

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
Artikaiinihydrokloridia	40 mg	68 mg
Adrenaliinia adrenaliinihydrokloridina	2,5 mikrogrammaa	4,25 mikrogrammaa
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:		
Natriumsulfitti (E 221)	0,6 mg	1,02 mg
Natrium	0,443 mg	0,753 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Liuos on kirkas, ei opalisoiva ja väritön. Sen pH-arvo on 3,6–4,4.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ubistesin Mild on injektionesteliuos, joka käytetään ainoastaan hammaslääketieteessä infiltraatio- ja johtopuudutukseen korkeintaan 30 minuuttia kestävien rutiinitoimenpiteiden yhteydessä. Tällaisia toimenpiteitä ovat esimerkiksi yksinkertaiset hampaan poistot ja hampaan ytimeen ja kruunuun kohdistuvat toimenpiteet.

Ubistesin Mild -valmiste on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille (noin 20 kiloa tai enemmän painaville lapsille).

4.2 Annostus ja antotapa

Ubistesin Mild -valmistetta suositellaan käytettäväksi vain hammashoidossa.

Annostus

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

Aikuiset:

Yläleuan hampaita poistettaessa hammasta kohden riittää tavallisesti 1,7 ml Ubistesin Mild -valmistetta. Näin voidaan välttää kivuliaat palataaliset injektiot. Kun poistetaan useampia vierekkäisiä hampaita, voidaan injektioiden tilavuutta usein pienentää.

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

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

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

Alaleuan poskihampaiden hoidossa on käytettävä hermojen johtopuudutusta.

Erityispotilasryhmät:

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Artikaiini metaboloituu myös maksassa. Pienemmät artikaiiniannokset saattavat olla riittäviä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska vaikutus on heillä pidentynyt ja lääkeaine kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Artikaiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Pienemmät artikaiiniannokset saattavat olla riittäviä vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska vaikutus on heillä pidentynyt ja lääkeaine kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on tietty genotyyppi: Jos potilaalla tiedetään olevan perinnöllinen tai hankinnainen plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden puutos, Ubistesin Mild -valmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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

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

Pediatriset potilaat:

Ubistesin Mild -valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 4-vuotiaille lapsille (noin 20 kiloa tai vähemmän painaville lapsille) (ks. kohta 4.3).

Injisoitava määrä määritetään lapsen iän ja painon sekä toimenpiteen laajuuden mukaan.

Annossuositus \geq 4-vuotiaille lapsille ja 13–18-vuotiaille nuorille:

Paino (kg)	Annossuositus	
	artikaiinia mg/lapsi	puudutetta ml/lapsi
20–<30	10–40	0,25–1 ml
30–<40	20–80	0,5–2 ml
40–<45		

Koska artikaiini jakautuu nopeasti kudoksiin ja lapsilla luun tiheys on pienempi kuin aikuisilla, pediatriisille potilaille suositellaan infiltraatiopuudutusta johtopuudutuksen sijaan.

Suosittelut enimmäisannokset:

Aikuiset:

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

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

Lapset:

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

Lapsille suositellut Ubistesin Mild -enimmäisannokset:

Paino (kg) (vastaavat pediatriiset ikäryhmät kasvutaulukkojen \pm -rajojen mukaan)	Suurin sallittu annos, joka perustuu annokseen 7 mg/painokilo	
	artikaiinia mg/lapsi	puudutetta ml/lapsi
20–<30	140	3,5
30–<40	210	5,25
40–<45	280	7,0
45–<50	315	7,9
50–<60	350	8,7
60–<70	420	10,5
70–<80	490	12,2

Saatavilla on myös Ubistesin-valmiste, joka voi sopia paremmin rutiinitoimenpiteisiin ja/tai toimenpiteisiin, joissa leikkausalueen verenvuodon riski ei ole merkittävä (ks. kohta 5.1).

Saatavilla on myös Ubistesin-valmiste, joka voi sopia paremmin pitkäkestoisiin toimenpiteisiin ja/tai toimenpiteisiin, joissa leikkausalueen verenvuodon riski on merkittävä (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Hammaslääkintään.

