

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ubistesin
40 mg/ml + 5 mikrogrammaa/ml
injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

	1 ml injektionesteliuosta sisältää:	Yksi 1,7 ml:n sylinteriampulli injektionesteliuosta sisältää:
Artikaiinihydrokloridi	40 mg	68 mg
Adrenaliinihydrokloridi, vastaa adrenaliinia	5 mikrog	8,5 mikrog
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:		
Natriumsulfiitti (E 221)	0,6 mg	1,02 mg
Natrium*	0,443 mg	0,753 mg

*Natriumsulfiitin ja natriumkloridin natriumsisältö
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Liuos on kirkas, ei opaalinhohtoinen, väritön neste, jonka pH on 3,6–4,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallispuudutus (infiltraatio- ja johtopuudutus) hammaslääketieteessä pienemmissä toimenpiteissä. Ubistesin on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille (paino noin 20 kg).

4.2 Annostus ja antotapa

Ubistesinia suositellaan käyttämään vain hammashoidossa.

Elvytysvälineet on oltava välittömästi saatavilla.

Annostus

Liuosta on käytettävä pienin mahdollinen määrä, joka saa aikaan riittävän puudutuksen.

Aikuiset:

Poistettaessa yläleuan hammasta riittää tavallisesti 1,7 ml Ubistesin-liuosta hammasta kohti. Kivuliaat

palataaliset injektiot voidaan näin välttää. Kun poistetaan useampia vierekkäisiä hampaita, voidaan injektioiden tilavuutta usein pienentää.

Jos kitalakeen joudutaan tekemään viilto tai ompeleita, annetaan palataalisena injektiona noin 0,1 ml/pistos.

Komplisoitumattomassa alaleuan välihampaiden poistossa riittää yleensä 1,7 ml Ubistesin-liuosta infiltraatiopuudutuksena hammasta kohden. Yksittäisissä tapauksissa tarvitaan bukkaalinen 1–1,7 ml:n lisäinjektio. Harvoissa tapauksissa voidaan tarvita injektio mandibulaariseen aukkoon.

Vestibulaarista 0,5–1,7 ml:n Ubistesin-injektiota infiltraatiopuudutuksena suositellaan alaleuan välihampaiden pulpaan ja kruunuun kohdistuvissa komplisoitumattomissa toimenpiteissä.

Hermojen johtopuudutuksia voidaan käyttää alaleuan poskihampaiden hoidossa.

Erityispotilasryhmät:

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla voi ilmetä Ubistesinin pitoisuuksien suurenemista plasmassa, mikä johtuu heikentyneestä metaboliasta ja pienemmästä jakaantumistilavuudesta. Vaara Ubistesin-valmisteen kumuloitumisesta lisääntyy erityisesti toistuvien antokertojen (esim. lisäinjektio) jälkeen. Annostusta on pienennettävä aikuisten annostussuosituksia pienemmäksi ja mahdolliset sydän- tai maksasairaudet on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Artikaiini metaboloituu myös maksassa. Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat tarvita pienempiä artikaiiniannoksia, koska vaikutus on heillä pidentynyt ja lääkeaine kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Artikaiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä sairastavat potilaat saattavat tarvita pienempiä artikaiiniannoksia, koska vaikutukset kestävät heillä pidempään ja lääke kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

Potilaan tietty genotyyppi: Jos potilaalla tiedetään olevan perinnöllinen tai hankinnainen plasman koliinisteraasiaktiivisuuden puutos, Ubistesin-liuoksen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muut olennaiset erityisryhmät: Annosta on pienennettävä samalla tavoin, jos potilaalla on tiettyjä sairauksia (angina pectoris, arterioskleroosi, ks. kohdat 4.3 ja 4.4) ja potilas käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia artikaiinin ja/tai adrenaliinin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Annossuositukset erityispotilasryhmille: Kaikissa näissä tilanteissa suositellaan pienempää annosta (eli pienintä Ubistesin-tilavuutta, jolla saadaan riittävä puudutus).

Pediatriset potilaat:

Ubistesin-liuosta ei saa antaa alle 4-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

Suosittelu terapeuttinen annos vähintään 4-vuotiaille lapsille (paino noin 20 kg tai enemmän):

Injisoitava määrä määritellään lapsen iän ja painon perusteella sekä toimenpiteen suuruuden mukaan.

