

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Citanest Dental Octapressin® 30 mg/ml + 0,54 µg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 30 mg prilokaiinihydrokloridia ja 0,54 µg/ml felypressiiniä.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus:

Citanest Dental Octapressin injektioneste on steriili, isotoninen vesiliuos, jonka pH on 3,5-5,2.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Infiltraatiopuudutus hammaslääkinnällisissä toimenpiteissä, kun iskemiaa injektiokohdassa ei tarvita. Alueellinen hermopuudutus hammaslääkinnällisissä toimenpiteissä.

4.2. Annostus ja antotapa

Citanest Dental Octapressinin vaikutus alkaa nopeasti infiltraation jälkeen, keskimäärin 2-3 minuutissa. Alaleuan täydelliseen puutumiseen tarvitaan vähintään 5 minuuttia tai pidempi aika. Tehokkaan puutumisen kesto on yksilöllistä ja riippuu puudutusmenetelmästä. Infiltraation jälkeen puutuminen kestää keskimäärin 45 minuuttia. Onnistunut alueellinen puudutus, esim. mandibulaaripuudutus, kestää 2 tuntia tai kauemmin.

Puudute tulee aina ruiskuttaa hitaasti ja aspiraatio on tehtävä huolellisesti sekä ennen ruiskutusta että ajoittain sen aikana. Näin vältetään tahaton suonensisäinen injektio, joka voi aiheuttaa toksisia vaikutuksia.

Puudutuksessa tulee käyttää matalinta tehokkaan puutumisen aikaansaavaa annosta. Puudutteen annostus riippuu myös puudutettavasta suuontelon alueesta, alueen kudosten verisuonikkuudesta ja puudutusmenetelmästä. Kokonaisannos määräytyy potilaan iän, koon ja fyysisen kunnon mukaan.

Ennen ruiskuttamista suositellaan aspiraatiota (mieluiten passiivinen aspiraatio), sillä se vähentää suonensisäisen injektion mahdollisuutta sekä minimoi mahdolliset haittavaikutukset ja puudutuksen epäonnistumisen.

Parestesiaan johtavien traumaattisten hermovaurioiden välttämiseksi tulee käyttää sopivaa antomenetelmää. Hammashoidossa käytettävät sylinteriampullit voivat aiheuttaa painetta

ruiskutuksen aikana, jolloin puudute voi kulkea hermossa vastapäivään hermonsisäisen injektion yhteydessä. Hermonsisäisen injektion sekä hermovaurioiden riskin minimoimiseksi tulee neulaa aina vetää hiukan taaksepäin, jos parestesiaa alkaa esiintyä injektion aikana. Alueellisissa puudutuksissa suositellaan käytettäväksi lyhytsärmäistä neulaa (tällöin voidaan käyttää puuduttavaa voidetta vähentämään neulan piston aiheuttamaa kipua), kun taas infiltraatiopuudutukseen suositellaan terävämpää (pitkäsärmäistä) neulaa.

Useimmissa hammaslääkinnällisissä toimenpiteissä riittävä puuduteannos on seuraava: Normaalit terveet aikuiset: 1-5 ml (= 30-150 mg prilokaiinihydrokloridia). Tavallisten hammastoimenpiteiden yhteydessä annos ei saa ylittää 10 ml:aa (= 300 mg prilokaiinihydrokloridia). Alle 10-vuotiaat lapset: 1-2 ml (= 30-60 mg prilokaiinihydrokloridia).

Nopea ruiskutus voi aiheuttaa komplikaatioita (ks. 4.9. Yliannostus) jo pienen puuduteannoksen jälkeen, koska puudutteen pitoisuus on liuoksessa korkea. Komplikaatioita saattaa esiintyä etenkin tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä. Verisuoneen injisointi puudute voi kulkeutua vastavirtaan ja joutua päähän tai niskan alueen puudutuksissa aivoihin.

4.3. Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys amidityyppisille puudutteille tai liuoksen sisältämille aineille. Synnynnäinen tai idiopaattinen methemoglobinemia.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prilokaiinihydrokloridi-puudutteen turvallisuus ja tehokkuus riippuu oikeasta annostelusta ja injektiotekniikasta sekä riittävästä varotoimenpiteistä ja mahdollisten komplikaatioiden hoitovalmiudesta.