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

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

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

Avattua sylinteriampullia ei saa käyttää toiselle potilaalle. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Ubistesin Mild -valmistetta ei saa käyttää

- alle 4-vuotiaille lapsille (<20 kg)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttaville aineille, natriumsulfiitille (E221) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on verenvuototaipumusta. Verenvuodon vaara on suurentunut etenkin johtopuudutuksen yhteydessä.

Paikallispuudutusaine artikaiinin vuoksi Ubistesin Mild -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- tiedossa oleva allergia tai yliherkkyys amidityypisille paikallispuudutusaineille
- potilaille, joilla tiedetään olevan plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden puutos, myös lääkkeestä aiheutuva muoto
- vaikea-asteinen, huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton sydämen impulssi- ja johtumisjärjestelmän häiriö (esim. II ja III asteen AV-katkos, voimakas bradykardia)
- akuutti sydämen vajaatoiminta
- vaikea-asteinen hypotensio
- injektio tulehtuneelle alueelle, sillä hoito epäonnistuu, koska artikaiinin penetraatio tulehtuneelle alueelle on heikompaa.

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

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

Apuaineena olevan sulfiitin vuoksi Ubistesin Mild -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- allergia tai yliherkkyys sulfiiteille
- vaikea-asteinen astma.

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

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.

Ubistesin Mild -valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta
- angina pectoris (ks. kohdat 4.2 ja 4.3)
- arterioskleroosi

Ubistesin Mild -valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa, jos potilaalla on hallinnassa oleva/kompensoitu

- veren hyytymisen merkittävä heikentyminen tai veren hyytymistä estävä hoito (ks. kohta 4.5)
- huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton kilpirauhasen liikatoiminta
- ahdaskulmaglaukooma
- diabetes
- keuhkosairaus, erityisesti allerginen astma
- feokromosytooma.

Injektion antamista vahingossa laskimoon on vältettävä (ks. kohta 4.2). Laskimoon vahingossa annettuun injektioon tai tahattomaan yliannokseen saattaa liittyä kouristuksia, joita seuraa keskushermostolama tai hengityslama ja sydänpysähdys (ks. kohta 4.9). Elvytyslaitteiden, hapen ja muiden elvytyslääkkeiden on oltava tarvittaessa heti saatavilla.

Käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

Valmisteen antamisessa pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilaan kardiovaskulaariset toiminnot ovat heikentyneet, koska tällaiset potilaat eivät ehkä pysty kompensoimaan toiminnallisia muutoksia, jotka liittyvät näiden lääkkeiden aiheuttamaan AV-johnumisajan pidentymiseen.

Valmisteen antamisessa pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on epilepsia, ja etenkin suuria annoksia on vältettävä.

Valmiste voi aiheuttaa urheilijoille tehtävissä dopingtesteissä positiivisen tuloksen. Artikaiinia ei ole tällä hetkellä mainittu WADAn listalla, eikä listalla mainittu adrenaliini ole kielletty, jos sitä käytetään verisuonia supistavana aineena paikallispuudutteissa.

Veren hyytymistä estävän lääkityksen tai trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden (esim. hepariinin tai asetyylisalisyylihapon) käytön aikana verenvuodon riski voi yleensäkin lisääntyä. Verisuonen tahaton puhkaiseminen paikallispuudutetta annettaessa voi johtaa vakavaan verenvuotoon (ks. myös kohta 4.5).

