

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MEPIVASTESIN, 30 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 30 mg mepiwakainy chlorowodorku (*Mepivacaini hydrochloridum*).

Każdy wkład 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 51 mg mepiwakainy chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Produkt leczniczy Mepivastesin zawiera 1,1 mg sodu na 1 ml roztworu, tzn. 1,87 mg/ 1,7 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH: 4,6 - 5,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mepivastesin jest miejscowym środkiem znieczulającym wskazanym do znieczulenia miejscowego i (lub) regionalnego w zabiegach stomatologicznych u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 4 lat (ok. 20 kg masy ciała).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Mepivastesin jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w stomatologii.

Dawkowanie

Ze względu na to, że ból ustępuje zależnie od indywidualnej wrażliwości pacjenta, należy zastosować najmniejszą dawkę prowadzącą do skutecznego znieczulenia. Do bardziej rozległych zabiegów może być potrzebne użycie jednego lub więcej wkładów, bez przekraczania maksymalnej zalecanej dawki.

U dorosłych, maksymalna zalecana dawka wynosi 4,4 mg mepiwakainy chlorowodorku/kg masy ciała, z najwyższą dopuszczalną zalecaną dawką 300 mg mepiwakainy chlorowodorku u osoby o masie ciała powyżej 70 kg, co odpowiada 10 ml roztworu.

Należy pamiętać o konieczności uwzględnienia masy ciała pacjenta przy podawaniu maksymalnej dawki. Każdy pacjent ma zarówno inną masę ciała, jak i różną tolerancję na maksymalną ilość mepiwakainy. Ponadto, istnieją wyraźne indywidualne różnice czasu rozpoczęcia i trwania znieczulenia.

Tabela poniżej przedstawia wykaz maksymalnych dopuszczalnych dawek u dorosłych w najczęściej stosowanych technikach znieczulenia i odpowiadającą im liczbę użytych wkładów:

Masa ciała (kg)	Dawka mepiwakainy chlorowodorku (mg)	Objętość (ml)	Odpowiednik* w liczbie wkładów (1,7 ml)
50	220	7,3	4,0
60	264	8,8	5,0
≥70	300	10,0	5,5

*w zaokrągleniu do połowy wkładu

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Mepivastesin nie stosować u dzieci w wieku poniżej 4 lat (ok. 20 kg masy ciała) (patrz punkt 4.3).

Zalecana dawka lecznicza:

Ustalając ilość produktu leczniczego do wstrzyknięcia należy uwzględnić wiek i masę ciała dziecka oraz od rozległość zabiegu. Średnia dawka wynosi 0,75 mg (0,025 ml) roztworu do wstrzykiwań/ kilogram masy ciała: ok. ¼ wkładu (15 mg mepiwakainy chlorowodorku) dla dziecka o masie ciała 20 kg.

Maksymalna zalecana dawka:

Maksymalna zalecana dawka u dzieci i młodzieży wynosi 3 mg mepiwakainy chlorowodorku na kilogram masy ciała (0,1 ml roztworu do wstrzykiwań na kilogram masy ciała).

Tabela poniżej przedstawia wykaz maksymalnych dopuszczalnych dawek u dzieci i odpowiadającą im liczbę użytych wkładów:

Masa ciała (kg)	Dawka mepiwakainy chlorowodorku (mg)	Objętość (ml)	Odpowiednik* w liczbie wkładów (1,7 ml)
20	60	2	1,2
35	105	3,5	2,0
45	135	4,5	2,5

*w zaokrągleniu do połowy wkładu

Szczególne populacje pacjentów

Ze względu na brak danych klinicznych, należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania najmniejszej skutecznej dawki znieczulającej u:

- pacjentów w podeszłym wieku
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Mepiwakaina jest metabolizowana w wątrobie, co u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może prowadzić do zwiększenia jej stężenia w osoczu, szczególnie po ponownym podaniu. Jeżeli konieczne jest powtórne wstrzyknięcie, należy obserwować, czy u pacjenta nie pojawia się jakiegokolwiek objaw przedawkowania.

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających w celu zmniejszenia lęku u pacjenta:

Jeśli podawany jest lek uspokajający, maksymalna bezpieczna dawka mepiwakainy powinna zostać zmniejszona ze względu na kumulujące się depresyjne działanie takiego połączenia leków na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Znieczulenie nasiękowe i blokada okołonерwowa w obrębie jamy ustnej.

