciteitsstudies (toxiciteit bij eenmalige toediening, toxiciteit bij herhaalde toediening) werden met mepivacaïne uitgevoerd, waarbij een goede veiligheidsmarge werd aangetoond. *In vitro* en *in vivo* tests uitgevoerd op mepivacaïnehydrochloride brachten geen genotoxisch effect van dit product aan het licht.

Relevante onderzoeken naar voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit toonden geen teratogene effecten van mepivacaïne aan.

Mutageniteitsonderzoek toonde aan dat mepivacaïne geen mutagene effecten had in een micronucleus-test bij muizen.

Er werden geen specifieke carcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-bijstelling)

Zoutzuur (E507) (voor pH-bijstelling)

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij een pH boven 6,5 bestaat er een risico op neerslag. Met deze eigenschap moet rekening worden gehouden als basische oplossingen zoals carbonaten worden toegevoegd.

Bij gebrek aan compatibiliteitsonderzoeken mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Patronen van neutraal kleurloos glas (type I).

De inhoud van de lege patronen zonder zuiger is 2,15 ml.

Stopper en rubberschijven van broombutylrubber.

De aluminium dop is vervaardigd met een dubbele broombutylschijf.

Het secundaire verpakkingsmateriaal is een blisterverpakking van PVC/medisch papier, PET-PE/PET of PET-PE/PVC.

Verpakking met 50 patronen van 1,8 ml met platte zuiger voor zelfaspiratie.

Verpakking met 50 patronen van 1,8 ml met zuiger met holte voor manuele aspiratie.

Verpakking met 100 patronen van 1,8 ml met platte zuiger voor zelfaspiratie.

Verpakking met 100 patronen van 1,8 ml met zuiger met holte voor manuele aspiratie.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Patronen **uitsluitend voor eenmalig gebruik.**

Toedieningsmethode:

Infiltratie en perineuraal gebruik

*Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen vóór toediening van het geneesmiddel*

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

De injectiesnelheid mag niet hoger zijn dan 1 ml oplossing per minuut.

Plaatselijke verdovingsmiddelen moeten met voorzichtigheid worden geïnjecteerd wanneer er sprake is van ontsteking en/of infectie op de plaats van injectie. De injectiesnelheid moet zeer laag zijn (1 ml/min).

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**

Laboratorios Inibsa, S.A.

Ctra. Sabadell a Granollers, km. 14,5

08185 Lliçà de Vall (Barcelona) – Spanje

Tel.: +34 938 609 500

Fax: +34 938 439 695

e-mail: [info\\_medica@inibsa.com](mailto:info_medica@inibsa.com)

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

BE: BE661239

LU: 2022090197

- 0935215 - 50 patronen van 1,8 ml met platte zuiger voor zelfaspiratie.
- 0935229 - 50 patronen van 1,8 ml met zuiger met holte voor manuele aspiratie.
- 0935232 - 100 patronen van 1,8 ml met platte zuiger voor zelfaspiratie.
- 0935246 - 100 patronen van 1,8 ml met zuiger met holte voor manuele aspiratie.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/03/2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2024