

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ubistesin forte, (40 mg + 0,012 mg)/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg artykainy chlorowodorku i 0,012 mg epinefryny chlorowodorku (co odpowiada 0,01 mg epinefryny).

Każdy wkład zawierający 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 68 mg artykainy chlorowodorku i 0,0204 mg epinefryny chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: siarczyn sodu (E 221)

Ubistesin forte zawiera 0,6 mg siarczynu sodu na 1 ml roztworu, tzn. 1,02 mg/ 1,7 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór o wartości pH 3,6-4,4.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Znieczulenie nasiękowe i przewodowe w zabiegach stomatologicznych.

Ubistesin forte jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 4 lat (lub o masie ciała powyżej 20 kg).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do stosowania przez wykwalifikowany personel, przez lekarzy lub lekarzy stomatologów.

#### Dawkowanie

W przypadku wszystkich populacji należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie. Potrzebną dawkę należy ustalać indywidualnie.

W przypadku rutynowego zabiegu u dorosłych stosuje się zazwyczaj 1 wkład, ale do uzyskania skutecznego znieczulenia może wystarczyć mniej niż zawartość jednego wkładu. Podczas rozleglejszych zabiegów konieczne może być podanie większej liczby wkładów, bez przekraczania maksymalnej zalecanej dawki; decyzję podejmuje stomatolog.

W przypadku większości rutynowych zabiegów stomatologicznych preferuje się stosowanie produktu leczniczego Ubistesin.

W bardziej złożonych zabiegach stomatologicznych, takich jak zabiegi wymagające intensywnej hemostazy, preferuje się stosowanie produktu leczniczego Ubistesin forte.

#### Jednoczesne stosowanie leków uspokajających w celu zmniejszenia lęku pacjenta

U pacjentów, którym podano lek uspokajający, maksymalna bezpieczna dawka miejscowego leku

znieczulającego może być zmniejszona ze względu na addycyjne działanie tych leków powodujące depresję ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5).

- **Dzieci i młodzież (w wieku od 12 do 18 lat)**

U dorosłych i młodzieży maksymalna dawka artykainy wynosi 7 mg/kg mc., przy czym bezwzględnie nie należy przekraczać dawki artykainy 500 mg. Maksymalna dawka artykainy 500 mg odpowiada dawce dla zdrowej osoby dorosłej o masie ciała wynoszącej ponad 70 kg.

W poniższej tabeli przedstawiono maksymalne zalecane dawki produktu leczniczego Ubistesin forte:

Masa ciała pacjenta (kg)	Maksymalna dawka artykainy chlorowodorku (mg)	Dawka epinefryny (mg)	Całkowita objętość (ml) i odpowiadająca jej liczba wkładów (1,7 ml)
40	280	0,070	7,0 (4,1 wkładu)
50	350	0,088	8,8 (5,2 wkładu)
60	420	0,105	10,5 (6,2 wkładu)
70 lub więcej	490	0,123	12,3 (7,0 wkładów)

- **Dzieci (w wieku od 4 do 11 lat)**

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ubistesin forte u dzieci w wieku 4 lat i poniżej. Nie ma dostępnych danych.

Ilość leku do wstrzyknięcia należy określić na podstawie wieku i masy ciała dziecka oraz zakresu zabiegu. Przeciętna skuteczna dawka artykainy wynosi 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. w przypadku odpowiednio zabiegów prostych i złożonych. Należy zastosować najmniejszą dawkę, która zapewni skuteczne znieczulenie stomatologiczne. U dzieci w wieku 4 lat i powyżej (lub od 20 kg masy ciała) maksymalna dawka artykainy wynosi 7 mg/kg mc., przy czym bezwzględnie nie należy przekraczać dawki 385 mg artykainy w przypadku zdrowego dziecka o masie ciała 55 kg.