Miejscowe znieczulenie: w przypadku stanu zapalnego lub zakażenia w miejscu iniekcji:

- nie należy wstrzykiwać miejscowego środka znieczulającego w miejsce objęte zakażeniem lub stanem zapalnym (ryzyko dalszego przeniesienia zakażenia)

- podczas stosowania blokady regionalnej dotyczącej obszaru objętego zakażeniem lub stanem zapalnym, lek należy stosować ze szczególną ostrożnością (mniejsza przewidywalność działania – możliwa konieczność zwiększenia dawki, a tym samym zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksycznych).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego

Szybkość wstrzykiwania nie powinna być większa niż 0,5 ml roztworu na 15 sekund tj. 1 wkład na minutę.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Ryzyko związane z przypadkowym wstrzyknięciem donaczyniowym

Przypadkowe wstrzyknięcie donaczyniowe (np.: nieumyślne wstrzyknięcie dożylnie do krążenia ogólnoustrojowego, nieumyślne wstrzyknięcie dożylnie lub dotętnicze w obrębie głowy lub szyi), może spowodować poważne reakcje niepożądane, takie jak drgawki, a następnie depresja ośrodkowego układu nerwowego lub krążeniowo-oddechowa i śpiączka, postępująca aż do zatrzymania oddechu w wyniku nagłego dużego stężenia mepiwakainy w układzie krążenia. Dlatego, aby upewnić się, że podczas wstrzykiwania igła nie weszła do naczynia krwionośnego, należy wykonać aspirację w co najmniej dwóch płaszczyznach (obróć kaniulę o 180°) przed podaniem produktu leczniczego do znieczulenia. Brak krwi w strzykawce nie gwarantuje jednak uniknięcia wstrzyknięcia do naczynia.

Ryzyko związane z wstrzyknięciem do nerwu

Przypadkowe wstrzyknięcie do nerwu może prowadzić do rozprządzenia produktu leczniczego wstecznie wzdłuż nerwu. Aby uniknąć podaży do nerwu i zapobiec jego uszkodzeniu w związku z blokadą, zawsze – jeśli podczas wstrzykiwania u pacjenta pojawi się uczucie miejscowego porażenia prądem lub jeśli wstrzyknięcie jest szczególnie bolesne – należy delikatnie wycofać igłę. Jeśli dojdzie do uszkodzenia nerwu igłą, potencjalny efekt neurotoksyczny mepiwakainy może zostać nasilony, gdyż powstałe w następstwie urazu upośledzenie przepływu krwi między włóknami nerwowymi utrudnia usuwanie mepiwakainy z miejsca podania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (lub jakiegokolwiek leki miejscowo znieczulające typu amidowego) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Dzieci w wieku poniżej 4 lat (ok. 20 kg masy ciała)
- Ciężkie zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego niewyrównane wszczepionym rozrusznikiem,
- Pacjenci ze źle kontrolowaną padaczką.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

W razie jakiegokolwiek ryzyka reakcji alergicznej do znieczulenia należy wybrać inny produkt leczniczy (patrz punkt 4.3):

Miejscowe działanie znieczulające może być słabsze w przypadku stosowania blokady regionalnej dotyczącej obszaru objętego zakażeniem lub stanem zapalnym.

Zalecenie dla pacjenta

Istnieje ryzyko urazu w wyniku ugryzienia (ust, podniebienia, błony śluzowej, języka), szczególnie u dzieci; należy uprzedzić pacjenta, aby unikał żucia gumy lub jedzenia do czasu przywrócenia normalnego czucia.

Należy zachować środki ostrożności podczas stosowania mepiwakainy u następujących pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi takimi jak:

- choroba naczyń obwodowych,
- zaburzenia rytmu serca, w szczególności pochodzenia komorowego,
- zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego,
- niewydolność serca,
- niedociśnienie.

Mepiwakainę należy podawać ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, którzy mogą mieć mniejszą zdolność wyrównania lub zmiany mogą pogorszyć się ze względu na wydłużenie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Pacjenci z padaczką

Wszystkie leki stosowane do znieczulenia miejscowego należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności ze względu na ich działanie drgawkowe. Pacjenci ze źle kontrolowaną padaczką, patrz punkt 4.3.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę do znieczulenia.

Pacjenci z zaburzeniami nerek

Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę do znieczulenia.