Suositteltu annos vähintään 4-vuotiaille lapsille ja nuorille:

Paino (kg)	Suositeltu annostus	
	artikaiinia / mg/lapsi	puudutetta / ml/lapsi
20 - < 30	10–40 mg	0,25–1 ml
30 - < 40	20–80 mg	0,5–2 ml
40 - < 50		
≥ 50 kg	Katso aikuisen annostus	

Koska artikaiini jakautuu nopeasti kudoksiin ja lapsilla luun tiheys on pienempi kuin aikuisilla, pediatriisille potilaille voidaan käyttää infiltraatiopuudutusta johtopuudutuksen sijasta.

Suosittelut enimmäisannokset:

Aikuiset:

Terveille aikuisille artikaiinin enimmäisannos on 7 mg/kg (70 kg painavalle potilaalle 500 mg), joka vastaa 12,5 ml:aa Ubistesin-liuosta.

Enimmäisannos on 0,175 ml liuosta painokiloa kohden (ml/kg).

Lapset:

Annettavan injektion määrä määräytyy lapsen iän ja painon sekä toimenpiteen laajuuden mukaan. Älä kuitenkaan ylitä määrää, joka vastaa 7 mg/kg artikaiinia (Ubistesin: 0,175 ml/kg).

Lapsille suositellut Ubistesin-enimmäisannokset yli 4-vuotiaille lapsille ja nuorille:

Paino (kg) (vastaa pediatria ikäryhmää kasvutaulukkojen ±-rajojen mukaan)	Suurin sallittu annos painoon perustuvan annoksen 7 mg/kg perusteella	
	artikaiinia mg/lapsi	puudutetta ml/lapsi
20 - < 30	140 mg	3,5 ml
30 - < 40	210 mg	5,25 ml
40 - < 45	280 mg	7,0 ml
45 - < 50	315 mg	7,9 ml
50 - < 60	350 mg	8,7 ml
60 - < 70	420 mg	10,5 ml
70 - < 80	490 mg	12,2 ml

Saatavilla on myös Ubistesin forte 40 mg/ml + 10 mikrog/ml -valmiste, joka voi sopia paremmin pitkäkestoisiin toimenpiteisiin ja/tai toimenpiteisiin, joissa leikkausalueen verenvuodon riski on merkittävä (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Hammaslääkintään.

Suonensisäisen injektion välttämiseksi on aspiraatiotesti suoritettava aina vähintään kahdessa tasossa (neulan kierto 180°), vaikkakaan negatiivinen aspiraatiotulos ei kokonaan sulje pois tahattoman ja huomaamattoman suonensisäisen injektion mahdollisuutta.

Injektionopeus ei saa ylittää 0,5 ml:aa 15 sekunnissa eli 1 sylinteriampullia minuutissa.

Vakavat systeemiset reaktiot, jotka johtuvat vahingossa suoneen annetuista injektioista, voidaan useimmissa tapauksissa välttää injektiotekniikalla – aspiraation jälkeen hidas 0,1–0,2 ml:n injektio ja loppuluoksen hidas anto – aikaisintaan 20–30 sekunnin kuluttua.

Avattua sylinteriampullia ei saa käyttää toiselle potilaalle. Ylijäänyt lääke pitää hävittää (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää:

- alle 4-vuotiaille lapsille (paino noin 20 kg)
- tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttaville aineille, natriumsulfiitille (E 221) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikuttavasta aineesta, artikaainista, johtuen Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- tiedossa oleva allergia tai yliherkkyys amidityyppisille paikallispuudutusaineille
- tiedossa oleva plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden puutos, myös lääkkeestä aiheutuva muoto
- vaikea-asteinen, huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton heikentynyt sydämen impulssi- ja johtumisjärjestelmä (esim. II ja III asteen AV-katkos, havaittava bradykardia)
- akuutti sydämen vajaatoiminta
- vaikea hypotensio.

Vasokonstriktoriksi lisätystä adrenaliinista johtuen Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- sydänsairaudet, kuten:
 - epästabili angina pectoris
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti
 - äskettäin tehty sepelvaltimon ohitusleikkaus
 - hoitoon vastaamaton rytmihäiriö, paroksysmaalinen takykardia tai tiheäfrekvenssinen, jatkuva rytmihäiriö
 - hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva vaikea hypertensio
 - hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä (ks. kohta 4.5)
- Valmistetta ei saa käyttää raajojen kärkeisiin.