W poniższej tabeli przedstawiono maksymalne zalecane dawki produktu leczniczego Ubistesin forte:

Masa ciała pacjenta (kg)	Maksymalna dawka artykainy chlorowodorku (mg)	Dawka epinefryny (mg)	Całkowita objętość (ml) i odpowiadająca jej liczba wkładów (1,7 ml)
20	140	0,035	3,5 (2,1 wkładu)
30	210	0,053	5,3 (3,1 wkładu)
40	280	0,070	7,0 (4,1 wkładu)
55	385	0,096	9,6 (5,6 wkładu)

- **Specjalne grupy pacjentów**

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami nerek

Ze względu na brak danych klinicznych należy stosować szczególne środki ostrożności w celu podania najmniejszej dawki pozwalającej na uzyskanie skutecznego znieczulenia u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z zaburzeniami nerek (punkty 4.4 i 5.2).

W osoczu tych pacjentów mogą wystąpić zwiększone stężenia produktu, zwłaszcza po wielokrotnym

podaniu. W razie konieczności powtórzenia wstrzyknięcia produktu leczniczego, pacjenta należy uważnie monitorować w celu rozpoznania wszelkich objawów względnego przedawkowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.9).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy stosować szczególne środki ostrożności w celu podania najmniejszej dawki pozwalającej na uzyskanie skutecznego znieczulenia u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie po podaniu wielokrotnym, mimo że 90% artykainy podlega pierwszej inaktywacji przez nieswoiste esterazy osoczowe w tkankach i krwi.

#### Pacjenci z niedoborem cholinesterazy osoczowej

U pacjentów z niedoborem cholinesterazy osoczowej lub poddawanych leczeniu inhibitorami acetylocholinoesterazy mogą występować podwyższone stężenia produktu w osoczu, ponieważ produkt leczniczy podlega w 90% inaktywacji przez esterazy osoczowe, patrz punkty 4.4 i 5.2. Dlatego należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie.

#### Sposób podawania

Nasączenie iniekcyjne i podanie okołonerwowe w jamie ustnej.

Środki miejscowo znieczulające należy wstrzykiwać ostrożnie w razie występowania stanu zapalnego i (lub) zakażenia w miejscu wstrzyknięcia. Tempo wstrzyknięcia powinno być bardzo wolne (1 ml/min).

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Niniejszy produkt leczniczy powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy lub lekarzy stomatologów mających wystarczające przeszkolenie i zaznajomionych z rozpoznawaniem i leczeniem układowego działania toksycznego albo pod nadzorem takich lekarzy. Przed wywołaniem znieczulenia miejscowego za pomocą środka miejscowo znieczulającego należy upewnić się, że dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji i leki, aby możliwe było niezwłoczne leczenie wszelkich stanów nagłych dotyczących dróg oddechowych i układu krążenia. Po każdym wstrzyknięciu miejscowo działającego środka znieczulającego należy monitorować stan przytomności pacjenta.

Stosując produkt leczniczy Ubistesin forte do znieczulenia nasiękowego lub przewodowego wstrzyknięcie należy zawsze wykonywać powoli i z wcześniejszą aspiracją.

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na artykainę (oraz jakikolwiek amidowy środek miejscowo znieczulający), na epinefrynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z padaczką niekontrolowaną leczeniem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed użyciem tego produktu leczniczego należy:

- zapytać pacjenta o obecnie stosowane leczenie oraz przeprowadzić wywiad medyczny,
- utrzymywać kontakt werbalny z pacjentem,
- dysponować przygotowanym sprzętem do resuscytacji (patrz punkt 4.9).

#### **Specjalne ostrzeżenia**

Niniejszy produkt leczniczy należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z wymienionymi poniżej chorobami, a w sytuacji, gdy choroba jest ciężka lub niestabilna, należy rozważyć odsunięcie

w czasie zabiegu stomatologicznego.

