

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ubistesin Mild
40 mg/ml + 2,5 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
Adrenaliini adrenaliinihydrokloridina	2,5 mikrogrammaa	4,25 mikrogrammaa
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:		
Natriumsulfitti (E 221)	0,6 mg	1,02 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. Kirkas, väritön liuos, jonka pH-arvo on 3,6–4,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallinen ja alueellinen puudutus korkeintaan 30 minuuttia kestävässä hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä.

Ubistesin Mild -valmiste on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille (tai vähintään 20 kg painaville) lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain lääkärin tai hammaslääkärin ammattikäyttöön.

Annostus

Kaikille potilasryhmille tulee käyttää pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus. Tarvittava annostus on määritettävä erikseen kullekin potilaalle.

Rutiinitoimenpiteessä normaali annos aikuispotilaille on 1 sylinteriampulli, mutta yhtä sylinteriampullia pienempi annos voi riittää tehokkaan puudutuksen saavuttamiseen. Laajempiin toimenpiteisiin voi olla tarpeen käyttää useampia sylinteriampulleja hammaslääkärin harkinnan mukaan niin kauan kuin suositeltua enimmäisannosta ei ylitetä.

Rauhoittavien lääkkeiden samanaikainen käyttö potilaan ahdistuneisuuden lievittämiseksi: Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi paikallispuudutteen suurin turvallinen annos saattaa olla pienempi sedatoiduilla potilailla (ks. kohta 4.5).

- Aikuiset ja nuoret (12–18-vuotiaat)

Aikuisilla ja nuorilla enimmäisannos artikaiinia on 7 mg/kg, ja absoluuttinen artikaiinin enimmäisannos 500 mg, mikä vastaa terveen vähintään 70 kg painavan aikuisen artikaiinin enimmäisannosta.

Alla olevassa taulukossa esitetään suositellut enimmäisannokset:

Potilaan ruumiinpaino (kg)	Artikaiinihydrokloridin enimmäisannos (mg)	Adrenaliinin annos (mg)	Kokonaistilavuus (ml) ja vastaava sylinteriampullien lukumäärä (1,7 ml)
40	280	0,017	7,0 (4,1 sylinteriampullia)
50	350	0,022	8,8 (5,2 sylinteriampullia)
60	420	0,026	10,5 (6,2 sylinteriampullia)
70 tai painavampi	490	0,03	12,3 (7,0 sylinteriampullia)

- Lapset (4–11-vuotiaat)

Ubistesin Mild -injektionesteen turvallisuutta ei ole varmistettu 4-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla. Tietoja ei ole saatavilla.

Injisoitava määrä tulee määrittää lapsen iän ja painon sekä toimenpiteen laajuuden mukaan.

Tutkimuksessa, johon osallistui 46 iältään 4–13-vuotiasta potilasta, tehokas annos oli keskimäärin 2 mg/kg yksinkertaisissa toimenpiteissä ja 4 mg/kg monimutkaisissa toimenpiteissä. On käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas hampaiden puudutus. Yli 4-vuotiailla lapsilla (vähintään 20 kg painavilla) enimmäisannosta, 7 mg/kg, mikä vastaa 385 mg artikaiinia terveellä 55 kg painavalla lapsella, ei saa ylittää.

Alla olevassa taulukossa esitetään suositellut enimmäisannokset:

Potilaan ruumiinpaino (kg)	Artikaiinihydrokloridin enimmäisannos (mg)	Adrenaliinin annos (mg)	Kokonaistilavuus (ml) ja vastaava sylinteriampullien lukumäärä (1,7 ml)
20	140	0,009	3,5 (2,1 sylinteriampullia)
30	210	0,013	5,3 (3,1 sylinteriampullia)
40	280	0,017	7,0 (4,1 sylinteriampullia)
55	385	0,024	9,6 (5,6 sylinteriampullia)

- Erityispopulaatiot

Iäkkäät ja potilaat, joilla on munuaissairaus:

Kliinisten tietojen puuttuessa on pidettävä erityistä huolta siitä, että iäkkäille potilaille ja munuaissairauksista kärsiville potilaille käytetään pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Valmisteen pitoisuus plasmassa voi kohota näillä potilailla erityisesti toistuvan käytön jälkeen. Jos injektio pitää toistaa, potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten suhteellisen yliannostuksen merkkien havaitsemiseksi (ks. kohta 4.9).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

On pidettävä erityistä huolta siitä, että maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille käytetään pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus, erityisesti toistuvan käytön jälkeen, vaikka 90 % artikaiinista inaktivoituu ensin plasman epäspesifisten esteraasien vaikutuksesta kudoksessa ja veressä.

Potilaat, joilla on plasman koliiniesteraasin puutos:

Valmisteen pitoisuus plasmassa voi kohota potilailla, joilla on koliiniesteraasin puutos tai joiden hoidossa käytetään asetyylikoliiniesteraasin estäjiä, koska valmisteesta 90 % inaktivoituu plasman esteraasien vaikutuksesta; ks. kohdat 4.4 ja 5.2. Sen vuoksi tulee käyttää pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus.

Antotapa

Infiltraatio ja hermoa ympäröivään kudokseen suuhun.

Paikallispuudutteet tulee injisoida varoen, kun injektiokohdassa on tulehdus ja/tai infektiio. Injektionopeuden on oltava hyvin hidas (1 ml/min).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:

Tätä lääkevalmistetta saavat käyttää vain sellaiset lääkärit tai hammaslääkärit, jotka ovat saaneet riittävän koulutuksen ja perehtyneet systeemisen toksisuuden diagnosoimiseen ja hoitoon, tai sitä on käytettävä vain heidän valvonnassaan. Ennen alueellisen anestesian induktiota paikallispuudutteilla on varmistuttava siitä, että asianmukaiset elvytysvälineet ja lääkitys ovat saatavilla, jotta mahdollisten hengitykseen, sydämeen ja verenkiertojärjestelmään liittyvien hätätilanteiden hoito voidaan aloittaa välittömästi. Potilaan tajunnantaso on tarkkailtava jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen.

Kun Ubistesin Mild -injektionestettä käytetään infiltraatio- tai johtopuudutukseen, injektio tulee aina tehdä hitaasti ja ennen injektiota on tehtävä aspiraatio.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys artikaiinille (tai jollekin amidityyppiselle paikallispuudutteelle), adrenaliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on epilepsia, joka ei pysy hallinnassa hoidon avulla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ubistesin Mild -valmisteen pienen adrenaliinipitoisuuden vuoksi sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia haittavaikutuksia odotetaan esiintyvän vähemmän kuin enemmän adrenaliinia sisältäviä paikallispuudutusaineita käytettäessä.

Ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä on tärkeää:

- tiedustella potilaan nykyisistä hoidoista ja hoitohistoriasta
- säilyttää keskusteluyhteys potilaaseen
- pitää elvyttämiseen tarkoitettu laitteisto käsillä (ks. kohta 4.9)

Erityisvaroitukset

Tämän lääkevalmisteen käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on jokin seuraavista sairauksista. Hammaskirurgian lykkäämistä tulee harkita, jos tila on vakava tai epävakaa.

Potilaat, joilla on sydän- tai verisuonisairauksia:

Seuraavissa tapauksissa on käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus:

- sydänimpulssien muodostumiseen ja johtumiseen liittyvät häiriöt (esim. 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos, merkittävä bradykardia)
- akuutti dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta (akuutti sydämen vajaatoiminta)
- hypotensio
- potilaat, joilla on kohtauksittainen takykardia tai absoluuttinen rytmihäiriö, johon liittyy nopea syke
- potilaat, joilla on epästabili angina pectoris tai ollut äskettäin (alle 6 kuukautta sitten) sydäninfarkti
- potilaat, joille on tehty äskettäin (3 kuukautta) sepelvaltimon ohitusleikkaus
- potilaat, jotka käyttävät ei-kardioselektiivisiä beetasalpaajia (esim. propranololia) (hypertensiivisen kriisin tai vakavan bradykardian riski), ks. kohta 4.5
- potilaat, joilla on hallitsematon hypertensio
- samanaikainen hoito trisyklisillä masennuslääkkeillä, sillä niiden vaikuttavat aineet voivat vahvistaa adrenaliinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on jokin seuraavista sairauksista:

Potilaat, joilla on epilepsia:

Kaikkia paikallispuudutteita tulee käyttää erittäin varoen niiden kouristusvaikutusten takia.

Potilaat, joilla plasman koliiniesteraasin puutos:

Plasman koliiniesteraasin puutosta voidaan epäillä, kun yliannoksen kliinisiä oireita esiintyy tavanomaista anestesia-annostusta käytettäessä ja kun verisuoni-injektion mahdollisuus on poissuljettu. Seuraavaa injektiota annettaessa on tällöin noudatettava varovaisuutta ja käytettävä pienempää annosta.

Potilaat, joilla on munuaissairaus:

On käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus.