Apuaineena olevasta sulfiitista johtuen Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- allergia tai yliherkkyys sulfiiteille
- vaikea keuhkoastma.

Ubistesin voi aiheuttaa äkillisen allergisen reaktion, johon liittyy anafylaktisia oireita (esim. bronkospasmi).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ubistesin-valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- angina pectoris (ks. kohdat 4.2 ja 4.3)

- arterioskleroosi
- veren hyytymisen merkittävä heikentyminen tai samanaikainen veren hyytymistä estävä hoito (esim. varfariini) tai verihutaleiden aggregaatiota estävä hoito (esim. hepariini tai asetyylisalisyylihappo) voivat suurentaa verenvuotojen kokonaisriskiä
- potilaille, joilla on verenvuototaipumusta. Verenvuodon vaara on suurentunut etenkin johtopuudutuksen yhteydessä.
- huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton kilpirauhasen liikatoiminta
- heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta, koska tällöin kyky kompensoida pidentynyttä AV-johtumisaikaa on huonontunut
- ahdaskulmaglaukooma
- diabetes
- keuhkosairaudet, erityisesti allerginen keuhkoastma
- feokromosytooma
- epilepsia (vältettävä suuria annoksia!)
- urheilijoiden verinäytteiden yhteydessä, sillä valmiste voi aiheuttaa positiivisia tuloksia. Artikaiinia ei ole tällä hetkellä mainittu WADAn listalla. Luettelossa mainittua adrenaliinia voidaan käyttää verisuonia supistavana aineena paikallispuudutteissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 1,7 ml eli se on olennaisesti natriumiton.

Käyttöön liittyvät varotoimet:

- Tietoja potilaille: Potilaita on kehotettava varomaan aiheuttamasta tahattomia huuli-, kieli-, limakalvo- tai kitapurjevammoja näiden ollessa paikallispuudutteen vaikutuksen alaisina. Siksi potilaan on vältettävä syömistä, kunnes puudutteen vaikutus on lakannut.
- Adrenaliinista aiheutuva veren virtauksen väheneminen hammasytimessä ja siten vaara siitä, että syntynyt aukko hammasytimen onteloon jää huomaamatta, on otettava huomioon hampaan reikää tai kruunua preparaoidessa.
- Injisointia infektoituneille alueille on vältettävä. Koska artikaiinin penetraatio tulehtuneeseen kudokseen on heikompaa, hoito voi epäonnistua.
- Injektion antamista vahingossa laskimoon on vältettävä (ks. kohta 4.2). Laskimoon vahingossa annettuun injektioon tai tahattomaan yliannokseen saattaa liittyä kouristuksia, joita seuraa keskushermostolama tai hengityslama ja sydänpysähdys (ks. kohta 4.9).
- Paikallispuudutteita käyttävien hammaslääkärien on hallittava hyvin näiden puudutteiden käyttöön mahdollisesti liittyvien hätätapausten diagnosointi ja hallinta.
- Aina kun käytetään paikallispuudutusta, seuraavien lääkkeiden/hoitotoimenpiteiden samoin kuin iv-kanyylin on oltava saatavilla:
 - kouristuksia estävät lääkkeet (bentsodiatsepiinit, esim. diatsepaami), lihasrelaksantit, glukokortikoidit, atropiini ja vasopressorit tai adrenaliini sekä elektrolyyttiliuosta vaikeiden allergisten tai anafylaktisten reaktioiden varalta.
 - elvytysvälineet (erityisesti happi), joilla ventilaatiota voidaan tarvittaessa avustaa.
- Potilaan kardiovaskulaarista tilaa, hengityksen vitaalitoimintoja (riittävää hapensaantia) sekä tajunnantasoja on seurattava koko ajan huolellisesti jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen. Levottomuus, tuskaisuus, korvien soiminen, huimaus, näköhäiriöt, vapina, masennus ja uneliaisuus voivat olla varhaisia merkkejä keskushermostotoksisuudesta (ks. kohta 4.9).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen käyttöön vaikuttavat yhteisvaikutukset:

- Vasta-aiheita samanaikaiselle käytölle:

MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävät potilaat

Adrenaliinin sympatomimeettinen vaikutus voi tehostua, jos samanaikaisesti otetaan MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavissa tilanteissa:

Epäselektiivisiä beetasalpaajia käyttävät potilaat

Ei-kardioselektiivisten beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi nostaa verenpainetta Ubistesin-valmisteen sisältämän adrenaliinin vuoksi.