Pacjenci z porfirią

Mepivastetin można stosować u pacjentów z ostrą postacią porfirii, wyłącznie kiedy nie są dostępne bezpieczniejsze zamienniki. Należy zachować ostrożność u wszystkich pacjentów z porfirią, ponieważ ten produkt leczniczy może wywołać porfirię.

Pacjenci z kwasicą

Należy zachować ostrożność w przypadkach kwasicy, takiej jak w nasileniu niewydolności nerek lub nieleczzonej cukrzycy typu 1.

Pacjenci w podeszłym wieku

U takich pacjentów należy stosować mniejsze dawki (ze względu na brak danych klinicznych).

Mepiwakainę należy podawać ostrożnie u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne/ przeciwzakrzepowe lub u pacjentów z zaburzeniami krzepliwości krwi, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Większe ryzyko krwawienia związane jest raczej z procedurą podawania niż z samym produktem leczniczym.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Dentyści stosujący środki miejscowo znieczulające powinni być dobrze zaznajomieni z diagnozowaniem i leczeniem nagłych sytuacji, które mogą wynikać z ich stosowania. Za każdym razem, gdy stosowany jest środek miejscowo znieczulający, powinny być dostępne następujące urządzenia/preparaty medyczne oraz założona na stałe kaniula żylna:

- Leki przeciwdrgawkowe (benzodiazepiny, np. diazepam), środki zwiadcujące mięśnie, glikokortykosteroidy, atropina i wazopresory lub adrenalina oraz roztwór elektrolitów w przypadku ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej.
- Sprzęt do resuscytacji (w szczególności źródło tlenu) umożliwiający sztuczne oddychanie, jeśli jest to wymagane.

Po każdym wstrzyknięciu środka miejscowo znieczulającego należy uważnie i stale monitorować czynności życiowe układu sercowo-naczyniowego i oddechowego (wystarczający dopływ tlenu) oraz stan świadomości pacjenta. Niepokój, lęk, szumy uszne, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, drżenie,

depresja lub osłabienie mogą być pierwszymi objawami ostrzegawczymi toksyczności ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.9).

Hipoksemia i kwasica metaboliczna mogą nasilać działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy. Wczesne opanowanie napadów padaczkowych i mocne wentylowanie dróg oddechowych w hipoksemii i kwasicy może zapobiec zatrzymaniu akcji serca.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych może wymagać dokładnego monitorowania pacjenta (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera 1,87 mg sodu na 1,7 ml roztworu, co jest mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1,7 ml roztworu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Addytywne interakcje z innymi lekami do znieczulenia miejscowego

Działanie toksyczne leków do znieczulenia miejscowego się sumuje. Całkowita dawka podawanych leków do znieczulenia miejscowego nie powinna przekraczać maksymalnej zalecanej dawki stosowanych leków.

Leki przeciwhistaminowe H2 (cymetydyna)

Po jednoczesnym podaniu cymetydyny zgłaszano zwiększenie stężenia anestetyków amidowych w surowicy. Cymetydyna zmniejsza klirens mepiwakainy.

Leki uspokajające (działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy)

Jeśli podawany jest lek uspokajający w celu zmniejszenia niepokoju pacjenta, należy stosować zmniejszone dawki leków znieczulających, ponieważ leki do znieczulenia miejscowego, podobnie jak uspokajające, działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i w połączeniu mogą mieć działanie addytywne.

Leki przeciwarytmiczne

U pacjentów leczonych lekami przeciwarytmicznymi mogą kumulować się działania niepożądane po podaniu mepiwakainy ze względu na podobną budowę chemiczną (takie jak leki klasy I, np. lidokaina).

Inhibitory CYP1A2

Mepiwakaina jest metabolizowana głównie przez enzym CYP1A2. Inhibitory tego cytochromu (np. cyprofloksacyna, enoksacyna, fluwoksamina) mogą zmniejszać jej metabolizm, zwiększać ryzyko działań niepożądanych i przyczyniać się do przedłużonego utrzymywania się lub wystąpienia toksycznego stężenia we krwi. Zwiększone stężenia w surowicy leków znieczulających typu amidowego zgłaszano także po jednoczesnym podaniu cymetydyny, co prawdopodobnie wynika z hamującego wpływu cymetydyny na CYP1A2. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie mepiwakainę z tymi lekami, ponieważ dłużej mogą występować zawroty głowy (patrz punkt 4.7).

