

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ubistesin  
40 mg/ml + 5 mikrogrammaa/ml  
injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

	1 ml injektionesteliuosta sisältää:	Yksi 1,7 ml:n sylinteriampulli injektionesteliuosta sisältää:
Artikaiinihydrokloridi	40 mg	68 mg
Adrenaliinia adrenaliinihydrokloridina	5 mikrog	8,5 mikrog
Apuaineet:		
Natriumsulfiitti (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, väritön neste, jonka pH on 3,6–4,4.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Paikallispuudutus (infiltraatio- ja johtopuudutus) hammaslääketieteessä pienemmissä toimenpiteissä.

Ubistesin on tarkoitettu aikuisille ja yli 4-vuotiaille lapsille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ubistesinia suositellaan käyttämään vain hammashoidossa. Ubistesin-liuosta ei saa antaa alle 4-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

#### Annostus:

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

#### Aikuiset:

Poistettaessa yläleuan hammasta riittää tavallisesti 1,7 ml Ubistesin-liuosta hammasta kohti (68 mg artikaiinihydrokloridia, 8,5 mikrog adrenaliinia hydrokloridina). Kivuliaat palataaliset injektiot

voidaan näin välttää. 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-liuosta infiltraatiopuudutuksena hammasta kohden. Yksittäisissä tapauksissa tarvitaan bukkaalinen 1–1,7 ml:n lisäinjektio. Harvoissa tapauksissa voidaan tarvita injektio mandibulaariseen aukkoon.

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

Hermojen johtopuudutuksia voidaan käyttää alaleuan poskihampaiden hoidossa.

#### Erityispotilasryhmät:

*Iäkkäät potilaat:* Iäkkäillä potilailla voi ilmetä Ubistesinin pitoisuuksien suurenemista plasmassa, mikä johtuu heikentyneestä metaboliasta ja pienemmästä jakaantumistilavuudesta. Vaara Ubistesin-valmisteen kumuloitumisesta lisääntyy erityisesti toistuvien antokertojen (esim. lisäinjektio) 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. Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat tarvita pienempiä artikaiiniannoksia, koska vaikutus on heillä pidentynyt ja lääkeaine kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Artikaiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä sairastavat potilaat saattavat tarvita pienempiä artikaiiniannoksia, koska vaikutukset kestävät heillä pidempään ja lääke kertyy elimistöön (ks. kohta 4.4).

*Potilaan tietty genotyyppi:* Jos potilaalla tiedetään olevan perinnöllinen tai hankinnainen plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden puutos, Ubistesin-liuoksen 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 artikaiinin ja/tai adrenaliinin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

#### Pediatriset potilaat:

Injisoitava määrä määritellään lapsen iän ja painon perusteella sekä toimenpiteen suuruuden mukaan.

*Vähintään 4-vuotiaat lapset ja 13–18-vuotiaat nuoret:*

Ubistesin-liuoksen suositusannostus lapsille:

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

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

*Alle 4-vuotiaat lapset:* Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu. Ubistesin on vasta-aiheista alle 4-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

#### Suosittelut enimmäisannokset:

##### *Aikuiset:*

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

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

##### *Lapset:*

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

#### Lapsille suositellut Ubistesin-enimmäisannokset:

<b>Paino</b> (kg) (vastaa pediatria ikäryhmää kasvutaulukkojen ±-rajojen mukaan)	<b>Suurin</b>	
	sallittu annos painoon perustuvan annoksen 7 mg/kg perusteella	
	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 forte 40 mg/ml + 10 mikrog/ml -valmiste, joka voi sopia paremmin pitkäkestoiisiin toimenpiteisiin ja/tai toimenpiteisiin, joissa leikkausalueen verenvuodon riski on merkittävä (ks. myös kohta 5.1, jossa kerrotaan lisää puudutuksen kestosta).

#### **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. Ylijäänyt lääke tulee hävittää.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää:

- alle 4-vuotiaille lapsille
- jos potilas on (tai on aiemmin ollut) yliherkkä vaikuttaville aineille, natriumsulfiitille (E 221) tai muille apuaineille
- jos potilaalla verenvuototaipumusta, verenvuodon vaara on suurentunut etenkin johtopuudutuksen yhteydessä.