Fentiatsiineja käyttävät potilaat

Fentiatsiinit voivat heikentää adrenaliinin pressorivaikutusta tai kumota tämän vaikutuksen. Näiden aineiden yhteiskäyttöä pitää yleensä välttää. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaan tarkka seuranta on välttämätöntä.

Inhalaatioanesteetit

Tietyt inhaloitavat nukutusaineet, kuten halotaani, voivat herkistää sydäntä katekoliamiinien vaikutukselle ja Ubistesin-valmisteen antaminen voi siksi aiheuttaa rytmihäiriöitä. Ubistesin-valmisteen käyttöä inhalaationa yleisanestesian aikana ja sen jälkeen on vältettävä, mikäli mahdollista.

- Varotoimenpiteet, mukaan lukien annoksen muuttaminen

Paikallisuudutteet

Artikaiinia ja adrenaliinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallisuudutteita. Paikallisuudutteiden toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat kliinisesti merkitseviin muutoksiin muiden lääkevalmisteiden käytössä:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavissa tilanteissa:

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käyttävät potilaat

Adrenaliini voi estää insuliinin eritystä haimasta ja siten heikentää suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksissa ei odoteta esiintyvän merkityksellisiä eroja aikuisten ja pediatristen potilaiden välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Ubistesin-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa artikaiinilla ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa adrenaliinilla on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Ubistesin-liuosta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Pieni määrä artikaiinia erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta on epätodennäköistä, että terapeuttisilla annoksilla olisi vaikutusta rintaruokittuihin vastasyntyneisiin. Ei tiedetä, erittyykö adrenaliini ihmisen rintamaitoon.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ubistesin-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Ubistesin-hoidosta koituvat hyödyt äidille. Imettävän äidin pitää Ubistesin-puudutuksen jälkeen heittää pois ensimmäinen puudutuksen jälkeinen maitoannos ennen imetyksen jatkamista.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa artikaiinilla ei ole havaittu **suoria** tai **epäsuoria** lisääntymistoksisia vaikutuksia .

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Herkillä potilailla Ubistesin-injektio saattaa johtaa reaktiokyvyn ohimenevään heikentymiseen esimerkiksi ajoneuvon kuljettamisen yhteydessä. Lääkärin pitää arvioida jokaisessa tapauksessa erikseen, voiko potilas ajaa autoa tai käyttää koneita. Potilas saa lähteä vastaanotolta aikaisintaan 30 minuutin kuluttua injektioista.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Ubistesinin terapeuttista käyttöä voidaan yleisesti pitää hyvin turvallisena. Syy-yhteyden arviointi haittatapahtumien yhteydessä on vaikeaa, koska syynä voi olla perushammassairaus, hammastoinenpide tai puudutusaine, eikä näitä välttämättä voida selkeästi erottaa toisistaan. Ubistesinin turvallisuusprofiilin kuvaus perustuu julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa todettuihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutus seurannassa myyntiluvan haltijan saamiin tietoihin.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat kipu ja toimenpiteeseen liittyvä kipu (4 %) sekä kosketusarkuus, päänsärky ja turvotus (1–1,3 %). Hermojen häiriöt olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia tai harvinaisia haittatapahtumia.

Valmisteen markkinoilletulon jälkeiset seurantatiedot vahvistavat julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa kuvatun mallin, mutta viittasivat siihen, että haittavaikutusten kokonaisesiintyvyyttä oli vähäisempää, kun huomioidaan, ettei spontaaniraportoinnissa voida laskea esiintyvyyttä.

Allergiatestausta suositellaan, samoin kuin lääkevalmisteen yksittäisten aineosien testausta, jos yliherkkyysoireita epäillään

b) Haittavaikutustaulukko:

Taulukkona esitetty yhteenveto perustuu julkaistujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tietoihin (n = 3 086 potilasta), joita on täydennetty valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä seurantatiedoilla (5 vuoden väliajoin toimitetut tiedot vakavista haittatapahtumista).

