

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ubistesin forte
40 mg/ml + 10 mikrogrammaa/ml
injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

	1 ml injektionesteliuosta sisältää:	Yksi 1,7 ml:n sylinteriampulli injektionesteliuosta sisältää:
Artikainiinihydrokloridi	40 mg	68 mg
Adrenaliinia adrenaliinihydrokloridina	10 mikrog	17 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.

Ubistesin forte soveltuu erityisesti vaativiin toimenpiteisiin, joissa tarvitaan pitkäkestoista puudutusta.

Ubistesin forte on tarkoitettu aikuisille ja yli 4-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ubistesin fortea suositellaan käyttämään vain hammashoidossa. Ubistesin forte -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 forte -liuosta hammasta kohti

(68 mg artikaiinihydrokloridia, 17 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 forte -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 forte -injektiota infiltraatiopuudutuksena suositellaan alaleuan välihampaiden pulpaan ja kruunuun kohdistuvissa komplisoitumattomissa toimenpiteissä.

Hermojen johtopuudutuksia voidaan käyttää alaleuan poskihampaiden hoidossa.

Kirurgisissa toimenpiteissä Ubistesin forte on annosteltava yksilöllisesti ottaen huomioon toimenpiteen laajuus ja kesto sekä potilaaseen liittyvät tekijät.

Erityispotilasryhmät:

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla voi ilmetä Ubistesin fortin pitoisuuksien suurenemista plasmassa, mikä johtuu heikentyneestä metaboliasta ja pienemmästä jakaantumistilavuudesta. Vaara Ubistesin forte -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 forte -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 forte -tilavuutta, jolla saadaan riittävä puudutus).

Pediatriiset potilaat:

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

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

Ubistesin forte -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, pediatrialle potilaille suositellaan infiltraatiopuudutusta johtopuudutuksen sijasta.

Alle 4-vuotiaat lapset: Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu. Ubistesin forte 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 forte -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 forte: 0,175 ml/kg).

Lapsille suositellut Ubistesin forte -enimmäisannokset:

Paino (kg) (vastaa pediatria ikäryhmää kasvutaulukkojen ±-rajojen mukaan)	Suurin 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 40 mg/ml + 5 mikrog/ml -valmiste, joka voi sopia paremmin lyhytkestisiin toimenpiteisiin ja/tai toimenpiteisiin, joissa leikkausalueen verenvuodon kontrolloimisella ei ole merkitystä (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 loppuliuosken hidas anto – aikaisintaan 20–30 sekunnin kuluttua.

Avattua sylinteriampullia ei saa käyttää toiselle potilaalle. Ylijäänyt lääke tulee hävittää.

4.3 Vasta-aiheet

Ubistesin forte -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.

Paikallisuudutusaine artikaiinista johtuen Ubistesin forte -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- tiedossa oleva allergia tai yliherkkyys amidityyppisille paikallisuudutusaineille
- 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 forte -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 forte -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- allergia tai yliherkkyys sulfiiteille
- vaikea keuhkoastma.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ubistesin forte -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 forte -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), lihasrelaksanteja, 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 fortin 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 forte -valmisteen antaminen voi siksi aiheuttaa rytmihäiriöitä.

Pediatriset potilaat

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ubistesin fortin 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 forte -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 normaalien reaktioiden heikentymistä, kun he kuljettivat

ajoneuvoa, hammaslääkärin pitää arvioida jokaisessa tapauksessa erikseen, onko turvallisuuden heikkeneminen mahdollista autoa ajettaessa tai käytettäessä koneita. Potilas saa lähtee vastaanotolta aikaisintaan 30 minuutin kuluttua injektioista.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Ubistesin fortin terapeuttista käyttöä voidaan yleisesti pitää hyvin turallisena. Syy-yhteyden arviointi on vaikeaa, koska haittavaikutuksen syy voi olla perushammassairaus, hammastoimenpide tai puudutusaine eikä näitä välttämättä voida selkeästi erottaa toisistaan. Ubistesin fortin turvallisuusprofiilin 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.

Hermoston häiriöiden (esim. hypestesia, parestesiat, makuaiistin 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 (≥ 1/10)</i>
<i>Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)</i>
<i>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)</i>
<i>Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)</i>
<i>Hyvin harvinainen (< 1/10 000)</i>
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</i>

Elinjärjestelmä	
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon*</i> anafylaktinen sokki
Psykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen</i> levottomuus
	<i>Tuntematon*</i> tuskaisuus
Hermosto	<i>Yleinen</i> päänsärky
	<i>Melko harvinainen</i> parestesiat, heitehuimaus, hypestesia
	<i>Harvinainen</i> makuhäiriö, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus, pyörtyminen