Paikallispuudutusaine artikaiinista johtuen Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- tiedossa oleva allergia tai yliherkkyys amidityyppisille paikallispuudutusaineille
- potilaalla on plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden puutos, myös lääkkeestä aiheutuva muoto
- vaikea-asteinen, huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton heikentynyt sydämen impulssi- ja johtumisjärjestelmä (esim. II ja III asteen AV-katkos, havaittava bradykardia)
- akuutti sydämen vajaatoiminta
- vaikea hypotensio
- injektio tulehtuneelle alueelle, sillä hoito epäonnistuu, koska artikaiinin penetraatio tulehtuneelle alueelle on heikompaa.

Vasokonstriktoriksi lisätystä adrenaliinista johtuen Ubistesin-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 hypertensio
  - hoitamaton tai huonossa hoitotasapainossa oleva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä tai trisyklisillä masennuslääkkeillä (ks. kohta 4.5).

Apuaineena olevasta sulfiitista johtuen Ubistesin-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- allergia tai yliherkkyys sulfiiteille
- vaikea keuhkoastma.

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ubistesin-valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- angina pectoris (ks. kohdat 4.2 ja 4.3)
- arterioskleroosi
- veren hyytymisen merkittävä heikentyminen tai veren hyytymistä estävä hoito (ks. kohta 4.5)
- huonossa hoitotasapainossa oleva tai hoitamaton kilpirauhasen liikatoiminta
- ahdaskulmaglaukooma
- diabetes
- keuhkosairaudet, erityisesti allerginen keuhkoastma
- 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). Elvytyslaitteet, happi ja muut

elvytyslääkkeet on oltava tarvittaessa heti saatavilla.

Koska amidityyppiset paikallispuudutusaineet metaboloituvat myös maksan kautta, Ubistesin-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksasairauksia. Pitoisuudet plasmassa suurenevat helpommin toksiselle tasolle, jos potilaalla on vaikea maksasairaus.

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

Valmisteen antamisessa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on epilepsia, 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 (esim. hepariini tai asetyylisalisyylihappo) lääkkeiden 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 pulpassa ja siten vaara siitä, että syntynyt aukko hammasytimen onteloon jää huomaamatta, on otettava huomioon hampaan reikää tai kruunua preparaioitaessa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (0,033 mikromoolia vastaa 0,76 mikrog natriumia) per 1,7 ml eli se on olennaisesti natriumiton.  
Natriumsulfiitti (E 221): Voi aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmia.

Valmistetta on käytettävä erityisen varoen, jos potilas käyttää fentiatsiineja tai epäselektiivisiä beetasalpaajia (ks. kohta 4.5).

#### Käyttöä koskevat varoitukset:

Aina kun käytetään paikallispuudutusta, tulee saatavilla olla seuraavat lääkkeet / hoitotoimenpiteet:

- Kouristuksia estäviä lääkkeitä (bentsodiatsepiinejä tai barbituraatteja), lihasrelaksantteja, glukokortikoideja, atropiinia ja vasopressoreita tai adrenaliinia sekä elektrolyyttiliuosta vaikeiden allergisten tai anafylaktisten reaktioiden varalta.
- Elvytysvälineet (erityisesti happi), joilla ventilaatiota voidaan tarvittaessa avustaa.
- Potilaan kardiovaskulaarista tilaa, hengityksen (riittävä ventilaatio) vitaalitoimintoja sekä tajunnantaso on seurattava koko ajan huolellisesti jokaisen paikallispuuduteinjektion jälkeen. Levottomuus, tuskaisuus, 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**

##### MAO-estäjiä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävät potilaat

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

##### Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käyttävät potilaat

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

#### Epäselektiivisiä beetasalpaajia käyttävät potilaat

Epäselektiivisten beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa Ubistesin-valmisteen sisältämästä adrenaliinista johtuvan verenpaineen kohoamisen.