Vaikka felypressiini yhdessä prilokaiinin kanssa käytettynä aiheuttaa vain harvoin haittavaikutuksia, se voi nostaa verenpainetta tai aiheuttaa sepelvaltimon supistumista, jos sitä yliannostellaan.

Ennen puudutteen antamista tulee varmistaa, että elvytysvälineet, kuten hapetusvälineistö ja ventilaatiolaitteet apuvälineineen sekä lääkkeet ovat välittömästi saatavilla toksisten reaktioiden hoitamiseksi.

Potilasta on kehoitettava olemaan varovainen, jottei hän vahingossa vaurioita huuliaan, kieltään, posken limakalvoa tai pehmeää kitalakea niiden ollessa puutuneita. Ruokailu tulisi siirtää siksi kunnes tunto on palannut. Pään ja niskan alueella intravaskulaarinen injektio jopa pienellä puudutemäärällä voi aiheuttaa samankaltaisia systeemisiä haittavaikutuksia kuin muilla alueilla tapahtuneen suuremman tahattoman suonensisäisen injektion yhteydessä esiintyvät vaikutukset.

Vaikka hammaslääkinnällisissä toimenpiteissä käytetyn Citanest Dental Octapressinin määrä on yleensä pieni, tarvitsevat tietyt potilaat erityistä huomiota vakavien haittavaikutusten riskin estämiseksi, esim:

- Sydämen osittaista tai täydellistä johtumishäiriötä sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on antiarytmialääkitys (erityisesti ryhmä III). Puudutteet voivat heikentää sydämen johtumista. Potilaan tilaa tulee seurata tarkoin hoidon aikana.

- Pitkälle edennyttä maksasairautta tai munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavat potilaat
- Iäkkäät henkilöt ja huonokuntoiset potilaat.

Puudutteita tulee antaa varoen potilaille, joilla on vakava tai hoitamaton kohonnut verenpaine, vakava sydäntauti, vaikea anemia tai eri syistä johtuva verenkiertohäiriö tai muu sairaus. Puuduttamista tulee välttää, jos puudutettavaksi tarkoitettulla alueella on tulehdus.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prilokaiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät rakenteeltaan puudutteita muistuttavia lääkkeitä, kuten esim. ryhmän III antiarytmialääkkeitä, koska toksiset vaikutukset ovat additiivisia. Potilaan tilaa tulee seurata hoidon aikana (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Läkkeet, jotka saattavat edistää methemoglobiinin muodostusta, esim. sulfonamidit, malarialäkkeet ja eräät typpiyhdisteet, voivat lisätä tätä prilokaiinin aiheuttamaa haittavaikutusta.

Felypressiini ei alhaisen akuutin toksisuutensa vuoksi lisää prilokaiiniliuoksen toksisuutta.

4.6. Raskaus ja imetys

Valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä on runsaasti kokemuksia. Epämuodostumien esiintymisen lisääntymistä tai muuta suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta sikiöön ei ole todettu.

Methemoglobinemian esiintymistä vastasyntyneellä on raportoitu, kun äiti on saanut yli 600 mg:n prilokaiiniannoksia.

Pieniä määriä prilokaiinia voi erittyä äidinmaitoon. Terapeuttisia annoksia käytettäessä on epätodennäköistä, että siitä olisi haittaa lapselle. Tietoa felypressiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Puudutteilla voi olla lievä vaikutus mielentilaan annoksesta riippuen ja ne voivat tilapäisesti huonontaa liikkumis- ja koordinaatiokykyä.

4.8. Haittavaikutukset

Hammastoinenpiteissä käytetyillä annoksilla Citanest Dental Octapressinin käytön yhteydessä on erittäin harvoin esiintynyt haittavaikutuksia. Jos haittavaikutuksia esiintyy, ne ovat luonteeltaan hyvin samankaltaisia kuin muiden puudutteiden yhteydessä esiintyvät haittavaikutukset.

1.1.1 Allergiset reaktiot

Amidityyppisten puudutteiden aiheuttamat allergiset reaktiot ovat harvinaisia (vakavimmissa tapauksissa anafylaktinen sokki).