Adrenaliinista aiheutuva veren virtauksen väheneminen hammasytimessä ja siten vaara siitä, että syntynyt aukko hammasytimen onteloon jää huomaamatta, on otettava huomioon hampaan reikää tai kruunua preparaoidessa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli se on olennaisesti natriumiton. Natriumsulfiitti (E221): voi aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Käyttöön liittyvät varotoimet:

Aina kun käytetään paikallispuudutusta, seuraavien lääkkeiden / hoitotoimenpiteiden samoin kuin iv-kanyylin on oltava saatavilla:

- Kouristuksia estävät lääkkeet (bentsodiatsepiinit tai barbituraatit), lihasrelaksantit, glukokortikoidit, atropiini ja vasopressorit tai adrenaliini sekä elektrolyyttiliuosta vaikeiden allergisten tai anafylaktisten reaktioiden varalta.
- Elvytysvälineet (erityisesti happi), joilla ventilaatiota voidaan tarvittaessa avustaa.
- Potilaan kardiovaskulaarista tilaa, hengityksen vitalitoimintoja (riittävä ventilaatio) sekä tajunnantaso on seurattava koko ajan huolellisesti jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen. Levottomuus, ahdistuneisuus, korvien soiminen, huimaus, näön hämärtyminen, vapina, masennus ja uneliaisuus voivat olla varhaisia merkkejä keskushermostotoksisuudesta (ks. kohta 4.9).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen käyttöön vaikuttavat yhteisvaikutukset:

- Vasta-aiheet samanaikaiselle käytölle:

MAO:n estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävät potilaat

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

- Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Epäselektiivisiä beetasalpaajia käyttävät potilaat

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

Fentiatsiineja käyttävät potilaat

Fentiatsiinit voivat heikentää adrenaliinin pressorivaikutusta tai kumota tämän vaikutuksen.

Näiden aineiden yhteiskäyttöä pitää yleensä välttää. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaan tarkka seuranta on välttämätöntä.

Veren hyytymistä estäviä valmisteita käyttävät potilaat

Verenvuototaipumus on lisääntynyt veren hyytymistä estävän lääkityksen aikana (ks. myös kohta 4.4).

Inhalaatioanesteetit

Tietyt inhaloitavat nukutusaineet, kuten halotaani, voivat herkistää sydäntä katekoliamiinien vaikutukselle ja Ubistesin Mild -valmisteen antaminen voi siksi aiheuttaa rytmihäiriöitä.

Yhteisvaikutukset, jotka johtavat kliinisesti merkitseviin muutoksiin muiden lääkevalmisteiden käytössä:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käyttävät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ubistesin Mild -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa adrenaliinin on havaittu aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö artikaiini ja adrenaliini ihmisen rintamaitoon. Artikaiinin ja adrenaliinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai Ubistesin Mild -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Ubistesin Mild -hoidosta koituvat hyödyt äidille. Tämän vuoksi imettävien äitien on lypsettävä ensimmäinen artikaiinipuudutuksen jälkeinen maito ja heitettävä se pois.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka tutkimushenkilöillä ei havaittu normaalien reaktioiden heikentymistä, kun he kuljettivat ajoneuvoa, hammaslääkäriin pitää arvioida jokaisessa tapauksessa erikseen, onko turvallisuuden heikkeneminen mahdollista autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Potilas saa lähteä vastaanotolta aikaisintaan 30 minuutin kuluttua injektioista.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Ubistesin Mild -valmisteen terapeuttista käyttöä voidaan yleisesti pitää hyvin turvallisena. Syy-yhteyden arviointi on vaikeaa, koska haittavaikutuksen syy voi olla perushammas sairaus, hammastoinenpide tai paikallispuudutusaine eikä näitä välttämättä voida selkeästi erottaa toisistaan. Ubistesin Mild -valmisteen turvallisuusprofiilin kuvaus perustuu julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa todettuihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutus seurannassa myyntiluvan haltijan saamiin tietoihin.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat kipu ja toimenpiteeseen liittyvä kipu (4 %) sekä kosketusarkuus, päänsärky ja turvotus (1–1,3 %). Hermojen häiriöt olivat kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaisia tai harvinaisia haittavaikutuksia. Valmisteen markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutus seurantatiedot vahvistavat julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa kuvatun mallin, mutta viittasivat siihen, että haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli vähäisempää, kun huomioidaan, ettei spontaaniraportoinnissa voida laskea esiintyvyyttä.