Potilaat, joilla on vaikea maksasairaus:

Lääkevalmistetta tulee käyttää varoen, jos potilaalla on maksasairaus, vaikka 90 % artikaiinista inaktivoituukin ensin plasman epäspesifisten esteraasien vaikutuksesta kudoksessa ja veressä.

Myasthenia gravista sairastavat potilaat, jotka saavat hoitoa asetyylikoliiniesteraasin estäjillä:

On käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus.

Porfyriapotilaat

Ubistesin Mild -injektioestettä tulee käyttää akuuttia porfyriaa sairastaville potilaille vain silloin, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole saatavilla. Asianmukaiset varotoimet on otettava käyttöön kaikkia porfyriapotilaita varten, sillä tämä lääkevalmiste voi laukaista porfyrian.

Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti halogenoituja inhalaatioanesteetteja:

Valmisteesta on käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus (ks. kohta 4.5).

Potilaat, jotka saavat verihutaleiden estäjiä tai antikoagulantteja:

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi Ubistesin Mild -injektioestettä tulee annostella varoen potilaille, jotka käyttävät verihutaleiden estäjiä tai antikoagulantteja tai joilla on veren hyytymishäiriö. Suurentunut verenvuotoriski liittyy pikemminkin toimenpiteeseen kuin lääkevalmisteseen

Läkkäät potilaat:

Läkkäillä potilailla saattaa esiintyä lääkevalmisteen kohonneita pitoisuuksia plasmassa erityisesti toistuvan käytön jälkeen. Jos injektio pitää toistaa, potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten suhteellisen yliannostuksen merkkien havaitsemiseksi (ks. kohta 4.9).

Sen vuoksi on käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus

Ubistesin tai Ubistesin Mild -injektionesteen käyttöä Ubistesin forte -injektionesteen sijasta tulee harkita niiden pienemmän adrenaliinipitoisuuden (2,5 ja 5 mikrogrammaa/ml) vuoksi seuraavissa tapauksissa:

- Potilaat, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (esim. sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, aiempi sydäninfarkti, sydämen rytmihäiriö, hypertensio)
- Potilaat, joilla on aivoverenkiertohäiriöitä, aiempia aivohalvauksia:
Hammaslääketieteellistä toimenpidettä, jossa käytetään artikaiinia/adrenaliinia, on suositeltavaa siirtää kuuden kuukauden päähän aivohalvauksen jälkeen uusiutuvien aivohalvausten riskin vuoksi.
- Potilaat, joilla on hallitsematon diabetes:
Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen adrenaliinin hyperglykeemisen vaikutuksen takia.
- Potilaat, joilla on tyreotoksikoosi:
Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.
- Potilaat, joilla on feokromosytooma:
Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.
- Potilaat, joilla on alttius akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan:
Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.

On käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus.

Tätä lääkevalmistetta on käytettävä turvallisesti ja tehokkaasti asianmukaisissa olosuhteissa:

Adrenaliini heikentää verenkiertoa ikenissä ja saattaa aiheuttaa paikallisen kuduskuolion.

Alaleuan johtopuudutuksen jälkeen on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa pitkittyneitä tai peruuttamattomia hermovauriota ja makuaistin menetystä.

Paikallispuudutteen vaikutukset saattavat heikentyä, jos lääkevalmistetta ruiskutetaan tulehtuneelle tai infektoituneelle alueelle.

Annosta on myös pienennettävä, kun potilaalla on hypoksia, hyperkalemia ja metabolinen asidoosi.

Puremisvamman vaara (huulet, posket, limakalvot ja kieli) on olemassa, erityisesti lapsilla. Potilasta tulee kehottaa välttämään purukumin puremista tai syömistä, kunnes normaali tunto on palautunut.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumsulfiittia (E221), joka voi aiheuttaa harvoin vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per sylinteriampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jos on olemassa vähäinenkin allergisen reaktion vaara, valitse jokin toinen lääke puudutukseen (ks. kohta 4.3).

Käyttöön liittyvät varotoimet

Tahattomaan suonensisäiseen injektioon liittyvä riski:

Tahaton suonensisäinen injektio voi aiheuttaa systeemissä verenkierrossa adrenaliini- ja artikiinipitoisuuksien äkillisen kohoamisen. Tähän saattaa liittyä vakavia haittavaikutuksia, kuten kouristuksia, joita seuraa keskushermoston sekä sydämen ja hengityselinten toimintojen lamaantuminen ja kooma, joka johtaa hengityksen ja verenkierron pysähtymiseen.

Ennen paikallispuudutevalmisteen injisoimista tulee sen vuoksi suorittaa aspiraatio, jotta voidaan varmistaa, ettei neula läpäise verisuonta injektion aikana. Vaikka ruiskussa ei ole verta, se ei takaa sitä, ettei suonensisäistä injektiota ole tapahtunut.

Tahattomaan intraneuraaliseen injektioon liittyvä riski:

Tahaton intraneuraalinen injektio voi saada lääkeaineen kulkeutumaan retrogradisesti hermoa pitkin. Neulaa tulee aina vetää hieman taaksepäin intraneuraalisen injektion välttämiseksi ja hermovaurioiden estämiseksi johtopuudutusten yhteydessä, jos potilas saa sähköiskun tunteen injektion aikana tai jos injektio on erityisen tuskallinen. Jos neula aiheuttaa hermovaurion, artikiinin mahdollinen kemiallinen neurotoksisuus ja adrenaliini voivat pahentaa neurotoksista vaikutusta, koska adrenaliini saattaa heikentää perineuraalista verenkiertoa ja estää artikiinin paikallista huuhtoutumista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset artikiinin kanssa

Varotoimia vaativat yhteisvaikutukset:

Muut paikallispuudutteet

Paikallispuudutteiden toksisuus on additiivista. Kaikkien paikallispuudutteiden yhteisannos ei saa ylittää käytettävien lääkeaineiden suositeltua enimmäisannosta.

Rauhoittavat lääkkeet (keskushermostoa lamaavat lääkkeet, kuten bentsodiatsepiini, opioidit):

Jos rauhoittavia lääkkeitä käytetään potilaan levottomuuden lievittämiseen, on käytettävä pienempiä puuduteannoksia, koska paikallispuudutteet, kuten rauhoittavat lääkkeetkin, ovat keskushermostoa lamaavia aineita, joilla voi olla additiivinen vaikutus yhdessä käytettynä (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset adrenaliinin kanssa:

Varotoimia vaativat yhteisvaikutukset:

Halogenoidut haihtuvat puudutteet (esim. halotaani):

Annoksia tulee pienentää tätä lääkevalmistetta käytettäessä, koska se herkistää sydäntä katekoliamiinien rytmihäiriöitä aiheuttaville vaikutuksille: on olemassa vakavan kammioarytmian vaara.

Keskustelu anestesia-**l**ääkärin kanssa on suositeltavaa ennen paikallispuudutuksen antoa yleisanestesian aikana.

Postganglioniset adrenergiset salpaajat (kuten guandreeli, guanetidiini ja rauwolfia-alkaloidit):

Annoksia tulee pienentää tätä lääkevalmistetta käytettäessä ja ne tulee antaa lääkärin tarkassa valvonnassa ja huolellisesti aspiroiden, koska potilaalla saattaa olla lisääntynyt vaste adrenergisille vasokonstriktoreille: on olemassa hypertension ja muiden sydän- ja verisuonivaikutusten vaara.

Ei-selektiiviset beeta-adrenergiset salpaajat (kuten propranololi, nadololi):

Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää pienennettyinä annoksina verenpaineen mahdollisen nousun ja bradykardian lisääntyneen riskin takia.

Trisykliset masennuslääkkeet - TCA (kuten amitriptyliini, desipramiini, imipramiini, nortriptyliini, maprotiliini ja protriptyliini):
Tämän lääkevalmisteen annosta ja antonopeutta tulee pienentää, koska on olemassa suurentunut vaikean hypertension vaara.

COMT-estäjät (katekoli-O-metyyli-transferaasientsyymiin estäjät, kuten entakaponi, tolkaponi):
Rytmihäiriöitä, sydämen sykkeen lisääntymistä ja verenpaineen vaihtelua voi esiintyä. Adrenaliinin määrää tulee vähentää käytettäessä hammasanestesiaa COMT-estäjiä saaville potilaille.

MAO:n estäjät (sekä A-selektiiviset [esim. moklobemidi] että ei-selektiiviset [esim. feneltsiini, tranyylysyproamiini, linetsolidi]):
Mikäli näiden lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei voida välttää, tämän valmisteen annosta ja antonopeutta on pienennettävä ja valmistetta on käytettävä lääkärin tiukan valvonnan alaisena, koska adrenaliinin vaikutukset voivat voimistua ja johtaa hypertensiivisen kriisin vaaraan.

Lääkkeet, jotka aiheuttavat rytmihäiriöitä (esim. rytmihäiriölääkkeet, kuten digitalis, kinidiini):
Tämän lääkevalmisteen annosta tulee vähentää lisääntyneen arytmiavaaran takia, kun sekä adrenaliinia että digitaalisglykosideja annetaan samanaikaisesti potilaille. Huolellista aspiraatiota suositellaan ennen puudutusta.