#### Fentiatsiineja käyttävät potilaat

Fentiatsiinit voivat heikentää adrenaliinin pressorivaikutusta tai kumota tämän vaikutuksen. Näiden aineiden yhteiskäyttöä tulee 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-valmisteen antaminen voi siksi aiheuttaa rytmihäiriöitä.

#### Pediatriiset potilaat

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### ***Raskaus***

Ubistesin-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa artikaiinin suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa adrenaliinilla on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Ubistesin-liuosta tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle aiheutuva riski.

### ***Imetys***

Artikaiinin ja adrenaliinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Artikaiinin ja adrenaliinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ubistesin-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Ubistesin-hoidosta koituvat hyödyt äidille. Tämän vuoksi imettävien äitien pitäisi lypsää ensimmäinen artikaiinipuudutuksen jälkeinen maito ja heittää se pois.

### ***Hedelmällisyys***

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Ubistesinin terapeuttista käyttöä voidaan yleisesti pitää hyvin turvallisena. Syy-yhteyden arviointi on vaikeaa, koska haittavaikutuksen syy voi olla perushammassairaus, hammastoitimenpide tai puudutusaine eikä näitä välttämättä voida selkeästi erottaa toisistaan. Ubistesinin turvallisuusprofiiliin

kuvaus perustuu julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa todettuihin tietoihin sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa 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 haittavaikutusseurantatiedot 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, makuaistin häiriöt) kokonaisriski on valmisteen markkinoilletulon jälkeen saadun kokemuksen perusteella vähäinen. Allergistestausta suositellaan, jos potilaalla epäillään yliherkkyysoireita.

**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 vakavista haittatapahtumista).

<i>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</i>
<i>Yleinen (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</i>
<i>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000, &lt; 1/100</math>)</i>
<i>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000, &lt; 1/1\ 000</math>)</i>
<i>Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</i>
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riittä arviointiin)</i>

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<i>Tuntematon*</i> anafylaktinen sokki
<b>Psykkiset häiriöt</b>	<i>Melko harvinainen</i> levottomuus
	<i>Tuntematon*</i> tuskaisuus
<b>Hermosto</b>	<i>Yleinen</i> päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i> parestesiat, heitehuimaus, hypestesia
	<i>Harvinainen</i> makuhäiriö, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus, pyörtyminen
	<i>Tuntematon*</i> kouristukset, tajunnan tason aleneminen, tajuttomuus, pyörtyminen, makuaistin puutos, suuri kouristuksellinen epilepsia-kohtaus, makuaistin herkistyminen, heikentynyt tunto kasvojen alueella, alhainen verenpaine, VI aivohermon pareesi
<b>Silmät</b>	<i>Harvinainen</i> blefarospasmi
	<i>Tuntematon*</i> kaksoiskuvien näkeminen, heikentynyt näöntarkkuus

<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<i>Melko harvinainen</i> kiertohuimaus (vertigo), korvakipu
	<i>Tuntematon*</i> tinnitus
<b>Sydän</b>	<i>Harvinainen</i> sydämentykytys, takykardia
	<i>Tuntematon*</i> rytmihäiriöt, sydämen harvalyöntisyys, sydänpysähdys
<b>Verisuonisto</b>	<i>Harvinainen</i> verenvuoto, kalpeus
	<i>Tuntematon*</i> matala verenpaine, kalpeus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<i>Harvinainen</i> nenän sivuonteloiden tukkoisuus
	<i>Tuntematon*</i> hengityskatkos, ääntöhäiriö, hengenahdistus, kurkunpään turvotus, nieluturvotus, keuhkoedeema
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<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 herkkyys, suutulehdus
	<i>Tuntematon*</i> suun heikentynyt tunto, suun turvotus, suun alueen parestesia
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<i>Melko harvinainen</i> liikahikoilu, kutina, ihottuma
	<i>Tuntematon*</i> angioedema, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Harvinainen</i> selkäkipu, lihasten kireys
	<i>Tuntematon*</i> osteonekroosi
<b>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<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
<b>Tutkimukset</b>	<i>Melko harvinainen</i> alentunut verenpaine, tihentynyt sydämen syketaajuus, kohonnut verenpaine
	<i>Harvinainen</i> EKG:ssä viitteet sydänlihaksen hapenpuutteesta, vitaalisten elintoimintojen poikkeavuudet, positiivinen allergeitesti
	<i>Tuntematon*</i> verenpaine ei mitattavissa, hidas sydämen syke