<i>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</i>
<i>Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)</i>
<i>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)</i>
<i>Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)</i>
<i>Hyvin harvinainen (< 1/10 000)</i>
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</i>

Elinjärjestelmä	
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*</i> anafylaktinen sokki, tyypin I yliherkkyys
Psykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen</i> levottomuus
	<i>Tuntematon*</i> tuskaisuus
Hermosto	<i>Yleinen</i> päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i> parestesiat, heitehuimaus, hypestesia
	<i>Harvinainen</i> makuhäiriö, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus, pyörtyminen
	<i>Tuntematon*</i> kouristukset, tajunnan tason aleneminen, tajuttomuus, makuaisin puutos, suuri kouristuksellinen epileptiakohtaus, makuaisin herkistyminen, heikentynyt tunto kasvojen alueella, alhainen verenpaine, VI aivohermon pareesi, IV aivohermon pareesi, presynkopoe, vapina, aistihäiriöt
Silmät	<i>Harvinainen</i> blefarospasmi
	<i>Tuntematon*</i> kaksoiskuvien näkeminen, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i> kiertohuimaus (vertigo), korvakipu
	<i>Tuntematon*</i> tinnitus
Sydän	<i>Harvinainen</i> sydämentykytys, takykardia
	<i>Tuntematon*</i> rytmihäiriöt, sydämen harvalyöntisyys, sydänpysähdys
Verisuonisto	<i>Harvinainen</i> Verenvuoto, kalpeus
	<i>Tuntematon*</i> matala verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Harvinainen</i> nenän sivuonteloiden tukkoisuus
	<i>Tuntematon*</i> hengityskatkos, ääntöhäiriö, hengenahdistus, kurkunpään turvotus, nieluturvotus, keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen</i> ientulehdus, pahoinvointi, oksentelu
	<i>Harvinainen</i> ripuli, vatsakipu, huulitulehdus, ummetus, suun kuivuminen, ruoansulatusvaivat, suun haavauma, pahoinvointi/oksentelu, syljen liikaeritys, hampaiden herkkyys, suutulehdus
	<i>Tuntematon*</i> suun heikentynyt tunto, suun turvotus, suun alueen parestesia
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Melko harvinainen</i> liikahikoilu, kutina, ihottuma
	<i>Tuntematon*</i> angioedeema, urtikaria, eryteema

Elinjärjestelmä	
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Harvinainen</i> selkäkipu, lihasten kireys, leukalukko
	<i>Tuntematon*</i> osteonekroosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i> kipu, kosketusarkuus, turvotus
	<i>Melko harvinainen</i> kasvojen turvotus, pistoskohdan turpoaminen, pistoskohdan kipu, pistoskohdan hematooma
	<i>Harvinainen</i> voimattomuus, vilunväreet, väsymys, huonovointisuus, jano
	<i>Tuntematon*</i> injektiokohdan nekroosi, limakalvotulehdus, limakalvoturvotus, kuume
Tutkimukset	<i>Melko harvinainen</i> alentunut verenpaine, tihentynyt sydämen syketaajuus, kohonnut verenpaine
	<i>Harvinainen</i> EKG:ssä viitteet sydänlihaksen hapenpuutteesta, vitaalisten elintoimintojen poikkeavuudet, positiivinen allergiatesti
	<i>Tuntematon*</i> verenpaine ei mitattavissa, hidas sydämen syke
Vammat ja myrkytykset	<i>Yleinen</i> toimenpidekipu
	<i>Harvinainen</i> suun vamma, väärä lääkkeen antoreitti, hermovamma
	<i>Tuntematon*</i> ienvaurio, haavan komplisoituminen, V aivohermon vaurio

* Kaikki esiintyvyydeltään tuntemattomiksi luokitellut haittavaikutukset on havaittu valmisteen markkinoilletulon jälkeen.

Havainnot viittaavat siihen, että hampaiden paikallisuudutuksesta Ubistesin-liuoksella aiheutuva haittavaikutusriski on hyvin pieni.

c) Joidenkin haittavaikutusten kuvaus:

Kaksi haittavaikutustyyppiä on kliinisesti erityisen kiinnostavia, mutta ne eivät ole yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia. Nämä kuvaukset perustuvat pääasiassa valmisteen markkinoilletulon jälkeisen haittavaikutusseurannan tietoihin.

Hermojen häiriöt

Hermojen häiriöt saattavat hammaslääketieteessä johtua eri syistä, perushammasairaudesta, hammastoimenpiteestä, mutta myös paikallisuudutteen suorista haittavaikutuksista. Havainnot kahden haittavaikutuksen esiintyvyydestä (1,15 ei ollut vakavia) 10 miljoonaa myytyä sylinteriampullia kohden viittaavat siihen, että tällaisten häiriöiden riski on vähäinen. Tiedoissa keskitytään vakaviin haittavaikutuksiin, koska tällaiset haittavaikutukset, joihin liittyy pysyvän vaurion vaara, ovat kliiniseltä kannalta merkityksellisiä.

Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli korjautuvia.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireitä todettiin harvoin valmisteen markkinoilletulon jälkeisen haittavaikutusseurannan yhteydessä (2,86 tapahtumaa 10 miljoonaa myytyä sylinteriampullia kohden). Suurin osa reaktioista oli

muuta kuin vakavia, mutta hengenvaarallisia reaktioita ei voida täysin sulkea pois. Allergiatestausta suositellaan, samoin kuin lääkevalmisteen yksittäisten aineosien testausta, jos yliherkkyysoireita epäillään.

Natriumsulfitti (E 221): Voi harvoin aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmia

d) Pediatriset potilaat

Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ei havaittu eroja lasten ja aikuisten turvallisuusprofiilin välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paikallispuudutteen aiheuttamat akuutit hätätilanteet johtuvat yleensä hoidon aiheuttamista suurista plasmapitoisuuksista tai tahattomasta ja nopeasta suonensisäisestä annosta. Yliannostuksen oireet voivat esiintyä joko välittömästi tai viiveellä. Välittömät oireet johtuvat vahingossa annetusta intravaskulaarisesta injektioista tai poikkeuksellisista imeytymisolosuhteista, esim. kudoksen tulehtunut tai runsasverisuoninen. Myöhemmin esille tulevat oireet johtuvat paikallispuudutusliuoksen liian suuresta määrästä aiheutuvasta todellisesta yliannostuksesta ja ilmenevät keskushermosto- ja/tai verisuonioireina.

Yliannostuksia ei ole raportoitu valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

Artikaiinin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Kardiovaskulaariset oireet (elinjärjestelmäluokat: Sydän, Verisuonisto, Tutkimukset): alentunut verenpaine, bradykardia, sydänpysähdys, johtumishäiriö.

Keskushermosto-oireet (elinjärjestelmäluokat: Psykkiset häiriöt, Hermosto, Kuulo ja tasapainoelin, Ruoansulatuselimistö, Luusto, lihakset ja sidekudos, Tutkimukset): ahdistuneisuus, kooma, sekavuustila, heitehuimaus, makuaistin häiriöt, grand mal -kouristukset, lihasnykäykset, pahoinvointi, hengityshalvaus, lisääntynyt hengitystiheys, levottomuus, uneliaisuus, tinnitus, vapina, oksentelu.

Vaarallisimpia oireita hoitotuloksen suhteen ovat alentunut verenpaine, sydänpysähdys, johtumishäiriöt, grand mal -kouristukset, hengityshalvaus ja uneliaisuus/kooma.

Adrenaliinin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Verenpaineoireet (elinjärjestelmäluokat: Verisuonisto, Tutkimukset): kohonnut systolinen verenpaine, kohonnut diastolinen verenpaine, kohonnut laskimopaine, kohonnut keuhkovaltimopaine, hypotensio.

Sydänoireet (elinjärjestelmäluokka: Sydän): bradykardia, takykardia, sydämen rytmihäiriöt (esim. eteis-takykardia, eteis-kammiokatkos, kammiotakykardia, kammioisälyönnit).

Nämä oireet voivat johtaa hengenvaarallisiin tilanteisiin sekä keuhkoedeemaan, sydänpysähdykseen, munuaisten toimintahäiriöön ja metaboliseen asidoosiin.

Hoito

Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, paikallispuudutusaineen antaminen pitää lopettaa.

Yleiset perustoimenpiteet:

Diagnostiset (hengitys, verenkierto, tajunnantila), elvytys ja/tai vitaalitoimintojen ylläpito (hengitys ja verenkierto), hapen antaminen, laskimoyhteyden avaaminen.