Ergot-tyypin synnytystä jouduttavat lääkkeet (kuten metysergidi, ergotamiini, ergonoviini):
Käytä tätä lääkevalmistetta lääkärin tiukan valvonnan alaisena sen aiheuttamien additiivisten tai synergististen verenpaineen nousujen ja/tai iskeemisen vasteen takia.

Sympatomimeettiset vasopressorit (pääasiassa kokaiini, mutta myös amfetamiinit, fenylefriini, pseudoefedriini, oksimetatsoliini):
Adrenergisen myrkytyksen riski on olemassa. Suunniteltua hammashoitoa on lykättävä, jos sympatomimeettisiä vasopressoreita on käytetty 24 tunnin sisällä.

Fenotiatsiinit (ja muut neuroleptit):
Käytä varoen potilaille, jotka ottavat fenotiatsiineja, koska mahdollinen adrenaliinin vaikutuksen esto voi aiheuttaa alentuneen verenpaineen riskin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Artikaiinilla 40 mg/ml + adrenaliinilla 10 mikrogrammaa/ml sekä pelkällä artikaiinilla tehdyt eläinkokeet eivät ole osoittaneet haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeissa on osoitettu, että adrenaliini on lisääntymismyrkyllinen suurinta suositeltua annosta suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Artikaiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemuksia lukuun ottamatta käyttöä synnytyksen aikana. Adrenaliini ja artikaiini läpäisevät veri-istukkaesteen, tosin artikaiini vähemmässä määrin kuin muut paikallispuudutteet. Vastasyntyneillä mitatut seerumin artikaiinipitoisuudet olivat noin 30 % äitien vastaavista pitoisuuksista. Adrenaliini voi pienentää kohdun perfuusiota, jos sitä annetaan vahingossa äidin suoneen.

Ubistesin Mild -injektionestettä tulee käyttää raskauden aikana vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

Ubistesin tai Ubistesin Mild -injektionesteen pienemmän adrenaliinipitoisuuden vuoksi niiden käyttöä suositellaan Ubistesin forte -injektionesteen sijasta.

Imetys

Seerumin artikaiinitasojen nopean pienenemisen ja artikaiinin nopean eliminaation vuoksi artikaiinia ei löydy äidinmaidosta kliinisesti merkityksellisiä pitoisuuksia. Adrenaliini erittyy äidinmaitoon, mutta sillä on myös lyhyt puoliintumisaika. Imetyksen keskeyttäminen ei ole yleensä tarpeen lyhytaikaisessa käytössä, ja imetystä voi jatkaa 5 tunnin kuluttua puudutuksesta.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa käytettiin artikaiinia 40 mg/ml + adrenaliinia 10 mikrogrammaa/ml, ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Terapeuttisilla annoksilla ei odoteta olevan haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Artikaiinihydrokloridin ja adrenaliinihydrokloridi-injektionesteen yhdistelmällä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta (myös kiertohuimausta, näköhäiriöitä ja väsymystä) saattaa esiintyä Ubistesin Mild -injektioesteen annon jälkeen (ks. kohta 4.8). Siksi potilaat eivät saa poistua hammaslääkärin vastaanotolta, ennen kuin heidän toimintakykynsä on palautunut (yleensä 30 minuutin kuluessa) hammaslääketieteellisen toimenpiteen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Artikaiinin ja adrenaliinin annon jälkeiset haittavaikutukset vastaavat muilla paikallisilla amidipuudutteilla ja vasokonstriktoreilla havaittuja haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä annosriippuvaisia. Ne voivat johtua myös potilaan yliherkkyydestä, ominaispiirteistä tai vähentyneestä sietokyvystä. Hermoston häiriöt, paikallinen injektiokohdan reaktio, yliherkkyys, sydämen toimintahäiriöt ja verisuoniston häiriöt ovat useimmin esiintyviä haittavaikutuksia. Vakavat haittavaikutukset ovat yleensä systeemisiä.

b) Haittavaikutustaulukko:

Raportoidut haittavaikutukset on saatu spontaanisesta raportoinnista, kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta.

Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Ientulehdus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset ¹ , anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot ⁵
Psykkiset häiriöt	Harvinainen	Hermostuneisuus (levottomuus)/ahdistuneisuus ⁴
	Tuntematon	Euforinen mieliala
Hermosto	Yleinen	Neuropatia: Hermosärky (neuropaattinen kipu) Heikentynyt tunto / tunnottomuus (suu ja suunympärys, kasvot) ³ Herkistyminen

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
		Tuntohäiriöt (suu ja suunympärys), <i>mukaan lukien</i> Makuhäiriö (kuten metallinen maku, makuaistin häiriö) Makuaistin puute Allodynia Lisääntynyt herkkyys kuumuudelle Päänsärky
	Melko harvinainen	Polttava tunne
	Harvinainen	Kasvohermon toiminnan häiriö ² (halvaus, paralyysi ja pareesi) Homerin oireyhtymä (riippuluomi, enoftalmia, mustuaisen supistuminen) Uneliaisuus Silmävärve
	Hyvin harvinainen	Parestesia ³ (pysyvä tuntoaistin epäherkkyys ja makuaistin menetys, ohimenevä parestesia) alaleuan alveolaarisen johtopuudutuksen jälkeen
	Tuntematon	Pyörryttävä olo/pyörtäminen (tajunnan tason aleneminen tai tajuttomuus, heitehuimaus) Kouristukset/suuri kouristuksellinen epilepsia-kohtaus
Silmät	Harvinainen	Kahtena näkeminen (silmlihasten halvaantuminen) Näköhäiriöt (tilapäinen sokeus, heikentynyt näöntarkkuus) Riippuluomi Mustuaisen supistuminen Enoftalmia Mustuaisen laajentuminen Silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Herkkäkuuloisuus Tinnitus
Sydän	Yleinen	Bradykardia Takykardia
	Harvinainen	Sydämentykytys
	Tuntematon	Konduktiohäiriöt (eteiskammiokatkos, sydänpysähdys)
Verisuonisto	Yleinen	Alentunut verenpaine (sekä mahdollinen verenkierron romahtaminen)
	Melko harvinainen	Kohonnut verenpaine
	Harvinainen	Kuumat aallot, kalpeus
	Tuntematon	Paikallinen/alueellinen hyperemia Verisuonten laajeneminen Verisuonten supistuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Keuhkoputken spasmi / astma Hengenahdistus
	Tuntematon	Ääntöhäiriö (käheys)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Kielen, huulen ja ienten turvotus
	Melko harvinainen	Suutulehdus, kielitulehdus Pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
	Harvinainen	Ienten / suun limakalvon hilseily / haavauma
	Tuntematon	Nielemishäiriö Poskien turpoaminen Kielikipu
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma (eruptio) Kutina
	Harvinainen	Angioedeema (kasvot/ kieli/huulet/nielu /kurkunpää/ silmänympärysturvotus) Nokkosihottuma
	Tuntematon	Punoitus Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Niskakipu
	Harvinainen	Lihasten nykiminen ⁴
	Tuntematon	Hermosto-lihasliitosaireiden paheneminen Kearns-Sayre- oireyhtymässä Leukalukko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktio
	Harvinainen	Injektiokohdan hilseily / nekroosi Väsymys, voimattomuus (heikkous), vilunväristykset
	Tuntematon	Paikallinen turvotus Kuumotus, Palelu

c) Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

¹ Allergisia reaktioita ei pidä sekoittaa pyörtymisjaksoihin (adrenaliinin aiheuttama sydämentykytyks). Allergisiin reaktioihin lasketaan myös seuraavat suositellut termit: yliherkkyys, mukaan lukien tyypin IV yliherkkyysreaktio, ja positiivinen allergestesti.

² Kasvohalvaus alkoi kahden viikon kuluttua artikaiinin ja adrenaliinin antamisen jälkeen, ja tila oli ennallaan kuusi kuukautta myöhemmin.

³ Nämä hermosairaudet voivat esiintyä erilaisina epätavallisina aistimuksina. Parestesia voidaan määrittellä spontaaniksi epätavalliseksi ja yleensä kivuttomaksi aistimukseksi (esim polttelu, pistely, kihelmöinti tai kutina) kauan puudutuksen arvioidun keston jälkeen. Useimmat hammashoidon jälkeen ilmoitetut parestesiatapaukset ovat tilapäisiä ja korjaantuvat muutamien päivien, viikkojen tai kuukausien aikana.

Pysyväälle parestesialle (jota esiintyy etupäässä alaleuan johtopuudutusten jälkeen) on ominaista hidas tai epätäydellinen toipuminen tai toipumattomuus.

⁴ Useat haittatapahtumat, kuten levottomuus, ahdistuneisuus/hermostuneisuus, vapina ja puhevaikeudet, voivat olla keskushermostolamaa edeltäviä varoitusmerkkejä. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilasta tulee pyytää hengittämään syvään ja nopeasti (hyperventiloimaan), ja potilasta on tarkkailtava (ks. kohta 4.9).