Propranolol

Podawanie jednoczesne propranololu może zmniejszać klirens mepiwakainy i w związku z tym zwiększać stężenie leku znieczulającego w surowicy. Należy zachować ostrożność, stosując jednocześnie mepiwakainę i propranolol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak odpowiednich danych dotyczących szkodliwego wpływu mepiwakainy na płodność u zwierząt. Jak dotąd brak danych dotyczących ludzi.

Ciąża

Nie prowadzono badań klinicznych u kobiet w ciąży ani nie odnotowano w literaturze żadnego przypadku podania mepiwakainy 30 mg/ml kobiecie w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały

bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Dlatego, ze względów ostrożności, zaleca się unikanie stosowania mepiwakainy w okresie ciąży, chyba, że jest to konieczne.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu Mepivastesin u kobiet w okresie karmienia piersią. Ze względu na brak danych dotyczących mepiwakainy, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego kobietom w okresie laktacji zaleca się nie karmić piersią przez 10 godzin po podaniu znieczulenia produktem Mepivastesin.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mepivastesin może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy (w tym układowe zawroty głowy, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia) mogą wystąpić po podaniu mepiwakainy (patrz punkt 4.8). Dlatego, pacjenci nie powinni opuszczać gabinetu stomatologicznego, dopóki nie odzyskają w pełni kontroli (zazwyczaj w ciągu 30 minut) po zabiegu stomatologicznym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane po podaniu produktu leczniczego Mepivastesin są podobne do obserwowanych po stosowaniu innych leków typu amidowego do znieczulenia miejscowego. Ogólnie, te reakcje niepożądane zależą od dawki i mogą wynikać z wysokiego stężenia w osoczu spowodowanego przedawkowaniem, szybką absorpcją lub niezamierzonym wstrzyknięciem donaczyniowym. Mogą także wynikać z nadwrażliwości, idiosynkrazji lub zmniejszonej tolerancji pacjenta. Ciężkie działania niepożądane są najczęściej pochodzenia ogólnoustrojowego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane pochodzą z raportów spontanicznych i literatury.

Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość Reakcje anafilaktyczne / rzekomoanafilaktyczne Obrzęk naczynioruchowy (twarz / język / wargi / gardło / krtań ¹ / obrzęk okołoooczodołowy) Skurcz oskrzeli / astma ² Pokrzywka
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Nastrój euforyczny Lęk / nerwowość ³
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy

	Rzadko	Neuropatia ⁴ Nerwoból (ból neuropatyczny) Parestezje (tj. pieczenie, klucie, swędzenie, mrowienie, miejscowe odczucie ciepła lub zimna, bez widocznej fizycznej przyczyny) ust i okolic ust Niedoczulica / drętwienie (ust i wokół ust) Zaburzenia czucia (ust i wokół ust), w tym zaburzenia smaku (np. smak metaliczny, smak zmieniony), brak smaku Zawroty głowy (uczucie oszołomienia) Drżenie ³ Głęboka depresja OUN Utrata przytomności Śpiączka Drgawki (w tym napad toniczno- kloniczny) Zasłabnięcie, omdlenie Stan splątania, dezorientacja Zaburzenie mowy ³ (np. dyzartria, słowotok) Niepokój / pobudzenie ³ Zaburzenie równowagi (brak równowagi) Senność
	Nieznana	Oczopląs Zaburzenia węchu
Zaburzenia oka	Rzadko	Pogorszenie widzenia Nieostre widzenie Zaburzenia akomodacji
	Nieznana	Zespół Hornera Opadanie powiek Enoftalmia Podwójne widzenie (porażenie mięśni gałkoruchowych) Całkowita utrata wzroku (ślepotą) Rozszerzenie źrenic Zwężenie źrenic
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Nieznana	Dyskomfort w uchu Szumy uszne Nadwrażliwość słuchowa
Zaburzenia serca	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca Bradyarytmia Bradykardia Tachyarytmia (w tym dodatkowe skurcze komorowe i migotanie komór) ⁵ Dławica piersiowa ⁶ Zaburzenia przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy) Częstoskurcz Kołatanie serca
	Nieznana	Niewydolność mięśnia sercowego

