

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml, injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 40 mg artikaiinihydrokloridia ja 10 mikrogrammaa adrenaliinia (adrenaliinitartraattina).

Yksi 1,8 ml:n sylinteriampulli injektionestettä sisältää 72 mg artikaiinihydrokloridia ja 18 mikrogrammaa adrenaliinia (adrenaliinitartraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natriummetabisulfiitti (E223), natriumkloridi, sitruunahappomonohydraatti

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml sisältää 0,83 mg natriumia millilitrassa liuosta, eli 1,5 mg/1,8ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas läpikuultamaton väritön liuos, jonka pH-arvo on välillä 3.0 - 5.0. Liuoksen osmolaliteetti on noin 290 mOsm/kg.

Liuoksessa ei ole silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallinen ja alueellinen puudutus hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä.

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml 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.

Useimmissa rutiinimaisissa hammaslääketieteellisissä toimenpiteissä on suositeltavaa käyttää DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogrammaa/ml -injektionestettä.

Monimutkaisemmissa, esimerkiksi voimakasta hemostaasia edellyttävissä toimenpiteissä on suositeltavaa käyttää DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -injektionestettä.

Rauhoittavien lääkkeiden samanaikainen käyttö potilaan ahdistuneisuuden lievittämiseksi:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi paikallispuudutteen suurin turvallinen annos saattaa olla pienempi sedatoituilla 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 (1,8 ml) lukumäärä |
|----------------------------|--|-------------------------|---|
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (3,9 sylinteriampullia) |
| 50 | 350 | 0,088 | 8,8 (4,9 sylinteriampullia) |
| 60 | 420 | 0,105 | 10,5 (5,8 sylinteriampullia) |
| 70 tai painavampi | 490 | 0,123 | 12,3 (6,8 sylinteriampullia) |

• **Lapset (4–11-vuotiaat)**

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -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.

Tehokas annos on 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 (1,8 ml) lukumäärä |
|----------------------------|--|-------------------------|---|
| 20 | 140 | 0,035 | 3,5 (1,9 sylinteriampullia) |
| 30 | 210 | 0,053 | 5,3 (2,9 sylinteriampullia) |
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (3,9 sylinteriampullia) |
| 55 | 385 | 0,096 | 9,6 (5,3 sylinteriampullia) |

• Erityispopulaatiot

Ikäkkäät 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 injektio kohdassa 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 paikallispuudutteilla on varmistettava 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 DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -injektio estettä käytetään infiltraatio- tai johtopuudutukseen, injektio tulee aina tehdä hitaasti ja ennen injektioita 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

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 epästabiili 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 lääkevalmistettä 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:

Lääkevalmistettä 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

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -injektionestettä tulee käyttää akuuttia porfyriaa sairastaville potilaille vain silloin, kun turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole saatavilla. Asianmukaiset varoimet 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 verihutioiden estäjiä tai antikoagulantteja:

Suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -injektionestettä tulee annostella varoen potilaille, jotka käyttävät verihutioiden estäjiä tai antikoagulantteja tai joilla on veren hyytymishäiriö. Suurentunut verenvuotoriski liittyy pikemminkin toimenpiteeseen kuin lääkevalmisteeseen.

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.

DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogrammaa/ml -injektionesteen käyttöä DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -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 lääkevalmistettä tulee käyttää varoen adrenaliinin hyperglykeemisen vaikutuksen takia.
- Potilaat, joilla on tyreotoksikoosi:
Tätä lääkevalmistettä tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.
- Potilaat, joilla on feokromosytooma:
Tätä lääkevalmistettä tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.
- Potilaat, joilla on alttiin akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan:
Tätä lääkevalmistettä tulee käyttää varoen, koska se sisältää adrenaliinia.

On käytettävä pienintä annosta, jolla saavutetaan tehokas puudutus.

Tätä lääkevalmistettä on käytettävä turvallisesti ja tehokkaasti asianmukaisissa olosuhteissa:

Adrenaliini heikentää verenkiertoa ikenissä ja saattaa aiheuttaa paikallisen kudoksen kuolon. Alaleuan johtopuuduksen jälkeen on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa pitkittyneitä tai peruuttamattomia hermovaurioita ja makuaistin menetystä.