Erityiset toimenpiteet:

Hypertensio:	Yläruumis koholle, tarvittaessa sublinguaalisesti nifedipiiniä.
Kouristukset:	Suojaa potilas vammoilta, tarvittaessa bentsodiatsepiinejä (esim. diatsepaamia laskimoon).
Hypotensio:	Vaakataso, tarvittaessa laskimoinfuusiona fysiologista elektrolyyttiliuosta, verenpainetta nostavaa lääkettä (esim. etilefriiniä laskimoon).
Bradykardia:	Atropiinia laskimoon.
Anafylaktinen sokki:	Ota välittömästi yhteyttä ensiapuun, aseta sillä aikaa potilas sokkiasentoon, runsaasti fysiologista elektrolyyttiliuosta infuusiona, tarvittaessa adrenaliinia laskimoon, kortisonia laskimoon.
Sydänpysähdys:	Välitön sydän-keuhkoelvytys, ota yhteyttä ensihoitolääkäriin.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet, ATC-koodi: N01B B58

Vaikutusmekanismi:

Ubistesin sisältää artikaiinia, joka on hammaslääketieteessä käytettävä amidityyppinen paikallispuudutusaine. Artikaiini estää palautuvasti vegetatiivisten hermosäikeiden, tuntohermosäikeiden ja motoristen hermosäikeiden ärtyvyyttä. Artikaiinin vaikutusmekanismina pidetään hermosäikeiden membraaneissa sijaitsevien jänniteriippuvaisten Na⁺-kanavien salpausta.

Adrenaliini aiheuttaa paikallisen vasokonstriktion ja verenkierron vähenemisen, jolloin artikaiinin imeytyminen hidastuu. Tuloksena on suurempi paikallispuudutteen pitoisuus vaikutuskohdassa ja pitempi vaikutus, myös systeemisten haittavaikutusten esiintyminen vähenee. Verenvuototaipumus vähenee kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Nopea puudutuksen alkaminen – puutuminen tapahtuu noin 1–3 minuutissa infiltraatiopuudutuksen yhteydessä ja hieman hitaammin johtopuudutuksen yhteydessä (enintään 9 minuutin kuluttua injektioista). Pulpaalipuudutuksessa Ubistesinin vaikutus kestää vähintään 45 minuuttia ja pehmytkudospuudutuksessa 120–240 minuuttia.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Ubistesin-puudutuksen onnistumisprosentti vaihtelee, mihin käytetty puudutusmenetelmä ja edellä mainitut tekijät vaikuttavat. Onnistumisprosentin voidaan yleensä odottaa olevan kerta-annoksen jälkeen noin 90 % tai suurempi, jos lääke annetaan annettujen ohjeiden mukaan.

Puudutus epäonnistuu useimmin alaleuan alveolaarisen johtopuudutuksen yhteydessä. Jos puudutus ei

onnistu tai hammastoimenpide ja leikkaus kestävät pitkään, toistuvien tai lisäännosten antaminen voi olla tarpeen. Erityistilanteissa, kuten alaposkihampaiden akuutin korjautumattoman pulpiitin yhteydessä, voidaan tarvita erityisiä tai vaihtoehtoisia puudutusmenetelmiä.

Ubistesin on yleensä hyvin siedetty, mutta haittavaikutuksia ei voida kuitenkaan täysin sulkea pois (ks. kohta 4.8), etenkin yliannostustilanteissa (ks. kohta 4.9).

Pediatriset potilaat:

Ubistesin fortin käyttöä vähintään 4-vuotiaille pediatrisille potilaille voidaan harkita, jos tarvitaan pitkäkestoista puudutusta, jossa verenkiertoa on tarpeen vähentää, esim. kirurgisten hammastoimenpiteiden aikana. Saatavana on myös vähemmän adrenaliinia sisältävää Ubistesin-valmistetta, joten tämän paikallispuudutteen käyttöä pediatrisille potilaille suositellaan, samoin kuin muiden kivun tunnetta ja jännitystä vähentäviä toimenpiteitä, myös sedaatiota.

Pediatrisille potilaille aiheutuu suhteellisen usein (raporttien mukaan 13 %:lla kaikista tapauksista) vamma hammaslääkärin vastaanotolla vielä puudutuksen jäljiltä puudutettuna olevaan pehmytkudokseen, joten on käytettävä paikallispuudutetta, jonka vaikutusaika on sopiva.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Artikaiini imeytyy nopeasti ja lähes täysin. Intraoraalisen injektion jälkeen artikaiinin huippupitoisuus T_{max} plasmassa saavutetaan noin 10–15 minuutin kuluttua.