#### Pacjenci z chorobami układu krążenia

Należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie w przypadkach:

- zaburzeń tworzenia i przewodzenia impulsów w sercu (np. blok przedsionkowo-komorowy stopnia II i III, znacząca bradykardia),
- ostrej, zdekompensowanej niewydolności serca (ostrej zastoinowej niewydolności serca),
- niedociśnienia,
- pacjentów z napadową tachykardią lub utrwalonymi zaburzeniami rytmu z szybką czynnością serca,
- pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną lub wywiadem wskazującym na niedawny (mniej niż 6 miesięcy wcześniej) zawał mięśnia sercowego,
- pacjentów po niedawnym (3 miesiące wcześniej) pomostowaniu aortalno-wieńcowym,
- pacjentów przyjmujących niekardioselektywne beta-adrenolityki (np. propranolol) (ryzyko przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiej bradykardii), (patrz punkt 4.5),
- pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem,
- jednoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, ponieważ ich substancje czynne mogą nasilać wpływ epinefryny na układ krążenia. (patrz punkt 4.5).

Niniejszy produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z wymienionymi poniżej chorobami:

#### Pacjenci z padaczką

Wszelkie miejscowe środki znieczulające należy stosować bardzo ostrożnie ze względu na ich działanie drgawkowe.

#### Pacjenci z niedoborem cholinesterazy osoczowej

Niedobór cholinesterazy osoczowej można podejrzewać, gdy po typowym dawkowaniu środka znieczulającego występują kliniczne objawy przedawkowania i gdy wykluczono wstrzyknięcie do naczynia krwionośnego. W takim przypadku należy zachować ostrożność przy następnym wstrzyknięciu i zastosować mniejszą dawkę.

#### Pacjenci z chorobą nerek

Należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie.

#### Pacjenci z ciężką chorobą wątroby

Niniejszy produkt leczniczy należy stosować ostrożnie ze względu na występowanie choroby wątroby, chociaż 90% artykainy ulega pierwszej inaktywacji przez nieswoiste esterazy osoczowe w tkankach i krwi.

#### Pacjenci z miastenią leczeni inhibitorami acetylocholinoesterazy

Należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie.

#### Pacjenci z porfirią

Ubistesin forte należy stosować u pacjentów z ostrą porfirią wyłącznie w sytuacji, gdy nie ma żadnej bezpieczniejszej alternatywy. W przypadku wszystkich pacjentów z porfirią należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, ponieważ ten produkt leczniczy może wyzwolić porfirię.

#### Pacjenci otrzymujący jednocześnie halotenowe wziewne środki znieczulające

Należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci leczeni środkami przeciwpłytkowymi / przeciwzakrzepowymi

Ubistesin forte należy podawać ostrożnie pacjentom, którzy stosują leki przeciwpłytkowe/przeciwzakrzepowe lub mają zaburzenia krzepnięcia ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Zwiększone ryzyko krwawienia jest bardziej związane z zabiegiem niż z lekiem.

### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku mogą wystąpić podwyższone stężenia produktu w osoczu, zwłaszcza po wielokrotnym podaniu. W razie konieczności powtórzenia wstrzyknięcia produktu leczniczego, pacjenta należy uważnie monitorować w celu rozpoznania wszelkich objawów względnego przedawkowania produktu (patrz punkt 4.9).

Dlatego też należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie.

Należy rozważyć zastosowanie raczej produktu leczniczego Ubistesin niż produktu leczniczego Ubistesin forte ze względu na mniejszą zawartość epinefryny wynoszącą 5 mikrogramów/ml w następujących przypadkach:

- Pacjenci z chorobami układu krążenia (np. niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zawałem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu serca, nadciśnieniem w wywiadzie).
- Pacjenci z zaburzeniami krążenia mózgowego, udarami w wywiadzie  
Zaleca się odsunięcie w czasie leczenia stomatologicznego z zastosowaniem artykainy i epinefryny na sześć miesięcy po udarze z powodu podwyższonego ryzyka nawrotu udaru.
- Pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą  
Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie z powodu działania hiperglikemizującego epinefryny.
- Pacjenci z nadczynnością tarczycy  
Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie z powodu zawartości epinefryny.
- Pacjenci z guzem chromochłonnym nadnerczy  
Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie z powodu zawartości epinefryny.
- Pacjenci z podatnością na ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania  
Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie z powodu zawartości epinefryny. Należy stosować najmniejszą dawkę, która pozwala uzyskać skuteczne znieczulenie.