Paikallispuudutteen vaikutukset saattavat heikentyä, jos lääkevalmistettä 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 purukumien puremista tai syömistä, kunnes normaali tunto on palautunut.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriummetabisulfiittia, sulfiittia, joka voi aiheuttaa harvoin yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per sylinteriampulli, eli se on olennaisesti 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 systeemisessä verenkierrossa 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 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, 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:

Halogeenidut 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- ja lääkäriin kanssa on suositeltavaa ennen paikallispuudutuksen antoa yleisanestesian aikana.

Postganglioniset adrenergiset salpaajat (kuten guanidreli, 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 tulee pienentää, koska on olemassa suurentunut vaikean hypertension vaara.

COMT-estäjät (katekoli-O-metyyli-transfeerasientsyymiin 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, tranlylisyproamiini, linealololi]):

Mikäli näiden lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei voida välttää, tämän valmisteen annosta ja antonopeutta on pienennettävä ja valmistetta on käytettävä aakkärin 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-tyyppin oksitosiinilääkkeet (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.

DENTOCAINE 40 mg/ml + adrenaliini 10 mikrogrammaa/ml -injektionestettä tulee käyttää raskauden aikana vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogrammaa/ml -injektionesteen pienemmän adrenaliinipitoisuuden vuoksi sen käyttöä suositellaan DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -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 adrenaliinitarraatti-injektionesteen yhdistelmällä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Heitehuimausta (myös kiertoahuimausta, näköhäiriöitä ja väsymystä) saattaa esiintyä DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -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) Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| Elinjärjestelmä (MedDRA) | Esiintymistiheys | Haittavaikutukset |
|--------------------------------|-------------------|---|
| Infektiot | Yleinen | Ientulehdus |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Allergiset ¹ , anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot |
| Psykkiset häiriöt | Harvinainen | Hermostuneisuus / ahdistuneisuus ⁴ |
| | Tuntematon | Euforinen mieliala |
| Hermosto | Yleinen | Neuropatia: Hermosärky (neuropaattinen kipu) Heikentynyt tunto / tunnottomuus (suu ja suunympärys) Herkistyminen 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) Hornerin oireyhtymä (riippuloimi, enoftalmia, mustuaisen supistuminen) Uneliaisuus) Silmävärve |
| | Hyvin harvinainen | Parestesia ³ (pysyvä tuntoaistin epäherkkyys ja makuaistin menetys) alaleuan alveolaarisen johtopuudutuksen jälkeen |
| Silmät | Harvinainen | Kahtena näkeminen (silmälihasten halvaantumisen) ⁴ Näköhäiriöt (tilapäinen sokeus) ⁴ Riippuloimi Mustuaisen supistuminen Enoftalmia |
| Kuulo- ja tasapainoelin | Harvinainen | Herkkäkuuloisuus Tinnitus ⁴ |
| Sydän | Yleinen | Bradykardia Takykardia |
| | Harvinainen | Sydämentykytys |
| | Tuntematon | Konduktiohäiriöt (eteiskammiokatkos) |
| Verisuonisto | Yleinen | Alentunut verenpaine (sekä mahdollinen verenkierron |

| | | |
|--|-------------------|---|
| | | romahtaminen) |
| | Melko harvinainen | Kohonnut verenpaine |
| | Harvinainen | Kuumat aallot |
| | Tuntematon | Paikallinen/alueellinen hiperemia Verisuonten laajeneminen Verisuonten supistuminen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Harvinainen | Keuhkoputken spasmi / astma Hengenahditus ² |
| | Tuntematon | Ääntöhäiriö (kähäys) ¹ |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Kielen, huulen, silmäluomen ja ienten turvotus |
| | Melko harvinainen | Suutulehdus, kielitulehdus Pahoinvointi, oksentelu, ripuli |
| | Harvinainen | Ienten / suun limakalvon hilseily / haavaumat |
| | Tuntematon | Nielemishäiriö Poskien turpoaminen Kielikipu |
| Iho ja ihonalainen kudos | Melko harvinainen | Ihottuma (eruptio) Kutina |
| | Harvinainen | Angioedeema (kasvot/kieli/huulet/nielu/kurkunpää/silmänympäristurvotus) Nokkosihottuma |
| | Tuntematon | Punoitus Liikahikoilu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | Niskakipu |
| | Harvinainen | Lihasten nykiminen ⁴ |
| | Tuntematon | Hermosto-lihasliitosten paheneminen Kearns-Sayre-oireyhtymässä Leukalukko |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen | Injektiokohdan kipu |
| | Harvinainen | Injektiokohdan hilseily / nekroosi Väsymys, voimattomuus (heikkous), vilunväristykset |
| | Tuntematon | Paikallinen turvotus Kuumotus, Palelu |