Zaburzenia naczyniowe	Rzadko	Niedociśnienie (z możliwą niewydolnością krążeniową)
	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Rozszerzenie naczyń krwionośnych Miejscowe/regionalne przekrwienie Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Niewydolność oddechowa Spowolnienie oddechu Bezdech (zatrzymanie oddechu) Ziewanie Duszność ² Przyspieszenie oddechu
	Nieznana	Niedotlenienie (w tym mózgowe) Hiperkapnia ⁷ Dysfonia (chrypka ¹)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności Wymioty Złuszczenie błony śluzowej dziąseł / jamy ustnej / owrzodzenie Obrzęk ⁸ języka, warg, dziąseł
	Nieznana	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, zapalenie dziąseł Nadmierne wydzielanie śliny Dysfagia ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka (wykwity) Rumień Świąd Obrzęk twarzy Nadmierna potliwość (pocenie się lub zlewne poty)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Skurcze mięśni Dreszcze (drżenie)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Obrzęk miejscowy Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Ból w klatce piersiowej Zmęczenie, astenia (osłabienie) Uczucie gorąca Ból w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieznana	Uszkodzenie nerwu

Opis wybranych reakcji niepożądanych

¹ Obrzęk krtani i gardła może zwiastować występowanie z chrypka i (lub) trudnościami w połykaniu;

² Skurcz oskrzeli (zwężenie oskrzeli) może charakterystycznie występować z dusznością;

³ Kilka reakcji niepożądanych, jak pobudzenie, lęk / nerwowość, drżenie, zaburzenia mowy mogą być ostrzegawczymi objawami depresji OUN; Po wystąpieniu tych objawów należy poprosić pacjenta, by głęboko oddychał i rozpocząć obserwację (patrz punkt 4.9);

⁴ Choroby neurologiczne mogące wystąpić z różnymi objawami nieprawidłowych odczuć (tj. parestezje, niedoczulica, zaburzenia czucia, przeczulica, itp.) warg, języka i tkanek ustnych. Dane te pochodzą z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego mepiwakainę

do obrotu, dotyczących głównie zablokowania nerwu w żuchwie obejmującego różne odgałęzienia nerwu trójdzielnego;

⁵ Głównie u pacjentów z chorobami serca i otrzymujących pewne leki;

⁶ U podatnych pacjentów lub pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca;

⁷ Niedotlenienie i hiperkapnia są objawami wtórnymi do niewydolności oddechowej i (lub) do napadów i utrzymującego się wysiłku mięśniowego;

⁸ W wyniku przypadkowego ugryzienia lub ssania warg lub języka podczas trwania znieczulenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Faks: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Rodzaje przedawkowania

Przedawkowanie leków do znieczulenia miejscowego może być bezwzględne, wynikające z wstrzyknięcia nadmiernych dawek lub względne, wynikające z wstrzyknięcia zwykle nietoksycznej dawki w pewnych szczególnych przypadkach. Należą do nich niezamierzone wstrzyknięcie donaczyniowe, nietypowo szybkie wchłanianie do krążenia ogólnoustrojowego lub spowolniony metabolizm i eliminacja tych leków.

Objawy

W przypadku przedawkowania względnego pacjenci na ogół wykazują objawy w ciągu 1-3 minut. Natomiast w przypadku przedawkowania bezwzględnego objawy toksyczności, w zależności od miejsca wstrzyknięcia, pojawiają się po około 20-30 minutach od wstrzyknięcia. Działanie toksyczne zależne jest od wielkości dawki, obejmuje postępujące, coraz poważniejsze objawy neurologiczne, następnie naczyniowe, dotyczące układu oddechowego a w końcu układu sercowo-naczyniowego z objawami takimi jak niedociśnienie, bradykardia, arytmia i zatrzymanie akcji serca.

Toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) rozwija się stopniowo z objawami i reakcjami o wzrastającym nasileniu. Początkowo objawy to pobudzenie, uczucie zatrucia, wrażenie drętwienia warg i języka, parestezje wokół ust, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i słuchu oraz szum w uszach.

Wystąpienie takich zdarzeń podczas wstrzykiwania stanowi sygnał ostrzegawczy, a wstrzyknięcie należy natychmiast przerwać.