⁵ Termi ”anafylaktinen reaktio” kattaa seuraavat suositellut termit: anafylaktinen sokki ja tyypin I yliherkkyys.

d) Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili 4–18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla oli samanlainen kuin aikuisilla. Pehmytkudoksen pitkittyneestä puudutuksesta johtuvia tahattomia pehmytkudosvammoja havaittiin kuitenkin useammin, etenkin 3–7-vuotiailla lapsilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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

Yliannostustyytit

Käsitteen laajimmassa merkityksessä paikallispuudutteen yliannostuksella tarkoitetaan usein:

- yliannostusta,
- suhteellista yliannostusta, kuten:
 - tahaton injektio verisuoneen, tai
 - poikkeavan nopea imeytyminen systeemiseen verenkiertoon, tai
 - viivästynyt lääkkeen aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä.

Suhteellisessa yliannostuksessa potilaan oireet ilmenevät yleensä ensimmäisten minuuttien kuluessa. Sen sijaan absoluuttisessa yliannostuksessa toksisuuden merkit ilmenevät injektiokohdasta riippuen myöhemmin injektion jälkeen.

Oireet

Koska yliannostuksesta (absoluuttisesta tai suhteellisesta) johtuva kiihtymys saattaa olla tilapäistä tai sitä ei aina esiinny lainkaan, yliannostus voi aluksi ilmetä uneliaisuutena, minkä jälkeen potilas saattaa mennä tajuttomaksi ja lakata hengittämästä.

Artikainista johtuva:

Oireet ovat annoksesta riippuvaisia ja neurologisten oireiden vakavuus pahenee asteittain: (presynkopee, synkopee, päänsärky, levottomuus, kiihtymys, sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, heitehuimaus, (pyöritys), vapina, horros, syvä keskushermoston lamaantuminen, tajuttomuus, kooma, kouristukset (mukaan lukien toonis-klooniset kohtaukset), puhehäiriö (esim. dysartria ja logorrea), huimaus, tasapainohäiriö, silmäoireet (mydriaasi, sumentunut näkö, akkomodaatiohäiriö) sekä toksiseen reaktioon johtavat vaskulaariset oireet (kalpeus [paikallinen, alueellinen, yleinen]), hengitysoireet (apnea [hengityspysähdys]), bradypnea, takypnea, haukottelu, hengityslama) ja lopulta sydänoireet (sydämenpysähdys, sydänlihaksen lamaantuminen). Asidoosi pahentaa paikallispuudutteen toksisia vaikutuksia.

Adrenaliinista johtuva:

Oireet ovat annoksesta riippuvaisia ja neurologisten oireiden vakavuus pahenee asteittain: (levottomuus, kiihtymys, presynkopee, synkopee) sekä toksiseen reaktioon johtavat vaskulaariset oireet (kalpeus (paikallinen, alueellinen, yleinen)), hengitysoireet (apnea (hengityspysähdys), bradypnea, takypnea, hengityslama) ja lopulta sydänoireet (sydämenpysähdys, sydänlihaksen lamaantuminen).

Yliannostuksen hoito

Ennen alueellisen anestesian induktiota paikallispuudutella on varmistuttava siitä, että asianmukaiset elvytysvälineet ja lääkitys ovat saatavilla, jotta mahdollisten hengitykseen, sydämeen ja verenkiertojärjestelmään liittyvien hätätilanteiden hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Yliannostusoireiden vakavuuden vuoksi lääkäreillä/hammaslääkäreillä tulisi olla käytössään hoitoprotokolla, joissa on ennakoitu oikea-aikainen hengitysteiden turvaaminen ja avustettu hengitys. Potilaan tajunnantaso on tarkkailtava jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen. Jos ilmenee akuuttia systeemistä toksisuutta, paikallispuuduteinjektion anto on heti keskeytettävä. Potilas siirretään tarvittaessa selinmakuulle.

Keskushermosto-oireita (kouristuksia, keskushermoston lamaa) hoidetaan heti tukemalla hengitysteitä/hengitystä asianmukaisesti ja antamalla kouristuksia ehkäisevää lääkitystä.

Optimaalinen happeuttaminen, hengityksen ja verenkierron tukeminen sekä asidoosin hoito saattaa estää sydänpysähdyksen.

Sydän-verenkiertojärjestelmän laman (hypotensio, bradykardia) ilmaantuessa on harkittava asianmukaista hoitoa (laskimonesteytys, vasopressorit ja/tai inotrooppiset aineet). Lapsille annetaan ikään ja painoon suhteutettu annos.

Sydänpysähdyksessä on aloitettava välitön sydän-keuhkoelvytys.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermosto / paikallispuudutteet / puudutteet, paikalliset / amidit / artikaiini, yhdistelmät
ATC-koodi N01B B58

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset:

Artikaiini, joka on amidityyppinen paikallispuudute, estää palautuvasti hermoimpulssien johtumisen hyvin tunnetun mekanismin avulla, joka on yleisesti havaittavissa muidenkin amidityyppisten paikallispuudutteiden käytön yhteydessä. Tällöin tavallisesti vähäisen depolarisaation aiheuttama tilapäinen eksitatoristen solukalvojen läpäisevyyden suurentuminen natriumille (Na⁺) vähenee tai estyy. Tämä toiminta johtaa anesteettiseen vaikutukseen. Kun anesteettinen vaikutus hermostossa vähitellen voimistuu, sähköisen ärtyvyyden kynnyksensä nousee asteittain, ja aktiopotentiaalin etenemisnopeus ja impulssien johtuminen hidastuvat. Artikaiinin pK_a:ksi on arvioitu 7,8.

Adrenaliini on vasokonstriktori, joka vaikuttaa suoraan sekä α - että β -adrenergisiin reseptoreihin; β -adrenergiset vaikutukset ovat hallitsevia. Adrenaliini pidentää artikaiinin vaikutuksen kestoa ja vähentää artikaiinin liiallista kertymistä systeemiseen verenkiertoon.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Ubistesin Mild -injektionesteen vaikutus infiltraatiopuudutuksessa alkaa 1,5–1,8 minuutissa ja johtopuudutuksessa 1,4–3,6 minuutissa.

Ubistesin Mild -injektionesteen anesteettisen vaikutuksen kesto on vähintään 30 min hammasytimen puudutuksessa ja 60–120 min pehmytkudoksen puudutuksessa.

Farmakodynaamisissa ominaisuuksissa ei havaittu eroja aikuispotilaiden ja pediatrien potilaiden välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

• Artikaiini

Imeytyminen: Kolmessa julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka kuvaavat artikaiinihydrokloridi 40 mg/ml:n ja adrenaliinin 10 tai 5 mikrog/ml:n yhdistelmän farmakokineettistä profiilia, T_{max}-arvot olivat 10–12 minuuttia ja C_{max}-arvot vaihtelivat 400–2100 ng/ml:n välillä.

Lapsia koskevilla kliinisillä tutkimuksilla C_{\max} oli 1382 ng/ml ja T_{\max} 7,78 min 2 mg/painokilo-annoksen infiltraation jälkeen.

Jakautuminen: Artikaiinin voimakasta sitoutumista proteiineihin havaittiin ihmisen seerumialbumiinissa (68,5–80,8 %) ja α/β -globuliineissa (62,5–73,4 %). Sitoutuminen γ -globuliiniin (8,6–23,7 %) oli paljon vähäisempää. Adrenaliini on vasokonstriktori, joka lisätään artikaiiniin systeemiseen verenkiertoon imeytymisen hidastamiseksi ja aktiivisen artikaiinin pitoisuuden ylläpitämiseksi kudoksessa. Jakautumistilavuus plasmassa oli noin 4 l/kg.

Biotransformaatio: Artikaiini hydrolysoituu karboksyyliyhänsä epäspesifisillä esteraaseilla kudoksessa ja veressä. Koska tämä hydrolyysi on hyvin nopeaa, noin 90 % artikaiinista inaktivoituu tällä tavalla. Artikaiini metaboloituu lisäksi maksan mikrosomeissa. Artikaiinihappo on artikaiinin sytokromi P450-isoentsyymien välityksellä tapahtuvan aineenvaihdunnan päätuote, joka metaboloituu edelleen muodostamaan artikaiinihappoglukuronidia.

Eliminaatio: Hampaisiin annettujen injektien jälkeen, artikaiinin eliminaation puoliintumisaika oli noin 20–40 minuuttia. Kliinisessä tutkimuksessa artikaiinin ja artikaiinihapon plasmapitoisuuksien osoitettiin laskevan nopeasti limakalvonalaisten injektien jälkeen. Plasmassa havaittiin hyvin vähän artikaiinia 12–24 tunnin kuluttua injektioista. Annoksesta yli 50 % erittyy virtsaan (95 % siitä artikaiinihappona) kahdeksan tunnin kuluessa annostelusta. Annoksesta noin 57 % (68 mg) ja 53 % (204 mg) erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa. Munuaisten kautta erittyvän muuttumattoman artikaiinin osuus kokonaiseliminaatiosta oli vain noin 2 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille terapeuttisilla annoksilla.

Terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla artikaiinilla on sydäntä lamaavia ominaisuuksia ja myös verisuonia laajentavia vaikutuksia. Adrenaliinilla on sympatomimeettisiä vaikutuksia. Kun artikaiinia annettiin ihonalaisina injektioina yhdessä adrenaliinin kanssa, ne aiheuttivat haittavaikutuksia rotilla annoksesta 50 mg/kg/vrk lähtien ja koirilla annoksesta 80 mg/kg/vrk lähtien 4 viikkoa kestäneen päivittäisen toistuvan annostelun jälkeen. Näillä löydöksillä ei kuitenkaan ole suurta merkitystä kliinisen käytön kannalta akuutissa annossa.

Artikaiinilla tehdyissä alkio-myrrykyllisyystutkimuksissa ei todettu sikiökuolleisuuden tai epämuodostumien lisääntymistä, kun päivittäin laskimoon annetut annokset olivat enintään 20 mg/kg rotilla ja 12,5 mg/kg kaniineilla.

Teratogeenisuutta havaittiin adrenaliinihoitoa saaneilla eläimillä vain altistustasoilla, joiden katsottiin olevan riittävän paljon suurempia kuin ihmisen enimmäisaltistus, mikä viittaa vähäiseen merkitykseen kliinisen käytön kannalta.

Artikaiinilla 40 mg/ml + adrenaliinilla 10 mikrogrammaa/ml tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen, alkion/sikiönkehitykseen tai pre- tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia, kun niitä annettiin ihonalaisina annoksina enintään 80 mg/kg/vrk.

Geenitoksista vaikutusta ei havaittu pelkällä artikaiinilla tehdyissä *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa eikä artikaiinin ja adrenaliinin yhdistelmällä tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa.

Adrenaliinilla tehdyistä *in vivo*- ja *in vitro* -geenitoksisuustutkimuksista saadut löydökset olivat ristiriitaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsulfitti (E221)
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo 14 % (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidiliuos 9 % (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Käytä välittömästi sylinteriampullin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Sylinteriampulli on valmistettu värittömästä tyypin I lasista.
Tulppa ja kuminen kiekko on valmistettu butyylikumista.
Oranssi alumiinikorkki on valmistettu alumiini-rauta-silikoni-seoksesta.

Metallikotelossa on 50 sylinteriampullia, joissa kussakin on 1,7 ml liuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infektioiden (esim. hepatiitin) riskin välttämiseksi injektionesteen antamisessa käytettävien ruiskujen ja neulojen on aina oltava puhtaita ja steriilejä.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä.

Sylinteriampulli on otettava varovasti metallikotelosta viiltohaavojen välttämiseksi.

Sylinteriampullit on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Jos osa ampullista jää käyttämättä, ylijäänyt liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pierrel S.p.A.
Strada Statale Appia 7bis, 46/48
81043 Capua (CE)
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25179

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. tammikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ubistesin Mild
40 mg/ml + 2,5 mikrogram/ml
injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

	1 ml injektionsvätska, lösning innehåller	En cylinderampull med 1,7 ml injektionsvätska, lösning innehåller
Artikainhydroklorid	40 mg	68 mg
Adrenalin som adrenalinhydroklorid	2,5 mikrogram	4,25 mikrogram
Hjälpämne med känd effekt:		
Natriumsulfid (E 221)	0,6 mg	1,02 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning. Klar, färglös lösning, pH 3,6–4,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokalanestesi och lokal ledningsanestesi vid dentala ingrepp på högst 30 minuter.
Ubistesin Mild är avsett för vuxna, ungdomar och barn över 4 år (eller från 20 kg kroppsvikt).

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för professionellt bruk av läkare och tandläkare.

Dosering

Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas till alla patientgrupper. Nödvändig dos ska fastställas på individuell basis.

För ett rutiningrepp är normaldosen för vuxna patienter 1 cylinderampull, men innehållet av mindre än en cylinderampull kan vara tillräckligt för effektiv anestesi. Enligt tandläkarens bedömning kan flera cylinderampuller krävas för mer omfattande ingrepp utan att överstiga den maximala rekommenderade dosen.

Samtidig användning av lugnande medel för att minska patientens ångest:

Den maximala säkra dosen lokalanestetika kan behöva minskas hos sederade patienter på grund av den additiva effekten på CNS-depression (se avsnitt 4.5).

- Vuxna och ungdomar (12 till 18 år)

För vuxna och ungdomar är den maximala artikaindosen 7 mg/kg med en total maximal artikaindos på 500 mg. Den maximala dosen på 500 mg artikain motsvarar en frisk vuxen med en kroppsvikt på 70 kg eller mer.

Tabellen nedan visar den maximala rekommenderade dosen:

Patientens kroppsvikt (kg)	Maximal dos artikainhydroklorid (mg)	Dos adrenalin (mg)	Total volym (ml) och motsvarande antal cylinderrampuller (1,7 ml)
40	280	0,017	7,0 (4,1 cylinderrampuller)
50	350	0,022	8,8 (5,2 cylinderrampuller)
60	420	0,026	10,5 (6,2 cylinderrampuller)
70 eller mer	490	0,03	12,3 (7,0 cylinderrampuller)

- Barn (4 till 11 år)

Säkerhet för Ubistesin Mild injektionsvätska för barn i åldern 4 år och yngre har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Mängden som ska injiceras ska bestämmas enligt barnets ålder och vikt samt ingreppets omfattning. I en studie på 46 patienter i åldern 4 till 13 år var den effektiva dosen i genomsnitt 2 mg/kg vid enkla ingrepp och 4 mg/kg vid komplexa ingrepp. Den lägsta dosen som ger effektiv dental anestesi ska användas. För barn över 4 år (från 20 kg kroppsvikt) är den maximala dosen 7 mg/kg med en absolut maximal dos på 385 mg artikain för ett friskt barn med en kroppsvikt på 55 kg.

Tabellen nedan visar den maximala rekommenderade dosen:

Patientens kroppsvikt (kg)	Maximal dos artikainhydroklorid (mg)	Dos adrenalin (mg)	Total volym (ml) och motsvarande antal cylinderrampuller (1,7 ml)
20	140	0,009	3,5 (2,1 cylinderrampuller)
30	210	0,013	5,3 (3,1 cylinderrampuller)
40	280	0,017	7,0 (4,1 cylinderrampuller)
55	385	0,024	9,6 (5,6 cylinderrampuller)

- Särskilda populationer

Äldre och patienter med njursjukdom:

På grund av brist på kliniska data ska särskilda försiktighetsåtgärder vidtas för att administrera den lägsta dos som leder till effektiv anestesi hos äldre patienter samt hos patienter med njursjukdom (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Förhöjda läkemedelsnivåer i plasma kan förekomma hos dessa patienter, särskilt efter upprepad användning. Ifall det krävs upprepad injicering ska patienten övervakas noggrant för att upptäcka eventuella tecken på relativ överdosering (se avsnitt 4.9).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas för att administrera den lägsta dosen som leder till en effektiv anestesi hos patienter med nedsatt leverfunktion, särskilt efter upprepad användning, även om 90 % av artikainet inaktiveras först genom ospecificerade plasmaesteraser i vävnad och blod.

Patienter med plasmakolinesterasbrist:

Förhöjda läkemedelsnivåer i plasma kan förekomma hos patienter med kolinesterasbrist eller hos patienter som behandlas med acetylkolinesterashämmare då läkemedlet inaktiveras till 90 % med plasmaesteraser, se avsnitt 4.4 och 5.2. Därför ska den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi användas.

Administreringssätt

Infiltration och perineural användning i munhålan.

Lokalanestetika ska injiceras med försiktighet då det finns en inflammation och/eller infektion vid injektionsstället. Injektionshastigheten ska vara mycket långsam (1 ml/min).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:

Detta läkemedel får endast användas av eller under överinseende av läkare eller tandläkare med tillräcklig utbildning och som är bekant med diagnos och behandling av systemisk toxicitet. Tillgänglighet till lämplig återupplivningsutrustning och läkemedel ska säkerställas före induktion av ledningsanestesi med lokalanestetika för att möjliggöra omedelbar behandling av respiratoriska och kardiovaskulära nödsituationer. Patientens medvetandetilstånd ska övervakas efter varje injektion med lokalanestetika.

Vid användning av Ubistesin Mild injektionsvätska för infiltration eller ledningsanestesi ska injektionen alltid ges långsamt och med föregående aspiration.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot artikain (eller andra lokalanestetika av amidtyp), mot adrenalin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med epilepsi som inte kan kontrolleras med behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av den låga adrenalinhalten i Ubistesin Mild förväntas biverkningar på hjärtat och blodkärlen inträffa mindre än vid användning av lokalanestetikum som innehåller mer adrenalin.