c) Valittujen häiritsevien vaikutusten kuvaus

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

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.

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

⁴ Useat häiritsevät vaikutukset, 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).

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 lääkevalmisteenhyöty-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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustyytit

Käsitteen laajimmassa merkityksessä paikallispuudutteen yliannostuksella tarkoitetaan usein:

- absoluuttista 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 injektio kohdasta 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 paikallispuudutteen käyttöä alueellisessa anestesiassa tulee varmistua siitä, että elvytysvälineet ja lääkitys ovat tarvittaessa saatavilla, jotta mahdollisten hengitykseen, sydämeen ja verenkiertojärjestelmään liittyvien hätätilanteiden hoito voidaan aloittaa välittömästi.

Koska yliannostuksen oireet ovat vakavia, lääkärin/hammaslääkärin tulee ottaa ennalta käyttöön varotoimia, joilla varmistetaan ajoissa hengitysteiden auki pysyminen ja tarjotaan avustettua ventilaatiota.

Potilaan tajunnan tasoa on tarkkailtava jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen.

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, paikallispuudutteen ruiskutus tulee lopettaa välittömästi.

Potilas asetetaan tarvittaessa makaamaan selälleen.

Keskushermoston oireet (kouristukset, keskushermostolama) on hoidettava välittömästi asianmukaisella hengitysteiden/hengityksen tukihoidolla ja antamalla kouristuslääkkeitä.

Optimaalinen hapetus ja ventilaatio, verenkierron tukihoido sekä asidoosin hoito voivat estää sydämenpysähdysten.

Kardiovaskulaarisen laman esiintyessä (hypotensio, bradykardia) on harkittava asianmukaista hoitoa laskimonsisäisellä nestehoidolla ja verisuonia supistavilla ja/tai inotrooppisilla lääkkeillä.

Lapsille tulee antaa ikään ja painoon perustuvia annoksia.

Jos sydän pysähtyy, aloitetaan välittömästi kardiopulmonaalinen elvytys.

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 kynnyksensä nousee asteittain, ja aktiopotentialin 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: DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml -injektionesteen vaikutus infiltraatiopuudutuksessa alkaa 1,5–1,8 minuutissa ja johtopuudutuksessa 1,4–3,6 minuutissa.

Artikaiini 40 mg/ml + adrenaliini 1:100 000 -injektionesteen anesteettisen vaikutuksen kesto on 60–75 min hammasytimen puudutuksessa ja 180–360 min pehmytkudoksen puudutuksessa.

Artikaiini 40 mg/ml + adrenaliini 1:200 000 -valmisteen 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 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 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-isoentsyymin 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 limakalvonalaisen 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 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 tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa. Adrenaliinilla tehdyistä *in vivo*- ja *in vitro* -geenitoksisuustutkimuksista saadut löydökset olivat ristiriitaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriummetabisulfiitti (E223)

Natriumkloridi

Sitruunahappomonohydraatti

Suolahappo (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Vastaavuuskokeiden puuttuessa tätä lääketieteellistä tuotetta ei saa sekoittaa muiden lääketieteellisten tuotteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytys alle 30°C. Säilytä sylinteriampulli pahvipakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Sylinteriampulli on valmistettu värittömästä luokan I lasista.

Mäntä on valmistettu bromobutylikumista.

Alumiininen korkki, jossa bromobutylikiekko.