### ***Ten produkt leczniczy należy stosować bezpiecznie i skutecznie w odpowiednich warunkach***

Epinefryna upośledza przepływ krwi w dziąsłach, co może doprowadzić do miejscowej martwicy tkanek.

Po znieczuleniu przewodowym żuchwy zgłaszano bardzo rzadkie przypadki przedłużającego się lub nieodwracalnego uszkodzenia nerwu i utraty smaku.

W razie wstrzyknięcia w miejsce, gdzie występuje stan zapalny lub zakażenie, miejscowe działanie znieczulające tego produktu leczniczego może być osłabione.

Dawkę należy też zmniejszyć w przypadku niedotlenienia, hiperkaliemii i kwasicy metabolicznej.

Istnieje ryzyko obrażeń spowodowanych ugryzieniem (warg, policzków, błony śluzowej i języka), szczególnie w przypadku dzieci. Należy poinformować pacjentów, że powinni unikać żucia gumy i jedzenia do czasu powrotu prawidłowego czucia.

Ten produkt leczniczy zawiera siarczyn sodu (E221), który w rzadkich przypadkach może spowodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na wkład, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

W razie jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej należy wybrać do znieczulenia inny lek (patrz punkt 4.3).

## **Środki ostrożności dotyczące stosowania**

### *Zagrożenia związane z przypadkowym wstrzyknięciem do naczynia krwionośnego*

Przypadkowe wstrzyknięcie do naczynia krwionośnego może spowodować nagłe wystąpienie dużych stężeń epinefryny i artykainy w krążeniu ogólnoustrojowym. Może to wiązać się z ciężkimi działaniami niepożądanymi, takimi jak drgawki, a następnie depresja ośrodkowego układu nerwowego oraz układu krążenia i oddechowego i śpiączka, postępująca do zatrzymania czynności oddechowej i krążenia.

Z tego powodu, aby upewnić się, że przy wstrzyknięciu igła nie penetruje do naczynia krwionośnego, należy wykonać aspirację przed podaniem produktu leczniczego o działaniu miejscowo znieczulającym. Jednak brak krwi w strzykawce nie stanowi gwarancji uniknięcia wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.

### *Zagrożenia związane ze wstrzyknięciem do nerwu*

Przypadkowe wstrzyknięcie do nerwu może doprowadzić do wstecznego przemieszczenia leku wzdłuż nerwu.

Aby uniknąć wstrzyknięcia do nerwu oraz zapobiec obrażeniom nerwów związanym z ich blokadą, należy zawsze delikatnie wycofać igłę, w razie wystąpienia u pacjenta uczucia podobnego do porażenia prądem elektrycznym podczas wkłucia lub jeśli wkłucie jest szczególnie bolesne. Jeśli dojdzie do obrażeń nerwu, działanie neurotoksyczne może się nasilić z powodu potencjalnej neurotoksyczności chemicznej artykainy oraz obecności epinefryny, gdyż może ona upośledzać okołonerwowy dopływ krwi i zapobiegać miejscowemu wypłukiwaniu artykainy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Interakcje z artykainą**

#### **Interakcje wymagające zastosowania środków ostrożności**

##### **Inne miejscowo działające środki znieczulające**

Działanie toksyczne miejscowych środków znieczulających ma charakter addytywny.

Łączna dawka wszystkich podawanych działających miejscowo środków znieczulających nie powinna przekraczać maksymalnej zalecanej dawki zastosowanych leków.

##### **Środki uspokajające (środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy np. benzodiazepiny, opioidy)**

W razie włączenia środków uspokajających w celu zmniejszenia lęku pacjenta należy stosować zmniejszone dawki środków znieczulających, ponieważ miejscowo działające środki znieczulające, podobnie jak środki uspokajające, działają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, co w skojarzeniu może mieć efekt addytywny (patrz punkt 4.2).