Innan detta läkemedel används är det viktigt att:

- ta reda på patientens aktuella behandlingar och anamnes
- upprätthålla muntlig kontakt med patienten
- ha återupplivningsutrustning till hands (se avsnitt 4.9).

Särskilda varningar

Detta läkemedel ska användas med särskild försiktighet hos patienter med följande sjukdomar. Senareläggning av tandkirurgi ska beaktas om tillståndet är allvarligt eller ostabilt.

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar:

Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas i fall av:

- hjärtimpulsbildning och ledningsstörningar (t.ex. andra eller tredje gradens atrioventrikulärt block, betydande bradykardi)
- akut dekompenenserad hjärtsvikt (akut hjärtsvikt)
- hypotoni
- patienter med paroxysmal takykardi eller absolut arytm med snabb puls
- patienter med instabil angina pectoris eller med nylig hjärtinfarkt (mindre än 6 månader)
- patienter med nylig koronar bypass (3 månader)
- patienter som tar icke-kardioselektiva betablockerare (t.ex. propranolol), (risk för hypertensiv kris eller svår bradykardi), se avsnitt 4.5
- patienter med okontrollerad hypertoni
- samtidig behandling med tricykliska antidepressiva medel, eftersom de aktiva substanserna i dessa kan intensifiera adrenalinet kardiovaskulära effekter (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel måste användas med försiktighet hos patienter med följande sjukdomar:

Patienter med epilepsi:

På grund av dess konvulsiva verkan ska alla lokalanestetika användas med yttersta försiktighet.

Patienter med brist på plasmakolinesteras:

Brist på plasmakolinesteras kan misstänkas då kliniska tecken på överdosering förekommer vid vanlig dos av anestetika och då en vaskulär injektion har uteslutits. I detta fall ska försiktighet iaktas och dosen reduceras vid nästa injektion.

Patienter med njursjukdom:

Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas.

Patienter med svår leversjukdom:

Detta läkemedel ska användas med försiktighet vid leversjukdom även om 90 % av artikatet inaktiveras först genom ospecificerade plasmaesteraser i vävnad och blod.

Patienter med myasthenia gravis som behandlas med acetylkolinesterashämmare:

Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas.

Patienter med porfyri

Ubistesin Mild injektionsvätska ska endast användas hos patienter med akut porfyri om det inte finns några säkrare alternativ att tillgå. Nödvändiga försiktighetsåtgärder ska vidtas hos alla patienter med porfyri då detta läkemedel kan utlösa porfyri.

Patienter som samtidigt behandlas med halogenerade inhalationsanestetika:

Den lägsta dosen av läkemedlet som ger effektiv anestesi ska användas (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med trombocythämmande medel eller antikoagulantia:

Ubistesin Mild injektionsvätska ska administreras med försiktighet till patienter som använder trombocythämmande medel eller antikoagulantia eller som lider av koagulationsstörning, på grund av högre risk för blödning. Den större risken för blödning är i högre grad associerad med ingreppet än med läkemedlet.

Äldre patienter:

Förhöjda läkemedelsnivåer i plasma kan förekomma hos äldre patienter särskilt efter upprepad användning. Ifall det krävs upprepad injicering ska patienten övervakas noggrant för att upptäcka eventuella tecken på relativ överdosering (se avsnitt 4.9).

Därför ska den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi användas.

Användning av Ubistesin och Ubistesin Mild injektionsvätska i stället för Ubistesin forte injektionsvätska ska beaktas med tanke på dess lägre adrenalinkoncentration (2,5 och 5 mikrogram/ml) vid följande fall:

- Patienter med hjärt- och kärlsjukdomar (t.ex. hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, tidigare hjärtinfarkt, hjärtarytmi, hypertoni).
- Patienter med cirkulationsstörningar i hjärnan, tidigare stroke:
Det rekommenderas att tandbehandling med artikain/adrenalin skjuts upp till sex månader efter en stroke på grund av ökad risk för återkommande stroke.
- Patienter med okontrollerad diabetes:
Läkemedlet ska användas med försiktighet på grund av adrenalinets hyperglykemiska effekt.
- Patienter med tyreotoxikos:
Läkemedlet ska användas med försiktighet på grund av adrenalininnehållet.
- Patienter med feokromocytom:
Läkemedlet ska användas med försiktighet på grund av adrenalininnehållet.
- Patienter som lätt kan få akut trångvinkelglaukom.
Läkemedlet ska användas med försiktighet på grund av adrenalininnehållet.

Den lägsta dosen som leder till effektiv anestesi ska användas.

Detta läkemedel måste användas på ett säkert och effektivt sätt under lämpliga förhållanden:

Adrenalin försämrar blodflödet i tandköttet, vilket potentiellt kan orsaka lokal vävnadsnekros.

Långvarig eller irreversibel nervskada och smakförlust har i mycket sällsynta fall rapporterats efter ledningsanestesi av underkäken.

Den lokalanestetiska effekten kan reduceras när detta läkemedel injiceras i ett inflammerat eller infekterat område.

Dosen måste även minskas i fall av hypoxi, hyperkalemi och metabolisk acidosis.

Det finns en risk för bettskador (läppar, kinder, slemhinna och tunga), särskilt hos barn. Patienten ska informeras om att undvika att tugga tuggummi eller äta tills normal känsel återfås.

Detta läkemedel innehåller natriumsulfit (E221), som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per cylinderampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Välj ett annat läkemedel för bedövning om det förekommer någon risk för en allergisk reaktion (se avsnitt 4.3).

Försiktighet vid användning

Risker associerade med oavsiktlig intravasal injektion:

Oavsiktlig intravasal injektion kan orsaka oväntat höga nivåer av adrenalin och artikain i den systemiska cirkulationen. Detta kan åtföljas av allvarliga biverkningar, såsom kramper, följt av CNS-depression och kardiorespiratorisk depression samt koma som utvecklas till andnings- och cirkulationsstillestånd.

Således ska aspiration utföras innan ett lokalanestetikum injiceras, för att säkerställa att kanylen inte penetrerar ett blodkärl under injektionen. Frånvaro av blod i sprutan garanterar dock inte att intravasal injektion har förhindrats.

Risker associerade med oavsiktlig intraneural injektion:

Oavsiktlig intraneural injektion kan leda till att läkemedlet transporteras omvänt längs nerven. För att undvika intraneural injektion och förebygga nervskador i samband med ledningsanestesi ska kanylen alltid dras tillbaka något om patienten upplever en känsla av elektrisk stöt under injektionen eller om injektionen är särskilt smärtsam. Om nervskador orsakade av kanylen inträffar kan den neurotoxiska effekten förvärras av artikains potentiella kemiska neurotoxicitet och förekomsten av adrenalin, eftersom detta kan försämra det perineurala blodflödet och förhindra artikainets lokala bortspolning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med artikain

Interaktioner som kräver försiktighetsåtgärder:

Andra lokalanestetika

Toxiciteten hos lokalanestetika är additiv. Den totala dosen av alla lokalanestetika som administreras får inte överstiga den maximala rekommenderade dosen för de läkemedel som används.

Sedativa (CNS-depressiva medel, t.ex. bensodiazepiner, opioider):

Om lugnande medel används för att minska patientens ångest ska reducerade doser anestetika användas då lokala bedövningsmedel, liksom lugnande medel, har dämpande effekt på det centrala nervsystemet som tillsammans kan ha en additiv effekt (se avsnitt 4.2).

Interaktioner med adrenalin:

Interaktioner som kräver försiktighetsåtgärder:

Halogenerade flyktiga anestetika (t.ex. halotan):

Reducerade doser av detta läkemedel ska användas på grund av sensibilisering av hjärtat för katekolaminers arytmogena effekter: risk för svår ventrikelarytmi.

Det rekommenderas att diskutera med anestesiläkaren innan administrering av lokalanestetika under generell anestesi.

Postganglionära adrenerga blockerare (t.ex. guanadrel, guanetidin och rauwolfiaalkaloider):

Reducerade doser av detta läkemedel ska användas under noggrann medicinsk övervakning med försiktig aspiration på grund av risken för ökad respons på adrenerga vasokonstriktorer: risk för hypertoni och andra kardiovaskulära effekter.

Icke-selektiva adrenerga betablockerare (t.ex. propranolol, nadolol):

Reducerade doser av detta läkemedel ska användas på grund av risken för förhöjt blodtryck och ökad risk för bradykardi.

Tricykliska antidepressiva läkemedel - TCA (t.ex. amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, maprotilin och protriptylin):

Dos och administreringshastighet av detta läkemedel ska reduceras på grund av en ökad risk för svår hypertoni.

COMT-hämmare (katekol-O-metyltransferas-hämmare, t.ex. entakapon, tolkapon):
Arytmier, ökad hjärtfrekvens och variationer i blodtryck kan förekomma. Patienter som behandlas med COMT-hämmare ska ges en reducerad mängd adrenalin vid dental anestesi.