Pakkaus sisältää 50 kpl 1,8 ml:n litteällä männällä varustettua patruunaa automaattiseen imuun
Pakkaus sisältää 50 kpl 1,8 ml:n ontelomännällä varustettua patruunaa manuaaliseen imuun
Pakkaus sisältää 100 kpl 1,8 ml:n litteällä männällä varustettua patruunaa automaattiseen imuun
Pakkaus sisältää 100 kpl 1,8 ml:n ontelomännällä varustettua patruunaa manuaaliseen imuun

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myytävänä.

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.

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

Käytä välittömästi sylinteriampullin avaamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Inibsa Dental S.L.U
Ctra. Sabadell a Granollers, km 14,5
08185 Lliçà de Vall (Barcelona)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25200

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18/07/2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg artikainhydroklorid och 10 mikrogram adrenalin (som adrenalintartrat).

Varje ampull med 1,8 ml injektionslösning innehåller 72 mg artikainhydroklorid och 18 mikrogram adrenalin (som adrenalintartrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: natriummetabisulfit (E223), natriumklorid, citronsyramonohydrat.

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml innehåller 0,83 mg natrium per 1 ml lösning, dvs 1,5 mg/1,8 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är en klar, icke-opaliserande, färglös vätska med ett pH-värde från 3,0 till 5,0.

Lösningens osmolalitet är cirka 290 mOsm/kg.

Lösningen är fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal anestesi och lokal ledningsanestesi vid dentala ingrepp.

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml 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 bör användas. Nödvändig dos måste fastställas på individuell basis.

För en rutiningrepp är normaldosen för vuxna patienter 1 ampull men innehållet i mindre än en ampull kan vara tillräckligt för effektiv anestesi. Enligt tandläkarens bedömning kan flera ampuller krävas för mer omfattande åtgärder utan att överstiga den maximala rekommenderade dosen.

För de flesta tandingrepp är användning av DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml att föredra.

För mera komplexa ingrepp, t ex ingrepp som kräver kraftig hemostas är DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml att föredra.

Samtidig användning av lugnande medel för att minska patientens ångest:

Den maximala säkra dosen lokalanestesi 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 över 70 kg.

Tabellen nedan visar den maximala rekommenderade dosen:

| Patientens kroppsvikt (kg) | Maximal dos artikainhydroklorid (mg) | Dos adrenalin (mg) | Total volym (ml) och motsvarande antal ampuller (1,8 ml) |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------|--|
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (3,9 ampuller) |
| 50 | 350 | 0,088 | 8,8 (4,9 ampuller) |
| 60 | 420 | 0,105 | 10,5 (5,8 ampuller) |
| 70 eller mera | 490 | 0,123 | 12,3 (6,8 ampuller) |

• **Barn (4 till 11 år)**

Säkerhet för barn under 4 år har inte fastställts för DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml. Det finns inga tillgängliga uppgifter.

Mängden som ska injiceras ska bestämmas av barnets ålder och vikt och operationens omfattning. Den genomsnittliga effektiva dosen artikain är 2 mg/kg och 4 mg/kg för enkla respektive komplexa åtgärder. Den lägsta dosen som ger effektiv dental anestesi bör användas. För barn 4 år och äldre (eller från 20 kg kroppsvikt) är den maximala dosen artikain 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 ampuller (1,8 ml) |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------|--|
| 20 | 140 | 0,035 | 3,5 (1,9 ampuller) |
| 30 | 210 | 0,053 | 5,3 (2,9 ampuller) |
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (3,9 ampuller) |
| 55 | 385 | 0,096 | 9,6 (5,3 ampuller) |

• Särskilda populationer

Äldre och patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av brist på kliniska data bör särskilda försiktighetsåtgärder vidtas för att administrera den lägsta dos som leder till effektiv anestesi hos äldre patienter samt hos patienter med nedsatt njurfunktion (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 bör patienter övervakas noggrant för att upptäcka några tecken på relativ överdosering (se avsnitt 4.9).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Särskilda försiktighetsåtgärder bör 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 genom ospecificerade plasmaesteraser i vävnad och blod.

Patienter med plasmakolinesterasbrist

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

Administreringssätt

Infiltration och perineural användning i munhålan.

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel bör 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 bör säkerställas före induktion av regional anestesi med lokalt anestetikum för att möjliggöra omedelbar behandling av respiratoriska och kardiovaskulära nödsituationer. Patientens medvetandetilstånd bör övervakas efter varje injektion med lokalt bedövningsmedel.

