

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
Adrenaliini adrenaliinihydrokloridina	5 mikrog	8,5 mikrog
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:		
Natriumsulfiitti (E 221)	0,6 mg	1,02 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallinen ja alueellinen puudutus hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä.
Ubistesin on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille (tai yli 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.

Useimmissa rutiinimaisissa hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä on suositeltavaa käyttää Ubistesin-injektionestettä.

Monimutkaisemmissa, esimerkiksi voimakasta hemostaasia edellyttävissä toimenpiteissä on suositeltavaa käyttää Ubistesin forte -injektionestettä.

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	0,035	7,0 (4,1 sylinteriampullia)
50	350	0,044	8,8 (5,2 sylinteriampullia)
60	420	0,053	10,5 (6,2 sylinteriampullia)
70 tai painavampi	490	0,061	12,3 (7,0 sylinteriampullia)

- Lapset (4–11-vuotiaat)

Ubistesin-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 (yli 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	0,018	3,5 (2,1 sylinteriampullia)
30	210	0,026	5,3 (3,1 sylinteriampullia)
40	280	0,035	7,0 (4,1 sylinteriampullia)
55	385	0,048	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 inaktivoituuikin 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.

Paikallisuudutteet tulee injisoida varoen, kun injektiokohdassa on tulehdus ja/tai infektio. 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 paikallisuudutteilla 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 paikallisuuduteinjektion jälkeen.

Kun Ubistesin-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 paikallisuudutteelle), adrenaliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on epilepsia, joka ei pysy hallinnassa hoidon avulla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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:

- sydänpulssien 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 kohtausittainen 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 beetasalpajia (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-injektionestettä 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 verihiiutaleiden estäjiä tai antikoagulantteja:

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

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä 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-injektionesteen käyttöä Ubistesin forte -injektionesteen sijasta tulee harkita sen pienemmän

adrenaliinipitoisuuden (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 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 varoitimet

Tahattomaan suonensisäiseen injektioon liittyvä riski:

Tahaton suonensisäinen injektio voi aiheuttaa systeemissä verenkierron adrenaliini- ja artikaiinipitoisuuksien 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 lääkeseinän 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, artikaiinin mahdollinen kemiallinen neurotoksisuus ja adrenaliini voivat pahentaa neurotoksista vaikutusta, koska adrenaliini saattaa heikentää perineuraalista verenkiertoa ja estää artikaiinin paikallista huuhtoutumista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset artikaiinin 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-lääkärin 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-transferaasiin 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. fenelstiini, tranylylisyproamiini, 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-injektionestettä tulee käyttää raskauden aikana vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen

Ubistesin-injektionesteen pienemmän adrenaliinipitoisuuden vuoksi sen 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 kierto- ja näköhäiriöitä ja väsymystä) saattaa esiintyä Ubistesin-injektionesteen 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:

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

Elinjärjestelmä (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: Hermostokipu (neuroopaattinen kipu) Heikentynyt tunto / tunnottomuus (suu ja suunympärys, kasvat) ³ Herkistyminen Tuntohäiriöt (suu ja suunympärys), <i>mukaan lukien</i> Makuhäiriö (kuten metallinen maku, makuaistin häiriö) Makuaistin puute Allodynia Lisääntynyt herkkyys kuumuudelle Päänsärky
		Melko harvinainen

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
	Harvinainen	Kasvohermon toiminnan häiriö ² (halvaus, paralyysi ja pareesi) Hornerin oireyhtymä (riippuluomi, enoftalmia, mustuaisen supistuminen) Uneliaisuus Silmävärve
	Hyvin harvinainen	Parestesia ³ (pysyvä tuntoaistin epäherkkyys ja makuaistin menetys, ohimenevä parestesia) alaleuan alveolaarisen johtopuudutuksen jälkeen
	Tuntematon	Pyöräyttävä olo/pyörtyminen (tajunnan tason aleneminen tai tajuttomuus, heitehuimaus) Kouristukset/suuri kouristuksellinen epilepsia-kohtaus
Silmät	Harvinainen	Kahtena näkeminen (silmälihasten 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
	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/

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
		silmänympärysturvotus) Nokkosihottuma
	Tuntematon	Punoitus Liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Niskakipu
	Harvinainen	Lihasten nykiminen ⁴
	Tuntematon	Hermosto-lihasliitonsoireiden pahaneminen Kearns-Sayre-oireyhtymässä Leukalukko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktio
	Harvinainen	Injektiokohdan hilseily / nekroosi Väsytys, voimattomuus (heikkous), vilunväristykset
	Tuntematon	Paikallinen turvotus Kuumotus, Palelu

c) Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

¹ Allergisia reaktioita ei pidä sekoittaa pyörtymisjaksoihin (adrenaliinin aiheuttama sydämentykytys). 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 määritellä 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.

Pysyvä 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus 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.

Artikaiinista johtuva:

Oireet ovat annoksesta riippuvaisia ja neurologisten oireiden vakavuus pahenee asteittain: (presynkopee, synkopee, päänsärky, levottomuus, kiihtymys, sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, heitehuimaus, (pyöräytys), vapina, horros, syvä keskushermoston lamaantuminen, tajuttomuus, kooma, kouristukset (mukaan lukien tooniklooniset 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 paikallispuudutteilla 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 tajunnantasoa 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 happaaminen, hengityksen ja verenkierron tukeminen sekä asidoosin hoito saattaa estää sydänpysähdysten.

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 hermossa vähitellen voimistuu, sähköisen ärtyvyyden kynnyks nousee asteittain, ja aktiopotentiaalin etenemisnopeus ja impulssien johtuminen hidastuvat. Artikaiinin pKa: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-injektionesteen vaikutus infiltraatiopuudutuksessa alkaa 1,5–1,8 minuutissa ja johtopuudutuksessa 1,4–3,6 minuutissa.

Ubistesin-injektionesteen anesteettisen vaikutuksen kesto on 45–60 min hammasytimen puudutuksessa ja 120–300 min pehmytkudoksen puudutuksessa.

Farmakodynaamisissa ominaisuuksissa ei havaittu eroja aikuispotilaiden ja pediatristen potilaiden välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

• 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 koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 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 annetun injektion jälkeen, artikaiinin eliminaation puoliintumisaika oli noin 20–40 minuuttia. Kliinisessä tutkimuksessa artikaiinin ja artikaiinihapon plasmapitoisuuksien osoitettiin laskevan nopeasti limakalvonalaisten injektion 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 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 alkiohyökkäisyystutkimuksissa 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

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 Kestoaika

2 vuotta

Käytä välittömästi sylinteriampullin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (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

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

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

17.3.2021