Elinjärjestelmä	
	<i>Tuntematon*</i> kouristukset, tajunnan tason aleneminen, tajuttomuus, makuaistin puutos, suuri kouristuksellinen epilepsia-kohtaus, makuaistin herkistyminen, heikentynyt tunto kasvojen alueella, alhainen verenpaine, VI aivohermon pareesi
Silmät	<i>Harvinainen</i> blefarospasmi
	<i>Tuntematon*</i> kaksoiskuvien näkeminen, heikentynyt näöntarkkuus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinainen</i> kiertohuimaus (vertigo), korvakipu
	<i>Tuntematon*</i> tinnitus
Sydän	<i>Harvinainen</i> sydämentykytys, takykardia
	<i>Hyvin harvinainen*</i> rytmihäiriöt, sydämen harvalyöntisyys, sydänpysähdys
Verisuonisto	<i>Harvinainen</i> verenvuoto, kalpeus
	<i>Tuntematon*</i> matala verenpaine, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Harvinainen</i> nenän sivuonteloiden tukkoisuus
	<i>Tuntematon*</i> hengityskatkos, ääntöhäiriö, hengenahdistus, kurkunpään turvotus, nieluturvotus, keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen</i> ientulehdus, pahoinvointi, oksentelu
	<i>Harvinainen</i> ripuli, hampaan irtoaminen, vatsakipu, huulitulehdus, ummetus, suun kuivuminen, ruoansulatusvaivat, suun haavauma, pahoinvointi/oksentelu, syljen liikaeritys, hampaiden herkkyyys, suutulehdus
	<i>Tuntematon*</i> suun heikentynyt tunto, suun turvotus, suun alueen parestesia
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinainen</i> liikahikoilu, kutina, ihottuma
	<i>Tuntematon*</i> angioedeema, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Harvinainen</i> selkäkipu, lihasten kireys
	<i>Tuntematon*</i> osteonekroosi

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i> kipu, kosketusarkuus, turvotus
	<i>Melko harvinainen</i> kasvojen turvotus, pistoskohdan turpoaminen, pistoskohdan kipu, pistoskohdan hematooma
	<i>Harvinainen</i> voimattomuus, vilunväreet, väsymys, huonovointisuus, jano
	<i>Tuntematon*</i> injektiokohdan nekroosi, limakalvotulehdus, limakalvoturvotus
Tutkimukset	<i>Melko harvinainen</i> alentunut verenpaine, tihentynyt sydämen 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
Vammat ja myrkytykset	<i>Yleinen</i> toimenpidekipu
	<i>Harvinainen</i> suun vamma, väärä lääkkeen antoreitti, hermovamma
	<i>Tuntematon*</i> ienvaurio, haavan komplisoituminen

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

Havainnot viittaavat siihen, että hampaiden paikallispuudutuksesta Ubistesin forte -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 haittavaikutus seurannan tietoihin.

Hermojen häiriöt

Hermojen häiriöt saattavat hammaslääketieteessä johtua eri syistä, perushammas sairaudesta, hammastoimenpiteestä, mutta myös paikallispuudutteen 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

Yliherkkyysoireitä todettiin harvoin valmisteen markkinoilletulon jälkeisen haittavaikutus seurannan 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 yliherkkyysoireitä epäillään.

d) Pediatriiset potilaat

Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutus seurannassa 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 paikallispuudutusaineen pitoisuudesta veressä) voi esiintyä joko välittömästi tai viiveellä. Välittömät haittavaikutukset johtuvat vahingossa annetusta intravaskulaarisesta injektioista tai poikkeuksellisista imeytymisolosuhteista, esim. kudosis tulehtunut tai runsasverisuoninen. Myöhemmin esille tulevat haittavaikutukset johtuvat paikallispuudutusliuoksen 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, makuuain 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 keuhkoaltimopaine, 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 metaboliiseen 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: Paikallisuudutteet, ATC-koodi: N01B B58

Vaikutusmekanismi:

Ubistesin forte sisältää artikaiinia, joka on hammaslääketieteessä käytettävä amidityyppinen paikallisuudutusaine. Artikaiini estää palautuvasti vegetatiivisten hermosäikeiden, tuntohermosäikeiden ja motoristen hermosäikeiden ärtyvyyttä. Artikaiinin vaikutusmekanismina pidetään hermosäikeiden membraaneissa sijaitsevien jänniteriippuvaisten Na⁺-kanavien salpausta. Adrenaliini aiheuttaa paikallisen vasokonstriktion ja verenkierron vähenemisen, jolloin artikaiinin imeytyminen hidastuu. Tuloksena on suurempi paikallisuudutteen 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 Ubistesin fortin vaikutus kestää vähintään 75 minuuttia ja pehmytkudospuudutuksessa 120–240 minuuttia.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Ubistesin forte -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 hammastoinenpide ja leikkaus kestävät pitkään, toistuvien tai lisäannosten antaminen voi olla tarpeen. Erityistilanteissa, kuten alaposkihampaiden akuutin korjautumattoman pulpiitin yhteydessä, voidaan tarvita erityisiä tai vaihtoehtoisia puudutusmenetelmiä.

Ubistesin forte 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 hammastoinenpiteiden aikana. Saatavana on myös vähemmän adrenaliinia sisältävää Ubistesin-valmistetta, joten tämän paikallisuudutteen 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 paikallisuudutetta, jonka vaikutusaika on sopiva.

5.2 Farmakokinetiikka

Ubistesin forte -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 forte 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 anoin 5–10 % saatavissa olevasta artikaiinista artikaiinihapoksi. Artikaiini ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa virtsaan. Adrenaliini hajoaa nopeasti maksassa ja muissa kudoksissa. Metaboliitit erittyvät munuaisten kautta.

Erytispotilasryhmät:

Iän vaikutus: Ubistesin fortin farmakokinetiikkaa pediatriisilla 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 forte -liuosta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Artikaiinin toksiset vaikutukset, joita olivat vapina, kiertohuimaus 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 Kestoaika

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)

17296

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2002 / 16.1.2006 / 16.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.02.2011