MAO-hämmare (både A-selektiva (t.ex. moklobemid) och icke-selektiva (t.ex. fenelzin, tranylcypromin, linezolid):
Om samtidig användning av dessa medel inte kan undvikas ska dosen och administreringshastigheten för detta läkemedel reduceras och användas under strikt medicinsk övervakning på grund av den möjliga potentieringen av effekterna av adrenalin vilket kan leda till risk för hypertensiv kris.

Läkemedel som orsakar arytmier (t.ex. antiarytmika som digitalis, kinidin):
Vid samtidig administrering av adrenalin och digitalisglykosider till patienter ska administrerad dos av detta läkemedel reduceras på grund av den ökade risken för arytmier. Försiktig aspiration före administrering rekommenderas.

Oxytociska läkemedel av ergottyp (t.ex. metysergid, ergotamin, ergonovin):
Detta läkemedel ska användas under noggrann medicinsk övervakning på grund av additiv eller synergistisk förhöjning av blodtryck och/eller ischemiskt svar.

Sympatomimetiska vasopressorer (t.ex. i huvudsak kokain, men även amfetaminer, fenylefrin, pseudoefedrin, oximetazolin):
Det finns en risk för adrenerg toxicitet. Om sympatomimetiska vasopressorer har använts under de senaste 24 timmarna, ska den planerade tandbehandlingen skjutas upp.

Fentiaziner (och andra neuroleptika):
Använd med försiktighet till patienter som behandlas med fentiaziner med hänsyn till risken för hypotoni på grund av risken för hämning av adrenalinets effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Studier på djur med artikain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml samt med artikain ensamt har inte visat på skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Studier på djur med adrenalin påvisade reproduktionstoxicitet vid doser som var högre än maximal rekommenderad dos (se avsnitt 5.3).

Det finns ingen erfarenhet av användning av artikain till gravida, förutom under förlossningen. Adrenalin och artikain passerar placentabarriären, även om artikain gör det till mindre del än andra lokalanestetika. Serumkoncentrationer med artikain uppmätta hos nyfödda var ca 30 % av moderns nivåer. I händelse av oavsiktlig intravaskulär administrering på modern kan adrenalin minska uterusperfusion.

Under graviditeten ska Ubistesin Mild injektionsvätska endast användas efter att en noggrann analys av nytta-riskförhållandet har utförts.

På grund av dess lägre adrenalinkoncentration ska användning av Ubistesin eller Ubistesin Mild injektionsvätska över Ubistesin forte injektionsvätska föredras.

Amning

Till följd av den snabba sänkningen av serumnivåer och snabba elimineringen har kliniskt relevanta nivåer av artikain inte hittats i bröstmjolk. Adrenalin utsöndras i bröstmjolk, men har också en kort halveringstid. Det är oftast inte nödvändigt att upphöra med amning vid korttidsanvändning och amning kan fortsätta 5 timmar efter anestesi.

Fertilitet

Studier på djur med artikain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml har inte visat någon effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Vid terapeutiska doser förväntas inga biverkningar på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen artikainhydroklorid och adrenalinhydroklorid injektionsvätska, lösning kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel (inklusive vertigo, synrubbingar och trötthet) kan förekomma efter administrering av Ubistesin Mild injektionsvätska (se avsnitt 4.8). Därför ska patienterna inte lämna tandläkarmottagningen innan de har återhämtat sig (vanligtvis inom 30 minuter) efter tandingreppet.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Biverkningar efter administrering av artikain och adrenalin är jämförbara med de som observerats med andra lokalanestetika av amidtyp och vasokonstriktorer. Dessa biverkningar är i allmänhet dosberoende. De kan även härröras till överkänslighet, idiosynkrasi eller nedsatt tolerans hos patienten. De mest frekvent förekommande biverkningarna är neurologiska störningar, lokala reaktioner på injektionsstället, överkänslighet, störningar i hjärtfunktionen och vaskulära störningar. Allvarliga biverkningar är i allmänhet systemiska.

b) Tabell över biverkningar:

De rapporterade biverkningarna kommer från spontana rapporter, kliniska studier samt litteratur. Klassificeringen av frekvenser följer konventionen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA:s klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner	Vanliga	Gingivit
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska ¹ , anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ⁵
Psykiska störningar	Sällsynta	Nervositet (rastlöshet)/ångest ⁴
	Ingen känd frekvens	Eufori
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Neuropati: Neuralgi (nervsmärta) Hypestesi/domningar (oral och perioral, ansikte) ³ Hyperestesi Dysestesi (oral och perioral), <i>inklusive</i> Dysgeusi (t.ex. metallsmak, smakrubbingar) Ageusi Allodyni Hyperestesi, värme Huvudvärk
	Mindre vanliga	Sveda
	Sällsynta	Ansiktsnervrubbing ² (förlamning, paralyt och pares)

MedDRA:s klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Homers syndrom (ögonlocksptos, enoftalmus, mios) Somnolens Nystagmus
	Mycket sällsynta	Parestesi ³ (bestående hypestesi och smakförlust, övergående parestesi) efter mandibulär alveolär nervblockad
	Ingen känd frekvens	Yrsel/svimmel (sänkt medvetande eller medvetlöshet, vertigo) Kramper/generaliserade epileptiska krampanfall
Ögon	Sällsynta	Diplopi (paralys i ögonmuskler) Synstörningar (tillfällig blindhet, nedsatt synskärpa) Ptos Mios Enoftalmus Pupillutvidgning Ögonsmärta
Öron och balansorgan	Sällsynta	Hyperakusi Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi Takykardi
	Sällsynta	Hjärtklappning
	Ingen känd frekvens	Ledningsrubbningar (atrioventrikulärt block, hjärtstillestånd)
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni (med risk för cirkulationskollaps)
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Sällsynta	Värmevallningar, blekhet
	Ingen känd frekvens	Lokal/regional hyperemi Vasodilatation Vasokonstriktion
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm/astma Andnöd
	Ingen känd frekvens	Dysfoni (heshet)
Magtarmkanalen	Vanliga	Svullnad i tunga, läppar, tandkött
	Mindre vanliga	Stomatit, glossit Illamående, kräkningar, diarré
	Sällsynta	Exfoliation/sår i tandkött/munslemhinnan
	Ingen känd frekvens	Dysfagi Svullna kinder Glossodyn
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag (eruption) Klåda
	Sällsynta	Angioödem (ansikte/tunga/läppar/svalg/larynx/periorbitalt ödem) Urtikaria
	Ingen känd frekvens	Erytem Hyperhidros

MedDRA:s klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Nacksmärta
	Sällsynta	Muskelryckningar ⁴
	Ingen känd frekvens	Försämring av neuromuskulära symtom vid Kearns-Sayre syndrom Trismus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Reaktion vid injektionsstället
	Sällsynta	Exfoliation/nekros vid injektionsstället Trötthet, asteni (svaghet), frossa
	Ingen känd frekvens	Lokal svullnad Värmekänsla Frysningar

c) Beskrivning av utvalda biverkningar:

¹ Allergiska reaktioner ska inte förväxlas med synkopeepisoder (hjärtklappning orsakad av adrenalin). Följande rekommenderade termer räknas också in i allergiska reaktioner: överkänslighet, inklusive överkänslighetsreaktion typ IV och ett positivt allergitest.

² En fördröjning på 2 veckor för debut av facialispares har rapporterats efter administrering av artikain i kombination med adrenalin och tillståndet var oförändrat efter 6 månader.

³ Dessa nervsjukdomar kan förekomma med olika symtom på onormal känsl. Parestesi kan definieras som spontan, onormal, vanligtvis icke-smärtsam känsla (t.ex. sveda, stickningar, krypningar eller klåda) långt efter anestetikumets förväntade varaktighet. De flesta fall av parestesi som rapporterats efter tandbehandling var övergående och försvann inom dagar, veckor eller månader. Bestående parestesi (i de flesta fall efter ledningsanestesi av underkäken) karakteriseras av långsam eller ofullständig eller bristande återhämtning.

⁴ Flera biverkningar såsom agitation, ångest/nervositet, tremor och talstörningar kan vara ett varnande tecken på CNS-depression. I närvaro av dessa tecken ombeds patienten andas djupt och snabbt (hyperventilera) och övervakning ska införas (se avsnitt 4.9).

⁵ Termen "anafylaktisk reaktion" omfattar följande rekommenderade termer: anafylaktisk chock och typ I-överkänslighet.

d) Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar från 4 till 18 år var jämförbar med den hos vuxna. Dock observerades en högre frekvens av oavsiktliga skador i mjukvävnad, särskilt hos barn i åldern 3 till 7 år, på grund av den långvariga anestesi i mjukvävnad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Typer av överdosering

Överdoser av lokalanestetika i dess vidaste bemärkelse används ofta för att beskriva:

- överdosering
- relativ överdosering, såsom:
 - oavsiktlig injektion i ett blodkärl
 - onormalt snabb absorption till den systemiska cirkulationen
 - fördröjd metabolism och eliminering av läkemedlet.