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występują przy stężeniach w osoczu przekraczających te, które wpływają toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego są zwykle poprzedzone objawami toksyczności ze strony OUN, jeśli pacjent nie został wprowadzony w znieczulenie ogólne lub nie otrzymał silnych leków uspokajających (np. z grupy benzodiazepin lub barbituranów). Objawy ostrzegawcze, takie jak sztywność stawów i mięśni lub drżenia mogą poprzedzać utratę przytomności i napad uogólnionych drgawek. Napad może trwać od kilku sekund do kilku minut i szybko prowadzi do niedotlenienia i hiperkapni w wyniku zwiększonej aktywności mięśniowej i niedostatecznej wentylacji. W ciężkich przypadkach może wystąpić zatrzymanie oddechu.

Działania niepożądane związane z toksycznością mogą wystąpić przy stężeniach mepiwakainy w osoczu powyżej 5 mg/l, natomiast drgawki mogą wystąpić przy stężeniu 10 mg/l lub większym. Dane dotyczące przedawkowania są ograniczone.

Kwasica zaostża toksyczne działanie leków do znieczulenia miejscowego.

W razie szybkiego wstrzyknięcia do naczynia wysokie stężenie mepiwakainy we krwi w tętnicach wieńcowych może prowadzić do niewydolności mięśnia sercowego i w następstwie prawdopodobnie do zatrzymania czynności serca, zanim nastąpi uszkodzenie OUN. Dane dotyczące tego działania pozostają kontrowersyjne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie

Jeśli pojawią się oznaki ostrej toksyczności ogólnoustrojowej, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie znieczulenia miejscowego.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, depresja OUN) należy niezwłocznie opanować odpowiednim wspomaganie dróg oddechowych / oddychania i podawaniem leków przeciwdrgawkowych.

Niezwyczajnie istotne jest optymalne dotlenienie i wentylacja oraz wspomaganie krążenia, a także leczenie kwasicy.

Jeśli wystąpi depresja sercowo-naczyniowa (niedociśnienie, bradykardia), należy rozważyć odpowiednie leczenie płynami dożylnymi, lekami obkurczającymi naczynia i (lub) lekami działającymi inotropowo.

Dzieciom należy podawać dawki proporcjonalne do wieku i masy ciała.

Jeśli dojdzie do zatrzymania krążenia, przywrócenie akcji serca może wymagać długotrwałej resuscytacji.

Dializa nie jest skuteczna w leczeniu przedawkowania mepiwakainy. Usuwanie mepiwakainy można przyspieszyć przez zakwaszenie moczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy, leki znieczulające, środki do znieczulenia miejscowego, amidy, mepiwakaina

ATC kod: N01 BB 03

Mechanizm działania

Mepiwakaina należy do amidowych środków miejscowo znieczulających.

Mepiwakaina hamuje odwracalnie przewodnictwo impulsów nerwowych poprzez zmniejszanie lub blokowanie przepływu jonów sodu (Na^+) podczas rozchodzenia się potencjału czynnościowego wzdłuż nerwów. Ponieważ działanie znieczulające rozwija się stopniowo w komórkach nerwowych, próg pobudliwości elektrycznej odpowiednio wzrasta, szybkość narastania potencjału czynnościowego maleje, a przewodzenie impulsów zwalnia. Mepiwakaina charakteryzuje się natychmiastowym działaniem, dużą skutecznością znieczulenia i niską toksycznością.

Mepiwakaina wykazuje niewielkie właściwości zwężania naczyń krwionośnych, co prowadzi do dłuższego czasu działania niż większości innych leków do znieczulenia miejscowego podawanych bez środka zwężającego naczynia. Badania wykazały, że mepiwakaina ma właściwości zwężające naczynia. Ta właściwość może być korzystna, gdy zastosowanie leku zwężającego naczynia jest przeciwwskazane. Kilka czynników, takich jak pH tkanki, pKa, rozpuszczalność w tłuszczach, miejscowe stężenie leku znieczulającego, dyfuzja miejscowego znieczulenia w obrębie nerwu itp., może wpływać na rozpoczęcie i czas trwania znieczulenia miejscowego.

Początek działania

Przy wykonaniu blokady nerwów obwodowych, działanie mepiwakainy występuje szybko (na ogół w ciągu 3 do 5 minut).

Czas trwania znieczulenia

Na ogół znieczulenie miazgi zębowej trwa w przybliżeniu 25 minut po podaniu nasiękowym w obrębie szczęki górnej i około 40 minut po blokadzie nerwu zębodołowego dolnego, natomiast znieczulenie tkanki miękkiej utrzymuje się do około 90 minut po podaniu nasiękowym w obrębie szczęki górnej i około 165 minut po blokadzie nerwu zębodołowego dolnego.