### **Interakcje z epinefryną**

#### **Interakcje wymagające zastosowania środków ostrożności**

##### **Halotenowe wziewne środki znieczulające (np. halotan)**

Należy stosować zmniejszone dawki tego produktu leczniczego z powodu uwrażliwienia serca na arytmogenne działanie katecholamin: ryzyko ciężkiej arytmii komorowej.

Zaleca się przedyskutowanie postępowania z anestezjologiem przed podaniem miejscowego środka znieczulającego podczas znieczulenia ogólnego.

##### **Środki blokujące postganglionowe neurony adrenergiczne (np. guanadrel, guanetydyna i alkaloidy rauwolfii)**

Należy stosować zmniejszone dawki tego produktu leczniczego pod ścisłym nadzorem medycznym oraz z uważną aspiracją ze względu na możliwe nasilenie odpowiedzi na adrenergiczne środki zwężające naczynia krwionośne: ryzyko nadciśnienia oraz innych działań na układ krążenia.

### **Nieselektywne beta-adrenolityki (np. propranolol, nadolol)**

Należy stosować zmniejszone dawki tego produktu leczniczego ze względu na możliwe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie ryzyka bradykardii.

### **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, imipramina, nortryptylina, maprotylina i protryptylina)**

Dawkę i częstość stosowania tego produktu leczniczego należy zmniejszyć z powodu zwiększonego ryzyka ciężkiego nadciśnienia.

### **Inhibitory COMT (inhibitory metylotransferazy katecholowej) (np. entakapon, tolkapon)**

Mogą wystąpić zaburzenia rytmu, przyspieszenie czynności serca i wahania ciśnienia krwi. Pacjentom przyjmującym inhibitory COMT należy podawać zmniejszoną ilość epinefryny w znieczuleniu stomatologicznym.

### **Inhibitory MAO (zarówno A-selektywne (np. moklobemid), jak i nieselektywne (np. fenelzyna, tranilcypromina, linezolid)**

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych środków, należy zmniejszyć dawkę i częstość podawania tego produktu leczniczego; produkt należy stosować pod ścisłym nadzorem medycznym z powodu możliwego nasilenia działań epinefryny, co prowadzi do ryzyka przełomu nadciśnieniowego.

### **Leki powodujące zaburzenia rytmu serca (np. leki przeciwarytmiczne, jak digitalina, chinidyna)**

Podawaną dawkę tego produktu leczniczego należy zmniejszyć ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca przy jednoczesnym podawaniu pacjentom epinefryny i glikozydów naparstnicy. Zaleca się uważną aspirację przed podaniem produktu leczniczego.

**Środki kurczące macicę typu pochodnych sporyszu (np. metysergid, ergotamina, ergonowina)** Ten produkt leczniczy należy stosować pod ścisłym nadzorem medycznym ze względu na addycyjne lub synergistyczne wzrosty ciśnienia krwi i (lub) odpowiedź niedokrwioną.

### **Sympatykomimetyczne leki obkurczające naczynia krwionośne (głównie kokaina, ale też amfetamina, fenylefryna, pseudoefedryna, oksymetazolina)**

Istnieje ryzyko toksycznego działania adrenergicznego.

Jeśli w ciągu ostatnich 24 godzin stosowano jakikolwiek sympatykomimetyczny lek obkurczający naczynia krwionośne, należy odłożyć planowane leczenie stomatologiczne.

### **Fenotiazyny (i inne neuroleptyki)**

Należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących fenotiazyny, biorąc pod uwagę ryzyko niedociśnienia tętniczego z powodu możliwego zahamowania działania epinefryny.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Badania na zwierzętach, w których stosowano artykainę 40 mg/ml + epinefrynę 10 mikrogramów/ml, jak również samą artykainę, nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój płodu/zarodka, poród ani rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach wykazały, że epinefryna ma działanie toksyczne na reprodukcję w dawkach wyższych niż maksymalna zalecana dawka (patrz punkt 5.3).