<b>Vammat ja myrkytykset</b>	<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-liuoksella 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 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 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) Pediatriiset potilaat

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

### **4.9 Yliannostus**

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

#### Artikainin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Kardiovaskulaariset oireet (elinjärjestelmät: Sydän, Verisuonisto, Tutkimukset): alentunut verenpaine, bradykardia, sydänpysähdys, johtumishäiriö.

Keskushermosto-oireet (elinjärjestelmät: Psykkiset häiriöt, Hermosto, Kuulo ja tasapainoelin, Ruoansulatuselimistö, Luusto, lihakset ja sidekudos, Tutkimukset): ahdistuneisuus, kooma,

sekavuustila, heitehuimaus, makuaistin häiriöt, grand mal -kouristukset, lihasnykäykset, pahoinvointi, hengityshalvaus, lisääntynyt hengitystiheys, levottomuus, uneliaisuus, tinnitus, vapina, oksentelu.

Vaarallisimpia oireita hoitotuloksen suhteen ovat alentunut verenpaine, sydänpysähdys, johtumishäiriöt, grand mal -kouristukset, hengityshalvaus ja uneliaisuus/kooma.

Adrenaliinin mahdollisesti aiheuttamat oireet:

Verenpaineoireet (elinjärjestelmät Verisuonisto, Tutkimukset): kohonnut systolinen verenpaine, kohonnut diastolinen verenpaine, kohonnut laskimopaine, kohonnut keuhkovaltimopaine, hypotensio.

Sydänoireet (elinjärjestelmä Sydän): bradykardia, takykardia, sydämen rytmihäiriöt (esim. eteistakykardia, eteis-kammiokatkos, kammiotakykardia, kammiolisälyönnit).

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 ilmaantuu, paikallispuudutusaineen antaminen pitää lopettaa.

Yleiset perustoimenpiteet:

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

Eriyiset toimenpiteet:

Hypertensio:	Yläruumis koholle, tarvittaessa sublinguaalisesti nifedipiiniä.
Kouristukset:	Suojaa potilas vammoilta, tarvittaessa bentsodiatsepiinejä (esim. diatsepaamia laskimoon).
Hypotensio:	Vaakataso, tarvittaessa laskimoinfuusiona elektrolyyttiliuosta, verenpainetta nostavaa lääkettä (esim. etilefriiniä laskimoon.).
Bradykardia:	Atropiinia laskimoon.
Anafylaktinen sokki:	Ota välittömästi yhteyttä ensiapuun, aseta sillä aikaa potilas sokkiasentoon, runsaasti elektrolyyttiliuosta infuusiona, tarvittaessa adrenaliinia laskimoon, kortisonia laskimoon.
Sydänpysähdys:	Välitön sydän-keuhkoelvytys, ota yhteyttä ensihoitolääkäriin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteen, ATC-koodi: N01B B58

Vaikutusmekanismi:

Ubistesin sisältää artikaiinia, joka on hammaslääketieteessä käytettävä amidityyppinen paikallispuudutusaine. Artikaiini estää palautuvasti vegetatiivisten hermosäikeiden, tuntohermosäikeiden ja motoristen hermosäikeiden ärtyvyyttä. Artikaiinin vaikutusmekanismina pidetään hermosäikeiden membraaneissa sijaitsevien jänniterippuvaisten Na<sup>+</sup>-kanavien salpausta. Adrenaliini aiheuttaa paikallisen vasokonstriktion ja verenkierron vähenemisen, jolloin artikaiinin imeytyminen hidastuu. Tuloksena on suurempi paikallispuudutteen pitoisuus vaikutuskohdassa ja pitempi vaikutus, myös systeemisten haittavaikutusten esiintyminen vähenee. Verenvuototaipumus vähenee kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Nopea puudutuksen alkaminen – puutuminen tapahtuu noin 1–3 minuutissa infiltraatiopuudutuksen yhteydessä ja hieman hitaammin johtopuudutuksen yhteydessä (enintään 9 minuutin kuluttua injektioista). Pulpaalipuudutuksessa Ubistesinin vaikutus kestää vähintään 45 minuuttia ja pehmytkudospuudutuksessa 120–240 minuuttia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