Biodostępność

Dostępność biologiczna wynosi 100% w miejscu działania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W różnych badaniach klinicznych oznaczano maksymalne stężenia w osoczu mepiwakainy (30 mg/ml roztworu) po wstrzyknięciu dookołoustnym podczas standardowych procedur stomatologicznych. Maksymalne stężenie mepiwakainy w osoczu występuje po około 30-60 minutach. Zakres maksymalnego stężenia mepiwakainy wynosił 0,4 - 1,2 µg/ml po około 30 minutach od wstrzyknięcia zawartości jednego wkładu w obrębie jamy ustnej, oraz 0,95 - 1,70 µg/ml po zastosowaniu dwóch wkładów. Stosunek średnich stężeń w osoczu po podaniu zawartości jednego lub dwóch wkładów wynosił około 50%, co świadczy o proporcjonalności dawki dla tych poziomów dawek. Te stężenia w osoczu są znacznie poniżej progu toksyczności dla ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego, odpowiednio od 10 do 25 razy mniej.

Dystrybucja

Mepiwakaina ulega dystrybucji do wszystkich tkanek organizmu. Większe stężenia występują w dobrze ukrwionych tkankach, takich jak wątroba, płuca, serce i mózg. Stopień wiązania mepiwakainy z białkami osocza wynosi do około 75%, mepiwakaina przenika przez barierę łożyska na drodze prostej dyfuzji.

Metabolizm

Podobnie jak wszystkie środki do znieczulenia miejscowego typu amidowego, mepiwakaina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie przez enzymy mikrosomalne (cytochrom P450 1A2 (CYP1A2)). Biorąc to pod uwagę, inhibitory izoenzymów P450 mogą zmniejszać jej metabolizm i zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5.). Ponad 50% dawki jest wydalanane w postaci metabolitów z żółcią, ale prawdopodobnie przechodzą one do krążenia jelitowo-wątrobowego, ponieważ tylko niewielkie ilości występują w kale.

Eliminacja

W fazie eliminacji, okres półtrwania mepiwakainy w osoczu wynosi 2 godziny u dorosłych. Klirens leków typu amid uzależniony jest od przepływu krwi przez wątrobę. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjenta z niewydolnością wątroby i nerek. Czas trwania znieczulenia miejscowego nie ma związku z okresem półtrwania, ponieważ działanie kończy się po usunięciu leku z receptora. Metabolity wydalanane są z moczem, gdzie mniej niż 10% stanowi niezmieniona mepiwakaina.

Eliminację można przyspieszyć przez zakwaszenie moczu (patrz punkt 4.9).
czu (patrz punkt 4.9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólne badania toksyczności (toksyczność po podaniu pojedynczej dawki, toksyczność po podaniu wielokrotnym) przeprowadzone z zastosowaniem mepiwakainy, wykazały dobry margines bezpieczeństwa. Badania *in vitro* i *in vivo* z mepiwakainy chlorowodorkiem nie wykazały działania genotoksycznego tego produktu leczniczego.

Żadne z badań dotyczących toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie wykazało teratogennego działania mepiwakainy.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek roztwór 9% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkład z bezbarwnego, neutralnego szkła typu I zamknięty z jednej strony aluminiowym wieczkiem z krążkiem z gumy bromobutyłowej, a z drugiej strony korkiem z gumy bromobutyłowej.

Metalowa puszka zawiera 50 wkładów po 1,7 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wkład przeznaczony jest do jednorazowego użycia. Jeśli zużyto tylko część zawartości wkładu, resztę należy usunąć.

Po otwarciu wkładu produkt leczniczy należy natychmiast podać pacjentowi.

Nie stosować produktu leczniczego, jeśli jest mętny lub zmienił kolor.

Aby uniknąć skażeń wkłady należy ostrożnie wyjmować z puszek.

Tak jak w przypadku każdego wkładu, osłonę należy zdezynfekować przed użyciem. Należy dokładnie ją przetrzeć albo za pomocą 70% alkoholu etylowego, albo 90% czystego alkoholu izopropylowego do użytku farmaceutycznego.

W żadnym wypadku wkładów nie należy zanurzać w jakimkolwiek roztworze.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierrel S.p.A

Strada Statale Appia 7bis, 46/48

81043 Capua (CE), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1304

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 maja 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 marca 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**