Hermojen häiriöiden (esim. hypestesia, parestesiat, makuainin häiriöt) kokonaisriski on valmisteen markkinoilletulon jälkeen saadun kokemuksen perusteella vähäinen. Allergistestausta suositellaan, jos potilaalla epäillään yliherkkyyksireaktioita.

b) Haittavaikutustaulukko:

Taulukkona esitetty yhteenveto perustuu julkaistujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tietoihin (n = 2 960 potilasta), joita on täydennetty valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä tiedoilla (5 vuoden välein toimitettavat tiedot vaikea-asteisista haittatapahtumista).

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	
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*</i> anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen</i> levottomuus
	<i>Tuntematon*</i> ahdistuneisuus
Hermosto	<i>Yleinen</i> päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i> parestesia, heitehuimaus, hypestesia
	<i>Harvinainen</i> makuhäiriö, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus, pyörtyminen, pyöräyttävä olo
	<i>Tuntematon*</i> kouristukset, tajunnan tason aleneminen, tajuttomuus, makuainin puutos, suuri kouristuksellinen epilepsia-kohtaus, makuainin herkistyminen, heikentynyt tunto kasvojen alueella, matala verenpaine, VI aivohermon pareesi
Silmät	<i>Harvinainen</i> blefarospasmi
	<i>Tuntematon*</i> kaksoiskuvat, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i> kiertohuimaus (vertigo), korvakipu
	<i>Tuntematon*</i> tinnitus
Sydän	<i>Harvinainen</i> sydämentykytys, takykardia

Elinjärjestelmä	
	<i>Tuntematon*</i> rytmihäiriöt, sydämen harvalyöntisyys, sydänpysähdys
Verisuonisto	<i>Harvinainen</i> verenvuoto, kalpeus <i>Tuntematon*</i> matala verenpaine, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<i>Harvinainen</i> nenän sivuonteloiden tukkoisuus <i>Tuntematon*</i> hengityskatkos, ääntöhäiriö, hengenahdistus, kurkunpään turvotus, nieluturvotus, keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen</i> ientulehdus, pahoinvointi, oksentelu <i>Harvinainen</i> ripuli, hampaan irtoaminen, vatsakipu, huulitulehdus, ummetus, suun kuivuminen, ruoansulatusvaivat, suun haavauma, pahoinvointi/oksentelu, syljen liikaeritys, hampaiden herkkyyys, suutulehdus <i>Tuntematon*</i> suun heikentynyt tunto, suun turvotus, suun alueen parestesia
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinainen</i> liikahikoilu, kutina, ihottuma <i>Tuntematon*</i> angioedeema, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Harvinainen</i> selkäkipu, lihasten kireys <i>Tuntematon*</i> osteonekroosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i> kipu, kosketusarkuus, turvotus <i>Melko harvinainen</i> kasvojen turvotus, pistoskohdan turpoaminen, pistoskohdan kipu, pistoskohdan hematooma <i>Harvinainen</i> voimattomuus, vilunväreet, väsymys, huonovointisuus, jano <i>Tuntematon*</i> injektiokohdan nekroosi, limakalvotulehdus, limakalvoturvotus
Tutkimukset	<i>Melko harvinainen</i> alentunut verenpaine, tihentynyt sydämen syke, kohonnut verenpaine <i>Harvinainen</i> EKG:ssä viitteet sydänlihaksen hapenpuutteesta, vitaalisten elintoimintojen poikkeavuudet, positiivinen allergestitesti <i>Tuntematon*</i>

Elinjärjestelmä	
	verenpaine ei mitattavissa, hidas sydämen syke
Vammat ja myrkytykset	<i>Yleinen</i> toimenpidekipu <i>Harvinainen</i> suun vamma, väärä lääkkeen antoreitti, hermovamma <i>Tuntematon*</i> ienvaurio, haavan komplisoituminen

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

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

c) Joidenkin haittavaikutusten kuvaus:

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

Hermojen häiriöt

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

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita todettiin harvoin valmisteen markkinoilletulon jälkeisen haittavaikutusseurannan yhteydessä (2,86 tapahtumaa 10:tä miljoonaa myytyä sylinteriampullia kohden). Suurin osa reaktioista oli muita kuin vakavia, mutta hengenvaarallisia reaktioita ei voida täysin sulkea pois.