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania artykainy u kobiet w okresie ciąży, z wyjątkiem porodu. Epinefryna i artykaina przenikają przez barierę łożyskową, chociaż artykaina przenika w stopniu mniejszym niż inne miejscowo działające środki znieczulające. Stężenia artykainy w surowicy zmierzone u noworodków wynosiły mniej więcej 30% stężenia u matki. W razie niezamierzonego podania do naczynia krwionośnego u matki epinefryna może zmniejszyć przepływ krwi w łożysku.

W okresie ciąży Ubistesin forte można stosować tylko po dokładnym przeanalizowaniu korzyści i zagrożeń.

Ze względu na mniejszą zawartość epinefryny należy rozważyć zastosowanie raczej produktu leczniczego Ubistesin niż produktu leczniczego Ubistesin forte.

### Karmienie piersią

W wyniku gwałtownego spadku stężeń w surowicy i gwałtownej eliminacji nie stwierdza się występowania znaczących ilości artykainy w mleku ludzkim. Epinefryna przenika do mleka ludzkiego, ale też ma krótki okres półtrwania.

Zazwyczaj przy krótkotrwałym stosowaniu nie ma konieczności zawieszania karmienia piersią na dłużej niż 5 godzin po znieczuleniu.

### Płodność

Badania na zwierzętach, którym podawano artykainę 40 mg/ml + epinefrynę 10 mikrogramów/ml, nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). W dawkach leczniczych nie należy się spodziewać niepożądanego wpływu na płodność ludzi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Skojarzenie artykainy chlorowodorku i epinefryny chlorowodorku roztwór do wstrzykiwań może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Ubistesin forte mogą wystąpić zawroty głowy, zaburzenia widzenia i zmęczenie (patrz punkt 4.8). Pacjenci nie powinni więc opuszczać poczekalni u stomatologa po zabiegu stomatologicznym do czasu powrotu prawidłowego samopoczucia (na ogół w ciągu 30 minut).

## **4.8 Działania niepożądane**

### **a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Reakcje niepożądane po podaniu artykainy i epinefryny są podobne do reakcji obserwowanych po stosowaniu innych miejscowo działających amidowych środków znieczulających i obkurczających naczynia. Te reakcje niepożądane są na ogół zależne od dawki. Mogą być również wynikiem nadwrażliwości, idiosynkrazji lub obniżonej tolerancji u danego pacjenta. Zaburzenia układu nerwowego, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, zaburzenia serca i zaburzenia naczyń to najczęściej występujące działania niepożądane.

Poważne działania niepożądane mają na ogół charakter ogólnoustrojowy.

### **b) Tabela wykaz działań niepożądanych**

Przedstawione działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń, badań klinicznych oraz piśmiennictwa.

Klasyfikacja częstości odpowiada następującej konwencji:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie dziąseł
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne <sup>1</sup> , anafilaktyczne / anafilaktoidalne <sup>5</sup>