Neurologiset komplikaatiot

Neurologisten (esim. pitkittynyt neurologinen vajaakuntoisuus) haittavaikutusten esiintyminen puudutteiden käytön yhteydessä on vähäistä. Neurologiset reaktiot riippuvat käytetystä puudutteesta,

annostiestä ja potilaan fyysisestä kunnosta. Ne liittyvät usein ruiskutustekniikkaan eivätkä lääkkeeseen (ks. 4.2. Annostus ja antotapa). Regionaalipuudutuksen aiheuttamia neurologisia haittavaikutuksia ovat olleet pitkittynyt puutuminen, parestesia ja muut tuntohäiriöt.

Akuutti systeeminen toksisuus

Prilokaiini voi aiheuttaa akuutteja toksisia oireita, jos systeemiset pitoisuustasot ovat korkeat tahattoman suonensisäisen injektion, nopean imeytymisen tai yliannostuksen seurauksena (ks. 4.9. Yliannostus ja 5.1. Farmakodynamiikka).

1.1.2 Methemoglobinemia

Methemoglobiinin muodostumisen aiheuttamaa syanoosia voi esiintyä prilokaiinin annostelun jälkeen. Jopa suhteellisen pienet, toistuvat prilokaiiniannokset voivat aiheuttaa kliinisesti merkitsevän methemoglobinemian.

Hemoglobiinin muuttumisen methemoglobiiniksi aiheuttaa prilokaiinin metaboliitti, ortotoluidiini, jolla on pitkä puoliintumisaika sekä taipumus keräytyä. Ortotoluidiini puolestaan muuttuu 4- ja 6-hydroksitoluidiiniksi. Methemoglobiini on kohonnut kliinisesti merkittäväälle tasolle suurilla prilokaiinipitoisuuksilla saaneilla potilailla. Syanoosia esiintyy silloin, kun methemoglobiinin pitoisuus veressä nousee 1-2 g:aan/100 ml (6-12 % normaalista hemoglobiinipitoisuudesta). Methemoglobiini hapettuu hyvin hitaasti takaisin hemoglobiiniksi. Tätä prosessia voidaan kuitenkin suuresti nopeuttaa antamalla metyleenisiniliuosta i.v. (ks. 4.9. Yliannostus/ Methemoglobinemian hoito).

Normaaleilla potilailla hapenkuljetuskyvyn huonontuminen on yleensä hyvin vähäistä, mistä johtuu, että syanoosi on yleensä oireeton. Vaikeaa anemiaa sairastavilla potilailla se voi kuitenkin aiheuttaa merkittävän hypoksemian. On tärkeää poissulkea muut vakavat syanoosin syyt, kuten akuutti hypoksemia ja/tai sydämen vajaatoiminta.

Hammaslääkinnällisissä toimenpiteissä käytettävät prilokaiiniannokset (1-5 ml Citanest Dental Octapressiniä, so. 30-150 mg 3 %:sta prilokaiinihydrokloridia sekä 0,54 µg/ml felypressiniä) tuskin aiheuttavat methemoglobinemiaa. Kuitenkin methemoglobinemiaa on raportoitu suurten yliannosten yhteydessä.

HUOM! Jo hyvin alhaiset methemoglobiinipitoisuudet voivat häiritä pulssioksimetrin toimintaa, tällöin oksimetri näyttää virheellisesti alhaisen hapen kyllästysasteen.

4.9. Yliannostus

Koska prilokaiini on amino-amidityyppisistä puudutteista vähiten toksinen, se on erittäin käyttökelpoinen korkeita puuduteannoksia vaativissa toimenpiteissä. Methemoglobinemian riski tulee kuitenkin aina ottaa huomioon.

Akuutit hätätilanteet ovat yleensä annoksesta riippuvia ja voivat johtua liian suurten annosten aiheuttamista korkeista plasmapitoisuuksista, nopeasta imeytymisestä (so. plasmapitoisuuden kasvuvauhdista) tai tahattomasta suonensisäisestä injektioista. Ne voivat myös olla yliherkkyyden tai potilaan alentuneen sietokyvyn aiheuttamia.

2 Akuutti systeeminen toksisuus

Keskushermoston reaktiot ovat kiihottavia tai lamaavia. Niille on luonteenomaista hermostuneisuus, tinnitus, nykiminen, euforia, uneliaisuus, näköhäiriöt, huimaus, kouristukset, tajuttomuus ja mahdollisesti hengityksen pysähtyminen. Kiihottuneisuusreaktiot voivat olla hyvin lyhytkestoisia tai niitä ei esiinny lainkaan, ja silloin toksisuuden ensimmäinen oire on uneliaisuus, josta kehitty

tajuttomuus ja jopa hengityksen pysähtyminen.

Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat lamaan ja niille on luonteenomaista verenpaineen aleneminen, sydänlihaksen heikkeneminen, bradykardia ja jopa sydänpysähdys. Sydänverenkierroksen toiminnan heikkenemisen merkit ja oireet aiheutuvat yleensä vasovagaalisesta reaktiosta, varsinkin jos potilas on pystyasennossa. Oireet ovat harvemmin suoranaisesti itse lääkkeen aiheuttamia. Vaikeasti havaittavat ennakoivat oireet kuten hikoilu, heikotuksen tunne sekä pulssin ja aistien häiriöt voivat johtaa aivojen hapenpuutteeseen ja sydänkohtaukseen tai vakavaan kardiovaskulaariseen kollapsiin. Kardiovaskulaarisia oireita esiintyy ainoastaan kaikkein vakavimmissa tapauksissa ja niitä yleensä edeltää keskushermoston myrkytysoireet.

Asidoosi tai hypoksia voivat lisätä potilaalla toksisten vaikutusten riskiä tai voimakkuutta sekä keskushermosto- että sydän- ja verenkiertojärjestelmässä.

3 Akuutin toksisuuden hoitaminen

Akuutin systeemisen toksisuuden välitön hoitaminen tapahtuu seuraavasti:

- Aseta potilas selinmakuulle ja nosta jalat ylös 30-45° kulmaan.
- Varmista hengityksen esteetön kulku. Jos ventilaatio ei ole riittävä, potilaalle annetaan happea, jos sitä on saatavilla. Tämä on tärkeää siksi, että asidoosi lisää toksisuutta.
- Kouristusten hoitoon kuuluu riittävän hapensaannin varmistaminen ja kouristusten lopettaminen. Jos kouristukset jatkuvat riittävästä ventilaatiosta huolimatta, annetaan 5-15 mg diatsepaamia tai 50-200 mg tiopentaalia i.v. kouristusten lopettamiseksi. Koska tällainen hoito taas voi lamata hengitystä, tulee tarpeellisten ventilaatiovälineiden ja elvytyslaitteiden olla saatavilla.
- Verenkierron lamaantumisen hoitoon saatetaan kliinisen tilanteen mukaan tarvita i.v. nesteytystä ja mahdollisesti vasopressoria (esim. efedriiniä 5-10 mg i.v., annos voidaan toistaa tarvittaessa 2-3 minuutin kuluttua).
- Jos potilas ei reagoi eikä karotispulssia tunnu, aloitetaan elvytys.

4 Akuutin metemoglobinemian hoitaminen

Jos kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa esiintyy, se voidaan nopeasti hoitaa antamalla yksi laskimonsisäinen injektio 1 %:sta metyleenisiniliuosta, 1 mg/painokg, 5 minuutin aikana. Syanoosi häviää noin 15 minuutissa. Annosta ei tule toistaa, koska metyleenisini korkeina pitoisuuksina toimii hemoglobiinin hapettimena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen luokitus: Paikallisuudutteet. ATC-koodi: N01BB54.

Prilokaiini on amidityyppinen puudute, jonka puuduttavat ominaisuudet ja vaikutuksen kesto ovat samat kuin lidokaiinin. Octapressin (felypressiini) soveltuu vaikutuksen paikantamiseen vaihtoehtona adrenaliinille, jos paikallinen iskemia ei ole välttämätöntä.

Prilokaiini, kuten muutkin puudutteet, vaikuttaa reversiibelisti impulssien johtumiseen estämällä natriumionien pääsyn hermon solukalvon läpi soluun sisälle. Amidityyppisten puudutteiden arvellaan vaikuttavan solukalvon natriumkanavissa.

Puudutteilla voi olla salpaava vaikutus myös aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittäviin kalvoihin. Jos erittäin suuria annoksia puudutetta joutuu nopeasti verenkiertoon, ilmenee toksisia oireita pääasiassa keskushermostossa ja sydän- ja verenkiertoelimissä. Keskushermostotoksisuus (ks. 4.9. Yliannostus) ilmenee jo alhaisemmilla plasmapitoisuuksilla ja edeltää yleensä kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Puudutteiden suora vaikutus sydämeen hidastaa johtumista, heikentää sydämen supistusvoimaa ja voi aiheuttaa sydänpysähdyksen.