Jakautuminen:

Artikaiini sitoutuu 95-prosenttisesti seerumin plasmaproteiineihin. Jakautumistilavuus on 1,67 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika on noin 20 minuuttia.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Artikaiini hydrolysoituu nopeasti kudoksen ja plasman koliiniesteraasien vaikutuksesta pääasialliseksi inaktiiviseksi metaboliitiksi artikaiinihapoksi, joka metaboloituu edelleen artikaiinihappoglukuronidiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että ihmisen maksan mikrosomi P450 -isoentsyymijärjestelmä metaboloii lähes kvantitatiivisesti noin 5–10 % saatavissa olevasta artikaiinista artikaiinihapoksi. Artikaiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsaan. Artikaiini läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Adrenaliini hajoaa nopeasti maksassa ja muissa kudoksissa. Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta.

Erityispotilasryhmät:

Iän vaikutus: Ubistesin-valmisteen farmakokineetiikkaa pediatrisilla tutkimuspotilailla selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuudesta saadut tiedot 3–12-vuotiaille lapsille ylä- tai alaleuan huulipoimuun annetusta infiltraatiopuudutuksesta (artikaiinia 40 mg/ml + adrenaliinia 5 mikrogrammaa/ml) hammastoimenpiteen yhteydessä osoittivat, että pitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset kuin aikuisilla. Huippupitoisuus oli havaittavissa selkeästi aiemmin kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, kun taas puhdistuma plasmasta oli lisääntynyt. Artikaiiniannoksen painoon perustuvaa (mg/kg) annosta ei tarvitse muuttaa lapsille ikään liittyvien farmakokineettisten erojen perusteella. Artikaiinin farmakokineetiikka ei muutu merkittävästi iän myötä, ja erot nuorempiin verrattuina ovat pieniä ja merkityksettömiä.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Ubistesin-liuosta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö. Artikaiini metaboloituu aluksi pääasiassa inaktiiviseksi artikaiinihapoksi seerumin esteraasien vaikutuksesta. Maksan vajaatoiminta ei muuttanut merkittävästi artikaiinin metaboliaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla inaktiivisen artikaiinihapon puoliintumisaika saattaa olla tavallista pidempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Artikaiinin toksiset vaikutukset, joita olivat vapina, kiertoahuimaus ja toonis-klooniset kouristukset, eivät riippuneet antotavasta (iv, im, sc tai po) eivätkä eläinlajista. Näiden oireiden kesto ja voimakkuus riippuivat annoksesta; suurilla annoksilla (kerta-annos noin 50–100 mg/kg) kouristukset johtivat kuolemaan ja pienillä annoksilla kaikki oireet hävisivät 5–10 minuutin kuluessa. Letaalit artikaiiniannokset aiheuttivat hiirille (iv ja sc) ja rotille (iv, im, sc ja po) keuhkoedeemaa. Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittävässä tutkimuksessa ei havaittu vanhemmille toksisuutta aiheuttavilla annoksilla haitallisia vaikutuksia uroksen eikä naaraan hedelmällisyyteen.

Artikaiinilla ei havaittu olevan vaikutusta kohdussa olevan alkion tai sikiön kehitykseen eikä se aiheuttanut luuston tai elinten epämuodostumia rotilla, kaneilla tai kissoilla.

Kun poikasiaan imettäville rotille annettiin suuria emolle toksisia annoksia (80 mg/kg/vrk) artikaiinia, poikasissa havaittiin silmien aukeamisen viivästyvän ja passiivisissa selviytymistesteissä epäonnistumisen lisääntyvän.

Adrenaliini voi olla teratogeeninen rotille, mutta tällöin annetut annokset olivat 25 kertaa ihmisille annettavia terapeuttisia annoksia suurempia.

Laskimoannostelussa adrenaliini, suhteessa 1:100 000, lisäsi artikaiinin toksisuutta rotilla ja hiirillä, mutta ei kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumsulfiitti (E 221)

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo 14 % (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidiliuos 9 % (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Sylinteriampulli on valmistettu värittömästä luokan I lasista.

Tulppa ja kuminen kiekko on valmistettu butyylikumista.

Punainen alumiinikorkki on valmistettu alumiini-rauta-silikoni-seoksesta.

Metallikotelossa 50 kpl 1,7 ml:n sylinteriampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa valmiste on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten, värjäytymien ja pakkauksen vahingoittumisen varalta. Valmistetta ei saa käyttää, jos tällaisia virheitä havaitaan.

Valmiste on tarkoitettu ainoastaan kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä välittömästi ensimmäisen käyttökerran jälkeen paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

3M Deutschland GmbH
Carl-Schurz-Strasse 1
DE-41453 Neuss
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17295

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2002 / 16.1.2006 / 16.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2016