<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Rzadko	Nerwowość (niepokój) / lęk <sup>4</sup>
	Częstość nieznana:	Euforia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Neuropatia: Neuralgia (ból neuropatyczny) Niedoczulica / zdrtwienie (ust i okolic ust, twarzy) <sup>3</sup> Przeczulica Zaburzenia czucia (ust i okolic ust), w tym Zaburzenia smaku (np. metaliczny smak, zaburzenia smaku) Brak odczuwania smaku Alodynia Przeczulica w zakresie odczuwania temperatury Ból głowy
	Niezbyt często	Uczucie pieczenia
	Rzadko	Zaburzenia nerwu twarzowego <sup>2</sup> (porażenie, paraliż, niedowład) Zespół Hornera (opadanie powieki, enoftalmia, zwężenie źrenicy) Senność Oczopląs
	Bardzo rzadko	Parestezje <sup>3</sup> (uporczywa niedoczulica i utrata smaku, przemijające parastezje) po znieczuleniach nerwu żuchwowego i zębodołowego dolnego
	Częstość nieznana:	Stan przedomdleniowy / omdlenie (osłabienie lub utrata przytomności, zawroty głowy) Drgawki / drgawki <i>grand mal</i>
<b>Zaburzenia oka</b>	Rzadko	Podwójne widzenie (porażenie mięśni okoruchowych) Upośledzenie widzenia (czasowa ślepotą, zmniejszenie ostrości wzroku) Opadanie powieki Zwężenie źrenicy Enoftalmia Rozszerzenie źrenicy Ból oka
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Rzadko	Przeczulica słuchowa Szum w uszach
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Bradykardia Tachykardia
	Rzadko	Kołatania serca
	Częstość nieznana:	Zaburzenia przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca)
<b>Zaburzenia naczyń</b>	Często	Niedociśnienie tętnicze (z możliwą zapaścią krążeniową)
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
	Rzadko	Uderzenia gorąca, błądność
	Częstość nieznana	Miejscowe/regionalne przekrwienie Rozszerzenie naczyń krwionośnych Zwężenie naczyń krwionośnych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Rzadko	Skurcz oskrzeli / astma Duszność
	Częstość nieznana	Dysfonia (chrypka)

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Obrzęk języka, warg, dziąseł
	Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka Nudności, wymioty, biegunka
	Rzadko	Złuszczenie / owrzodzenia błony śluzowej dziąseł i jamy ustnej
	Częstość nieznana	Dysfagia Obrzęk policzków Bolesność języka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Niezbyt często	Wysypka Świąd
	Rzadko	Obrzęk naczyniowy (twarz / język / warg / gardło / krtani / obrzęk okołoczojny) Pokrzywka
	Częstość nieznana	Rumień Nadmierna potliwość
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Niezbyt często	Ból szyi
	Rzadko	Drobne skurcze mięśni <sup>4</sup>
	Częstość nieznana	Nasilenie nerwowo-mięśniowych objawów zespołu Kearns- Sayre Szczękocisk
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Niezbyt często	Reakcje w miejscu iniekcji
	Rzadko	Złuszczenie / martwica w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie, osłabienie, dreszcze
	Częstość nieznana	Miejscowy obrzęk Uczucie gorąca Uczucie zimna

### c) Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>1</sup> Reakcji alergicznych nie należy mylić z incydentami omdlenia (kołatania serca spowodowanego epinefryną).

Określenie „reakcje alergiczne” obejmuje również następujące preferowane określenia: nadwrażliwość, w tym reakcja nadwrażliwości typu IV, oraz dodatni wynik testu na alergię.

<sup>2</sup> Opisywano opóźnione o 2 tygodnie wystąpienie porażenia twarzy po podaniu artykainy w skojarzeniu z epinefryną, a po upływie 6 miesięcy stan nie uległ zmianie.

<sup>3</sup> Te patologiczne objawy neurologiczne mogą wystąpić wraz z różnymi objawami nieprawidłowych odczuć. Parestezje można zdefiniować jako samoistne, nieprawidłowe, zazwyczaj niebolesne odczucia (np. pieczenie, uczucie kłucia, mrowienie lub swędzenie) znacznie przekraczające spodziewany czas trwania znieczulenia. Większość przypadków parestezji zgłaszanych po leczeniu stomatologicznym ma charakter przejściowy i ustępuje w ciągu dni, tygodni lub miesięcy.

Uporczywe parestezje, w większości po blokadzie nerwu w obrębie żuchwy, charakteryzuje ustępowanie powolne, niecałkowite lub brak ustępowania.

<sup>4</sup> Niektóre zdarzenia niepożądane, takie jak pobudzenie, lęk / nerwowość, drżenie, zaburzenia mówienia mogą stanowić objawy ostrzegawcze przed depresją OUN. W razie wystąpienia tych objawów pacjenta należy poprosić o hiperwentylowanie się oraz należy wdrożyć nadzór (patrz punkt 4.9 ChPL).