Vid användning av DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml för infiltration eller anestesi med regional blockad bör injektionen alltid ske långsamt och med föregående aspiration.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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).

Varningar

Detta läkemedel måste användas med speciell försiktighet för patienter med följande sjukdomar och senareläggning av tandkirurgi bör beaktas om tillståndet är allvarligt och/eller ostabilt.

Patienter med kardiovaskulära sjukdomar:

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

- hjärtimpulsbildning och ledningsstörningar (t.ex. andra eller tredje gradens atrioventrikulärt block, betydande bradykardi)
- akut dekompenserad hjärtsvikt (akut hjärtsvikt)
- hypotoni
- patienter med paroxysmal takykardi eller absolut arytmi med snabb puls
- patienter med instabil angina eller historia med nylig hjärtinfarkt (mindre än 6 månader)
- patienter med nylig bypass-kirurgi (3 månader)
- patienter som tar icke-kardioselektiva betablockerare (t.ex. propranolol), (risk för hypertonisk kris eller svår bradykardi), (se avsnitt 4.5)
- Patienter med okontrollerad hypertoni
- Samtidig behandling med tricykliska antidepressiva medel, eftersom dessa aktiva ämnen kan intensifiera adrenalinet kardiovaskulära effekter. (se avsnitt 4.5)

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

Patienter med epilepsi:

På grund av dess konvulsiva verkan bör 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 bör användas.

Patienter med leversjukdom:

Detta läkemedel bör användas med försiktighet vid leversjukdom även om 90 % av artikainet 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 bör användas.

Patienter med porfyri

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml 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 detta läkemedel som ger effektiv anestesi bör användas (se avsnitt 4.5)

Patienter som behandlas med trombocythämmande medel/antikoagulantia:

DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml bör administreras med försiktighet till patienter som använder trombocythämmande medel/antikoagulantia eller som lider av koagulationsstörning på grund av högre risk för blödning. Den större risken för blödning är i högre grad associerad med åtgärden än med läkemedlet.

Äldre patienter:

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

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

Användning av DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionslösning i stället för DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml injektionslösning bör beaktas med tanke på dess lägre adrenalindos på 5 mikrogram/ml för:

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

Den lägsta effektiva dosen som leder till anestesi bör användas.

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

Adrenalin försämrar blodflödet i tandkötet, vilket potentiellt kan orsaka lokal vävnadsnekros. Långvarig eller irreversibel nervskada och smakförlust har i mycket sällsynta fall rapporterats efter anestesi med mandibularblockad.

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 bör informeras om att undvika att tugga tuggummi eller äta tills normal känsel återfåts.

Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfit, en sulfid som i sällsynta fall kan ge överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per cylinderampull, dvs. är nästan intill "natriumfritt".

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

Försiktighet

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 cirkulationsstillstånd.

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 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 nervblockader, 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 för användning:

Andra lokalanestetika

Toxiciteten hos lokalanestetika är additiv.

Den totala dosen av alla lokalanestetika som administreras ska 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 patienters ångest bör 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 för användning:

Halogenerade flyktiga anestetika (t.ex. halotan):

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

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

Postganglionära antiadrenerga preparat (t.ex. guanadrel, guanetidin och rauwolfiaalkaloider):

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

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

Dos och administreringshastighet av detta läkemedel bör 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 bör 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 bör dosen och administreringshastigheten för denna produkt reduceras och produkten användas under strikt medicinsk övervakning på grund av den möjliga potentieringen av effekterna av adrenalin vilket kan leda till risk för hypertonisk kris.”

Läkemedel som orsakar arytmier (t.ex. antiarytmika som digitalis, kinidin):

Vid samtidig administrering av adrenalin och digitalisglykosider till patienter bör 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 adrenalinetts effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Studier på djur med artikain 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml och med artikain ensamt har inte visat på skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, födelse 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 klinisk 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 lokala anestetika. 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 bör DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml endast användas efter att en noggrann analys av nytta-riskförhållandet har utförts.