Vid relativ överdosering uppvisar patienterna i allmänhet symtom inom de första minuterna, medan vid absolut överdosering kan tecken på toxicitet beroende på injektionsstället uppträda senare efter injektionen.

Symtom

På grund av en överdosering (absolut eller relativ) kan de första symtomen, eftersom excitation kan vara övergående eller obefintlig, vara dåsighet som övergår i medvetslöshet och andningsstillestånd.

Orsakad av artikain:

Symtomen är dosberoende och har tilltagande svårighetsgrad i form av neurologiska symtom: (presynkope, synkope, huvudvärk, rastlöshet, agitation, förvirringstillstånd, desorientering, vertigo, (svindel), tremor, stupor, djup CNS-depression, medvetandeförlust, koma, kramper (inklusive tonisk-kloniska kramper), talstörningar (t.ex. dysartri, logorré), yrsel, balansrubbningar, ögonsymtom (mydriasis, dimsyn, ackommodationsrubbningar) samt vaskulära (blekhet [lokal, regional, generell]), respiratoriska (apné [andningsstillestånd]), bradypné, takypné, gäspningar, andningsdepression) och slutligen kardiella (hjärtstillestånd, myokarddepression) symtom som leder till toxisk reaktion. Acidosis förvärrar de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Orsakad av adrenalin:

Symtomen är dosberoende och har tilltagande svårighetsgrad i form av neurologiska symtom: (rastlöshet, agitation, presynkope, synkope) samt vaskulära (blekhet [lokal, regional, generell]), respiratoriska (apné [andningsstillestånd]), bradypné, takypné, andningsdepression) och slutligen kardiella (hjärtstillestånd, myokarddepression) symtom som leder till toxisk reaktion.

Behandling av överdosering

Tillgänglighet till lämplig återupplivningsutrustning och läkemedel ska säkerställas före induktion av ledningsanestesi med lokalanestetika för att möjliggöra omedelbar behandling av respiratoriska och kardiovaskulära nödsituationer.

På grund av allvarlighetsgraden av symtom vid överdosering ska läkare/tandläkare ha tillgång till behandlingsprotokoll som förutser rätt tidpunkt att säkra luftvägarna och säkerställa assisterad ventilation.

Patientens medvetandetilstånd ska övervakas efter varje injektion med lokalt bedövningsmedel. Vid tecken på akut, systemisk toxicitet ska injektion av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Ändra vid behov patientens läge till ryggläge.

CNS-symtom (kramper, CNS-depression) måste omedelbart behandlas med lämpligt luftvägs-/respiratoriskt stöd och administrering av antikonvulsiva läkemedel.

Optimal syrsättning och ventilering och cirkulationsstöd samt behandling av acidosis kan förhindra hjärtstillestånd.

Om kardiovaskulär depression inträffar (hypotension, bradykardi) ska lämplig behandling (med intravenösa vätskor, kärlsammandragande och/eller inotropa medel) övervägas. Barn ska ges doser som är i proportion till deras ålder och vikt.

Vid hjärtstillestånd ska hjärt-lungräddning omedelbart inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet/Anestetika/Lokalanestetika/Amider/Artikain, kombinationer
ATC-kod: N01B B58

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Artikain är ett lokalanestetikum av amidtyp som reversibelt blockerar nervledningen genom en välkänd mekanism som vanligen observeras med andra lokalanestetika av amidtyp. Denna består av minskning eller förhindrande av den stora övergående ökningen i lättretliga membrans permeabilitet till natrium (Na^+) som normalt bildas genom lätt depolarisering av membranet, detta leder till bedövning. Då bedövningen gradvis utvecklas i nerven ökar tröskeln för retbarhet, minskar åtgärdspotentialen och impulsledningen blir långsammare. Artikainets pK_a -värde har uppskattats till 7,8.

Adrenalin, som är en vasokonstriktor, verkar direkt på både α - och β -adrenerga receptorer, där de β -adrenerga effekterna dominerar. Adrenalin förlänger artikains verkningstid och minskar risken för onormalt stort upptag av artikain till den systemiska cirkulationen.

Klinisk effekt och säkerhet:

Ubistesin Mild injektionsvätska verkar inom 1,5–1,8 minuter vid infiltration och 1,4–3,6 minuter vid nervblockad.

Ubistesin Mild injektionsvätskans anestetiska varaktighet är minst 30 minuter för anestesi i pulpa och 60–120 minuter för anestesi i mjukvävnad.

Ingen skillnad har observerats vad gäller farmakodynamiska egenskaper mellan vuxna och pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

• Artikain

Absorption: I tre publicerade kliniska studier som beskriver den farmakokinetiska profilen för kombinationen artikainhydroklorid 40 mg/ml och adrenalin 10 eller 5 mikrogram/ml, låg T_{max} -värdena mellan 10 och 12 minuter, med C_{max} -värden mellan 400 och 2 100 ng/ml.

I kliniska studier som utförts på barn, var C_{max} 1 382 ng/ml och T_{max} 7,78 min efter infiltration av en dos på 2 mg/kg kroppsvikt.

Distribution: Hög proteinbindning av artikain observerades med humant serumalbumin (68,5–80,8 %) och α/β -globuliner (62,5–73,4 %). Bindningen till γ -globulin (8,6–23,7 %) var mycket lägre. Adrenalin är en vasokonstriktor som tillsätts till artikain för att ge en långsammare absorption till den systemiska cirkulationen och således förlänga underhållet av koncentrationen aktivt artikain i vävnaden. Distributionsvolymen i plasma var cirka 4 l/kg.

Metabolism: Artikains karboxylgrupp hydrolyseras genom ospecifika esteraser i vävnaden och blodet. Eftersom denna hydrolys är mycket snabb, inaktiveras cirka 90 % av artikain på detta sätt. Artikain metaboliseras dessutom i levermikrosomerna. Artikainsyra är den huvudsakliga produkten av artikains cytokrom P450-inducerade metabolism, som metaboliseras ytterligare för att bilda glukuronid av artikainsyra.

Eliminering: Efter dental injektion uppvisade artikain en elimineringshalveringstid på cirka 20–40 min. I en klinisk studie påvisades en snabb minskning av plasmakoncentrationerna av artikain och

artikainsyra efter submukös injektion. Mellan 12 till 24 timmar efter injektion påvisades mycket lite artikain i plasma. Mer än 50 % av dosen elimineras i urin (95 % som artikainsyra) inom 8 timmar efter administrering. Inom 24 timmar elimineras cirka 57 % (68 mg) och 53 % (204 mg) av dosen i urin. Eliminering av oförändrat artikain via njurarna stod för endast 2 % av den totala elimineringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa vid terapeutiska doser.

Vid supratherapeutiska doser har artikain kardiodepressiva egenskaper och kan uppvisa vasodilaterande effekter. Adrenalin uppvisar sympatomimetiska effekter.

Subkutan injektion av artikain kombinerat med adrenalin inducerar biverkningar från 50 mg/kg/dag hos råtta och 80 mg/kg/dag hos hund efter 4 veckors daglig upprepad administrering. Dessa resultat har dock liten relevans vid klinisk användning som akut administrering.

Embryotoxicitetsstudier med artikain visade ingen ökning i fostermortalitet eller missbildningar vid dagliga iv-doser på upp till 20 mg/kg hos råtta och 12,5 mg/kg hos kanin.

Teratogenicitet observerades hos djur som behandlades med enbart adrenalin vid exponeringar som anses tillräckligt överstiga den maximala exponeringen hos människa vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Reproduktiva toxicitetsstudier som utförts med artikain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml administrerat subkutant vid doser upp till 80 mg/kg/dag visade inte på några biverkningar på fertilitet, embryo-/fosterutveckling, eller pre- eller postnatal utveckling.

Inga genotoxicitetseffekter observerades under *in vitro*- och *in vivo*-studier med artikain ensamt eller *in vitro*- och *in vivo*-studier med artikain i kombination med adrenalin.

Motsägelsefulla fynd erhöles från *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier med adrenalin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumsulfit (E221)

Natriumklorid

Saltsyra 14 % (för justering av pH)

Natriumhydroxidlösning 9 % (för justering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Använd omedelbart efter öppnande av cylinderampullen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara cylinderampullerna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampullen är tillverkad av färglöst glas av typ I.

Proppen och gummiförseglingen är tillverkade av butylgummi.

Det orangea aluminiumlocket är tillverkat av en aluminium-järn-silikon-blandning.

Metallburk med 50 cylinderampuller med 1,7 ml lösning i varje.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att förebygga risken för infektion (t.ex. överföring av hepatit) måste sprutor och kanyler som används för uppdragning av lösningen alltid vara rena och sterila.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller missfärgad.

För att undvika skärskador ska cylinderampullen försiktigt tas ur metallburken.

Cylinderampullerna är ämnade enbart för engångsbruk. Om endast en del av en cylinderampull används måste överbliven lösning kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierrel S.p.A.

Strada Statale Appia 7bis, 46/48

81043 Capua (CE)

Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25179

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: den 12 januari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: den 10 januari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.11.2023