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

d) Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole raportoitu valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa. Yliannostusta ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Haittavaikutuksia (jotka johtuvat epätavallisen suuresta paikallispuudutusaineen pitoisuudesta veressä) voi esiintyä joko välittömästi tai viiveellä. Välittömät haittavaikutukset johtuvat vahingossa annetusta intravaskulaarisesta injektioista tai poikkeuksellisista imeytymisolosuhteista, esim. kudoksen tulehtunut tai runsasverisuoninen. Myöhemmin esille tulevat haittavaikutukset johtuvat paikallispuudutusliuoksen liian suuresta määrästä aiheutuvasta todellisesta yliannostuksesta ja ilmenevät keskushermosto- ja/tai verisuonioireina.

Artikaiinin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Kardiovaskulaariset oireet (elinjärjestelmäluokat: sydän, verisuonisto, tutkimukset): alentunut verenpaine, bradykardia, sydänpysähdys, johtumishäiriö.

Keskushermosto-oireet (elinjärjestelmäluokat: psyykkiset häiriöt, hermosto, kuulo ja tasapainoelin, ruoansulatuselimistö, luusto, lihakset ja sidekudos, tutkimukset): ahdistuneisuus, kooma, sekavuustila, heitehuimaus, makuuainin häiriöt, suuri kouristuksellinen epileptiakohtaus, lihasnykäykset, pahoinvointi, hengityshalvaus, lisääntynyt hengitystiheys, levottomuus, uneliaisuus, tinnitus, vapina, oksentelu.

Vaarallisimpia oireita hoitotuloksen suhteen ovat alentunut verenpaine, sydänpysähdys, johtumishäiriöt, suuri kouristuksellinen epileptiakohtaus, hengityshalvaus ja uneliaisuus/kooma.

Adrenaliinin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Verenpaineoireet (elinjärjestelmäluokat: verisuonisto, tutkimukset): kohonnut systolinen verenpaine, kohonnut diastolinen verenpaine, kohonnut laskimopaine, kohonnut keuhkovaltimopaine, hypotensio.

Sydänoireet (elinjärjestelmäluokka: sydän): bradykardia, takykardia, sydämen rytmihäiriöt (esim. eteistakykardia, eteis-kammiokatkos, kammiotakykardia, kammioisälyönnit). Nämä oireet voivat johtaa hengenvaarallisiin tilanteisiin sekä keuhkoedeemaan, sydänpysähdykseen, munuaisten toimintahäiriöön ja metaboliseen asidoosiin.

Epäselvä kliininen kuva saattaa johtua erilaisista samanaikaisesti esiintyvistä komplikaatioista ja haittavaikutuksista.

Hoito

Jos haittavaikutuksia ilmenee, paikallispuudutusaineen antaminen pitää lopettaa.

Yleiset perustoimenpiteet:

Diagnostiset (hengitys, verenkierto, tajunnantila), hengityksen ja verenkierron vitaalitoimintojen ylläpito/palauttaminen, hapen antaminen, laskimoyhteyden avaaminen.

Erityiset toimenpiteet:

- | | |
|---------------|---|
| Hypertensio: | Yläruumis koholle, tarvittaessa sublinguaalisesti nifedipiiniä. |
| Kouristukset: | Suojaa potilas vammoilta, anna tarvittaessa bentsodiatsepiinejä (esim. diatsepaamia laskimoon). |
| Hypotensio: | Vaakataso, tarvittaessa laskimoinfuusiona elektrolyyttiliuosta, verenpainetta nostavaa lääkettä (esim. etilefriiniä laskimoon). |

Bradykardia: Atropiinia laskimoon.

Anafylaktinen sokki: Ota välittömästi yhteys ensiapuun, aseta sillä aikaa potilas sokkiasentoon, anna runsaasti elektrolyyttiliuosta infuusiona, ja tarvittaessa adrenaliinia ja kortisonia laskimoon.