På grund av dess lägre adrenalinhalt, bör användning av DENTOCAINE 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning över DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml, injektionsvätska, lösning föredras.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen artikainhydroklorid och adrenalintartrat i 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 DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml, (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Därför bör patienterna inte lämna tandläkarmottagningen innan de har återhämtat sig (vanligtvis inom 30 minuter) efter tandåtgärden.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar efter administrering av artikain/adrenalin är jämförbara med de som observerats med andra lokalanestetika av amidtyp/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, hjärtsjukdomar och vaskulära sjukdomar. Allvarliga biverkningar är i allmänhet systemiska.

b) Lista över biverkningar i tabellform

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| MedDRA:s klassificering av organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|---|---------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Gingivit |
| Immunsystemet | Sällsynta | Allergiska ¹ , anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner |
| Psykiska störningar | Sällsynta | Oro/ångest ⁴ |
| | Ingen känd frekvens | Eufori |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Neuropati: Neuralgi (nervsmärta) Hypestesi/domningar (oral och perioral) Hyperestesi Dysetesi (oral och perioral), <i>inklusive</i> Dysgeusi (t.ex. metallsmak, smakrubbningar) Ageusi Allodyni Hyperestesi, värme Huvudvärk |
| | Mindre vanliga | Sveda |
| | Sällsynta | Ansiktsnervsrubbning ² (pares, parals och förlamning) Horners syndrom (ögonlocksptos, enoftalmus, mios) Somnolens (sömnighet) Nystagmus |
| | Mycket sällsynta | Parestesi ³ (bestående hypestesi och smakförlust) efter mandibulär eller inferior, alveolär nervblockad |
| Ögon | Sällsynta | Diplopi (parals i ögonmuskler) ⁴ Synnedättning (tillfällig blindhet) ⁴ Ptos Mios Enoftalmus |
| Öron och balansorgan | Sällsynta | Hyperakusi Tinnitus ⁴ |
| Hjärtat | Vanliga | Bradykardi Takykardi |
| | Sällsynta | Hjärtklappning |
| | Ingen känd frekvens | Ledningsrubbningar (atrioventrikulärt block) |
| Blodkärl | Vanliga | Hypotoni (med risk för cirkulationskollaps) |
| | Mindre vanliga | Hypertoni |
| | Sällsynta | Värmevallningar |

| | | |
|--|---------------------|---|
| | Ingen känd frekvens | Lokal/regional hyperemi Vasodilatation Vasokonstriktion |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Sällsynta | Bronkospasm/astma Dyspné ² |
| | Ingen känd frekvens | Dysfoni (heshet) ¹ |

| | | |
|--|---------------------|---|
| Magtarmkanalen | Vanliga | Svullnad i tunga, läppar, tandkött |
| | Mindre vanliga | Stomatit, glossit Illamående, kräkningar, diarré |
| | Sällsynta | Exfoliation (flagning)/sår i tandkött/munslemhinnan |
| | Ingen känd frekvens | Dysfagi Svullna kinder Glossodyn |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Utslag (eruption) Klåda |
| | Sällsynta | Angioödem (ansikte/tunga/läpp/hals/larynx/peri orbitalt ödem) Urtikaria |
| | Ingen känd frekvens | Erytem Hyperhidros |
| 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 administrationsstället | Mindre vanliga | Smärta vid injektionsstället |
| | Sällsynta | Exfoliation/nekros vid injektionsstället Trötthet, asteni (svaghet)/frossa |
| | Ingen känd frekvens | Lokal svullnad Värmekänsla Köldkänsla |

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

¹ Allergiska reaktioner ska inte förväxlas med synkopeepisoder (hjärtklappning orsakad av adrenalin).

² En fördröjning på 2 veckor för debut av facialis pares 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 nervblockad i underkäken, karakteriseras av långsam, ofullständig eller bristande återhämtning.