Ubistesin-puudutuksen onnistumisprosentti vaihtelee, mihin käytetty puudutusmenetelmä ja edellä mainitut tekijät vaikuttavat. 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 hammastoiimenpide ja leikkaus kestävät pitkään, toistuvien tai lisäännosten antaminen voi olla tarpeen. Erityistilanteissa, kuten alaposkihampaiden akuutin korjautumattoman pulpiitin yhteydessä, voidaan tarvita erityisiä tai vaihtoehtoisia puudutusmenetelmiä.

Ubistesin 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 fortin käyttöä vähintään 4-vuotiaille pediatrisille potilaille voidaan harkita, jos tarvitaan pitkäkestoista puudutusta, jossa verenkiertoa on tarpeen vähentää, esim. kirurgisten hammastoiimenpiteiden aikana. Saatavana on myös vähemmän adrenaliinia sisältävää Ubistesin-valmistetta, joten tämän paikallispuudutteen käyttöä pediatrisille potilaille suositellaan, samoin kuin muiden kivun tunnetta ja jännitystä vähentäviä toimenpiteitä, myös sedaatiota.

Pediatrisille potilaille aiheutuu suhteellisen usein (raporttien mukaan 13 %:lla) vamma hammaslääkärin vastaanotolla vielä puudutuksen jäljiltä puudutettuna olevaan pehmytkudokseen, joten on käytettävä paikallispuudutetta, jonka vaikutusaika on sopiva.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ubistesin-liuoksen käytöstä saattaa aiheutua injektiokohdan vieruskudoksesta imeytyneestä tai laskimoon vahingossa annetusta injektioista aiheutuvia systeemisiä haittavaikutuksia. Adrenaliini heikentää paikallista verenkiertoa ja hidastaa lääkkeen imeytymistä.

#### Imeytyminen:

Ubistesin imeytyy nopeasti ja lähes täysin. Intraoraalisen injektion jälkeen artikaiinin huippupitoisuus  $T_{max}$  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 koliiniesteraasien 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 eliminoituvat pääasiassa virtsaan.

Adrenaliini hajoaa nopeasti maksassa ja muissa kudoksissa. Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta.

#### Erityispotilasryhmät:

*Iän vaikutus:* Ubistesin fortin farmakokinetiikkaa pediatrisilla tutkimuspotilailla selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuudesta saadut tiedot 3–12-vuotiaille lapsille ylä- tai alaleuan huulipoimuun annetusta infiltraatiopuudutuksesta (artikaiinia 40 mg/ml + adrenaliinia 5 mikrogrammaa/ml) hammastoiimenpiteen yhteydessä osoittivat, että pitoisuudet seerumissa olivat samankaltaiset kuin aikuisilla. Huippupitoisuus 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-liuosta 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 (E 221)

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo 14 % (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidiliuos 9 % (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Sylinteriampulli on valmistettu värittömästä luokan I lasista.

Tulppa ja kuminen kiekko on valmistettu butyylikumista.

Kullanvärinen alumiinikorkki on valmistettu alumiini-rauta-silikoni-seoksesta.

Metallikotelossa 50 kappaletta 1,7 ml:n sylinteriampulleja.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia, ettei se ole värjäytynyt eikä pakkaus ole vahingoittunut. Valmistetta ei saa käyttää, jos tällaisia virheitä havaitaan. Valmiste on tarkoitettu ainoastaan kerta-antoon. Käyttämätön valmiste on hävitettävä välittömästi ensimmäisen käyttökerran jälkeen paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

3M ESPE AG  
ESPE Platz  
D-82229 Seefeld  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

17295

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.12.2002 / 16.1.2006 / 16.01.2011

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.02.2011