Sydänpysähdys: Välitön sydän-keuhkoelvytys, ota yhteys ensihoitolääkäriin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet, ATC-koodi N01B B58

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Ubistesin Mild -valmistetta käytettäessä puudutus alkaa vaikuttaa noin 1–3 minuutissa infiltraatiopuudutuksessa ja hieman hitaammin johtopuudutuksessa (enintään noin 9 minuutin kuluttua injektioista). Pulpaalipuudutuksessa Ubistesin Mild -valmisteen vaikutus kestää vähintään 30 minuuttia ja pehmytkudospuudutuksessa 60–120 minuuttia.

Kliininen teho ja turvallisuus:

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

Puudutus epäonnistuu useimmin alaleuan alveolaarisen johtopuudutuksen yhteydessä. Jos puudutus ei onnistu tai hammastoimenpide ja leikkaus kestävät pitkään, toistuvien tai lisäinjektioiden antaminen voi olla tarpeen. Erityistilanteissa, kuten alaposkihampaiden akuutin korjautumattoman pulpiitin yhteydessä, voidaan tarvita erityisiä tai vaihtoehtoisia puudutusmenetelmiä.

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

Pediatriset potilaat:

Ubistesin Mild -valmistetta voidaan käyttää paikallisuudutteena pediatrisille potilaille yhdessä muiden kivun tunnetta ja jännitystä vähentävien menetelmien, kuten sedaation, kanssa. . Pediatrisille potilaille aiheutuu suhteellisen usein (raporttien mukaan 13 %:lla) vamma hammaslääkäriin vastaanotolla vielä puudutuksen jäljiltä puudutettuna olevaan pehmytkudokseen, joten on käytettävä paikallisuudutetta, jonka vaikutusaika on sopiva.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Ubistesin Mild imeytyy nopeasti ja lähes täysin. Intraoraalisen injektion jälkeen artikaiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 10–15 minuutin kuluttua.

Jakautuminen:

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

Biotransformaatio ja eliminaatio:

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

Erityispotilasryhmät:

Iän vaikutus: Ubistesin Mild -valmisteen farmakokinetiikkaa pediatriassa tutkimuspotilailla selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuudesta saadut tiedot 3–12-vuotiaille lapsille ylä- tai alaleuan huulipoiimuun annetusta infiltraatiopuudutuksesta (artikaiinia 4 % + adrenaliinia 1/200 000) hammastoimenpiteen yhteydessä osoittivat, että pitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset kuin aikuisilla. T_{max} oli havaittavissa selkeästi aiemmin kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, kun taas puhdistuma plasmasta oli lisääntynyt. Artikaiiniannoksen painoon perustuvaa (mg/kg) annosta ei tarvitse muuttaa lapsille ikään liittyvien farmakokineettisten erojen perusteella. *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:* Ubistesin Mild -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Artikaiinilla ei havaittu olevan vaikutusta kohdussa olevan alkion tai sikiön kehitykseen eikä se aiheuttanut luuston tai elinten epämuodostumia rotilla, kaneilla tai kissoilla. Kun poikasiaan imettäville rotille annettiin suuria emolle toksisia annoksia (80 mg/kg/vrk) artikaiinia, poikasissa havaittiin silmien aukeamisen viivästyvän ja passiivisissa selviytymistesteissä epäonnistumisen lisääntyvän.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön natriumsulfiitti (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 Kesto aika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampulli on valmistettu värittömästä tyyppin I lasista.
Tulppa ja kuminen kiekko on valmistettu bromobutylikumista.
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

Tarkista silmämääräisesti ennen käyttöä, ettei valmisteessa ole hiukkasia tai värjäytymistä ja ettei pakkaus ole vioittunut. Valmistetta ei saa käyttää, jos tällaisia virheitä havaitaan.

Valmiste on tarkoitettu kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä välittömästi ensimmäisen käyttökerran jälkeen paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25179

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: <[Täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.07.2019