⁴ Flera biverkningar såsom agitation, ångest/oro, tremor, talstörningar kan vara ett varnande tecken på CNS-depression. I närvaro av dessa tecken ombeds patienterna hyperventilera och övervakning bör införas (se avsnitt 4.9 i Produktresumén).

d) Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar från 4 till 18 års ålder 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

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:

- absolut 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 dåsig het 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, oro, förvirringstillstånd, desorientering, yrsel (svindel), tremor, stupor, djup CNS-depression, medvetandeförlust, koma, kramper (inklusive toniska-kloniska kramper), talrubbingar (t.ex. dysartri, logorré), vertigo, balansrubbingar (ojämnvikt), ögonsymtom (pupilldilatation, dimsyn, ackommodationsrubbingar) följt av vaskulär (blekhet (lokal, regional, generell)), respiratorisk (apné (andningsstillestånd), bradypné, takypné, gäspningar, andningsdepression) samt slutligen kardiell (hjärtstillestånd, myokarddepression) toxicitet.

Acidos förvärrar de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Orsakad av adrenalin:

Symtomen är dosberoende och har tilltagande svårighetsgrad i form av neurologiska symtom (rastlöshet, oro, presynkope, synkope) följt av vaskulär (blekhet (lokal, regional, generell)), respiratorisk (apné (andningsstillestånd), bradypné, takypné, andningsdepression) och slutligen kardiell (hjärtstillestånd, myokarddepression) toxicitet.

Behandling av överdosering

Tillgänglighet till återupplivningsutrustning och läkemedel bör säkerställas före administrering av regional anesthesi med lokalt anestetikum för att möjliggöra omedelbar behandling av respiratoriska och kardiovaskulära nödsituationer.

Överdoserings svårighetsgrad bör få läkare/tandläkare att implementera protokoll som förutser nödvändigheten i att i rätt tid säkra luftvägarna och säkerställa assisterad ventilation.

Patientens medvetandetilstånd bör övervakas efter varje injektion med lokalt bedövningsmedel. Vid tecken på akut, systemisk toxicitet bör injektionen 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: N01BB58

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 pKa-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 verkningsstid och minskar risken för onormalt stort upptag av artikain till den systemiska cirkulationen.

Klinisk effekt och säkerhet: DENTOCAINE 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml, verkar inom 1,5–1,8 min vid infiltration och 1,4–3,6 min vid nervblockad.

Artikain 40 mg/ml med adrenalin 1:1000 000 anestetiska varaktighet är från 60 till 75 minuter för anesthesi i pulpa och anesthesi i mjukvävnad 180 till 360 minuter.

Artikain 40 mg/ml med adrenalin 1:2000 000 anestetiska varaktighet är från 45 till 60 minuter för anesthesi i pulpa och anesthesi i mjukvävnad 120 till 300 minuter

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

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} -värderna mellan 10 och 12 minuter, med C_{max} -värderna mellan 400 till 2 100 ng/ml. I kliniska försök 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 liter/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 eliminationshalveringstid på cirka 20-40 min. I ett kliniskt försök 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 eliminerades via urinen, varav 95 % som artikainsyra, inom 8 timmar efter administrering. Inom 24 timmar eliminerades cirka 57 % (68 mg) respektive 53 % (204 mg) av dosen via urinen. Eliminering av oförändrat artikain via njurarna stod för endast 2 % av den totala elimineringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter baserade på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, reproduktiv toxicitet och gentoxicitet visar inga specifika 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 råttor 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 råttor 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

Natriummetabisulfit (E223)
Natriumklorid
Citronsyramonohydrat (E330)
Saltsyra (för justering av pH)
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av kompatibilitetsstudier får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särs kilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara cylinderampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampull för engångsbruk av glas klass I förseglad i botten med en rörlig gummikolv och upptill med en gummiförsegling som hålls på plats med ett aluminiumlock.

Förpackningar med 50 x 1,8 ml ampuller med plan kolv för självaspiration
Förpackningar med 50 x 1,8 ml ampuller med ihålig kolv för manuell aspiration
Förpackningar med 100 x 1,8 ml ampuller med plan kolv för självaspiration
Förpackningar med 100 x 1,8 ml ampuller med ihålig kolv för manuell aspiration

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särs kilda 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 oanvända och sterila.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller missfärgad.

Cylinderampullerna är ämnade för engångsbruk. Om endast en del av en cylinderampull används måste överblivet läkemedel kasseras.

Använd omedelbart efter öppnandet av cylinderampullen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Inibsa Dental S.L.U
Ctra. Sabadell a Granollers, km 14,5
08185 Lliçà de Vall (Barcelona)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25200

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18/07/2023