5.2. Farmakokinetiikka

Prilokaiinin pKa on 7,9 ja N-heptaani/pH 7,4 puskurijakokerroin 0,9.

Prilokaiini sitoutuu 40-55 %:sesti plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa₁ glykoproteiiniin.

Prilokaiini jakautuu verestä edelleen nopeasti ja sen jakautumistilavuus on 190-260 litraa. Prilokaiinin eliminaation puoliintumisaika on 1,6 tuntia.

Prilokaiini läpäisee istukkaesteen helposti ja vapaat plasmapitoisuudet ovat samat sekä sikiöllä että äidillä. Ne voivat ionisidonnaisuudesta johtuen olla sikiöllä asidoosin yhteydessä hieman korkeammat. Prilokaiinin eliminaation puoliintumisajasta vastasyntyneellä ei ole tietoa.

Maksassa prilokaiini metaboloituu pääasiassa amidihydrolyysissä o-toluidiiniksi ja Npropyyliamiiniksi. O-toluidiini hydroksiloituu edelleen 2-amino-3-hydroksitolueeniksi ja 2-amino-5-hydroksitolueeniksi eli metaboliiteiksi, joiden uskotaan aiheuttavan methemoglobinemiaa.

Vain pieni määrä prilokaiinia (alle 5 %) erittyy muuttumattomana virtsaan. In vitro- ja eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet prilokaiinin metaboloituvan sekä keuhkoissa että munuaisissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prilokaiini on ollut laajassa kliinisessä käytössä monet vuodet, joten sen terapeuttinen käyttö on hyvin tunnettu ja dokumentoitu. Tämän vuoksi näitä kokemuksia voidaan pitää tärkeämpinä kuin tuloksia eläintutkimuksista, jotka on tehty vuosikymmeniä sitten.

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että prilokaiinin akuutti toksisuus ilmenee samalla tavalla kuin suurten puuduteannosten vaikutukset keskushermostoon ja sydän- ja verenkiertojärjestelmään. Myös prilokaiinin akuutti toksisuus on parenteraalisen annon jälkeen kohtalainen tai korkea. Rotille, koirille ja apinoille annetun toistetun, tavallista kliinistä annosta huomattavasti suuremman, subkutaanisen annoksen jälkeen ei havaittu toksisia vaikutuksia. Poikkeus on methemoglobinemia, joka havaittiin yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Prilokaiinin käytön yhteydessä voi satunnaisesti esiintyä methemoglobinemiaa.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymiseen liittyvissä toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia. Prilokaiini ei myöskään osoittautunut mutageeniseksi Ames/Salmonella imeväismikrosomi -in vitro -testissä eikä in vivo -testissä hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkloridi, suolahappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Hammastoinenpiteiden yhteydessä ei suositella käytettäväksi Citanest Dental Octapressinin lisäksi muita aineita.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä. Liuos ei saa jäätää.

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

100 x 1,8 ml sylinteriampullit

100 x 1,8 ml itseaspiroivat sylinterimpullit

Sylinteriampullit ovat lasia ja niissä on kumimäntä/itseaspiroiva kumimäntä sekä kumitiivisteiset alumiinikorkit.

Sylinteriampullit ja itseaspiroivat sylinteriampullit eivät sisällä säilytysainetta ja ovat siten tarkoitettu kertakäyttöön.

6.6. Käyttö ja -käsittelyohjeet

Sylinteriampullien kumiosien tai koko ampullin desinfiointi tulee tehdä pyyhkimällä ne desinfiointiaineeseen kostutetulla vanutupolla. Upottamista desinfiointiaineeseen tulee välttää, sillä on olemassa vaara, että kumi- ja alumiiniosat vahingoittuvat ja puudute kontaminoituu.

Sylinteriampulleja ei saa autoklavoida, koska sulkimet eivät kestä autoklavointia.

Liukset eivät sisällä säilytysainetta ja ne tulee käyttää välittömästi, kun ampulli on avattu. Ylijäänyt liuos hävitetään.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DENTSPLY Limited

Building 3

The Heights

Weybridge, Surrey, KT13 0NY

Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

3259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.4.1966/25.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.12.2014