<sup>5</sup> Określenie „reakcja anafilaktyczna” obejmuje następujące preferowane określenia: wstrząs anafilaktyczny i nadwrażliwość typu I.

### d) Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa w przypadku dzieci i młodzieży w wieku 4–18 lat był podobny, jak u dorosłych. Jednak częściej obserwowano obrażenia tkanek miękkich, szczególnie w przypadku dzieci w wieku 3–7 lat, spowodowane przedłużającym się znieczuleniem tkanek miękkich.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Faks: + 48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Rodzaje przedawkowania

Określenie „przedawkowanie miejscowo działającego środka znieczulającego” w najszerszym znaczeniu często jest używane do opisanego:

- bezwzględnego przedawkowania,
- względnego przedawkowania, takiego jak:
  - niezamierzonego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego lub
  - nieprawidłowo szybkiego wchłonięcia do krążenia układowego lub
  - opóźnionego metabolizmu i eliminacji leku.

W przypadku przedawkowania względnego u pacjenta na ogół występują objawy w ciągu pierwszych minut. Natomiast w przypadku bezwzględnego przedawkowania objawy działania toksycznego, w zależności od miejsca wstrzyknięcia, występują później po wstrzyknięciu.

### Objawy podmiotowe

W razie przedawkowania (bezwzględnego lub względnego), ponieważ pobudzenie może być przejściowe lub nieobecne, pierwszymi objawami może być senność przechodząca w utratę przytomności i zatrzymanie oddechu.

#### Spowodowane artykainą

Te objawy zależą od dawki i mają postępujący stopień nasilenia w odniesieniu do objawów neurologicznych (stan przedomdleniowy, omdlenie, ból głowy, niepokój, pobudzenie, stan splątania, dezorientacja, zawroty głowy (uczucie oszołomienia), drżenie, stupor, głęboka depresja OUN, utrata przytomności, śpiączka, drgawki (w tym napad toniczno-kloniczny), zaburzenia mowy (np. dyzartria, słowotok), zawroty głowy, zaburzenia równowagi, objawy oczne (rozszerzenie źrenic, niewyraźne widzenie, zaburzenia akomodacji), po których dochodzi do objawów naczyniowych (bładość (miejscowa, regionalna, uogólniona)), oddechowych (bezdech (zatrzymanie oddechu), spowolnienie oddechu, przyspieszenie oddechu, ziewanie, depresja oddechowa) i na końcu działania toksycznego na serce (zatrzymanie krążenia, depresja mięśnia sercowego).

Kwasica powoduje zaostrzenie działań toksycznych miejscowego znieczulenia.

#### Spowodowane epinefryną

Te objawy zależą od dawki i mają postępujący stopień nasilenia w odniesieniu do objawów neurologicznych (niepokój, pobudzenie, stan przedomdleniowy, omdlenie), a następnie naczyniowych (bładość (miejscowa, regionalna, uogólniona)), oddechowych (bezdech (zatrzymanie oddechu), spowolnienie oddechu, przyspieszenie oddechu, depresja oddechowa) i na końcu działania toksycznego na serce (zatrzymanie krążenia, depresja mięśnia sercowego).

### Leczenie przedawkowania

Przed wywołaniem znieczulenia miejscowego za pomocą środka miejscowo znieczulającego należy upewnić się, że dostępny jest sprzęt do resuscytacji i leki, aby możliwe było niezwłoczne leczenie

jakichkolwiek stanów nagłych dróg oddechowych i układu krążenia.

Stopień ciężkości objawów przedawkowania powinien skłonić lekarzy/stomatologów do wdrożenia protokołów, które przewidują konieczność zabezpieczenia w odpowiednim czasie dróg oddechowych i zapewnienia wspomaganie oddychania.

Po każdym wstrzyknięciu miejscowo działającego środka znieczulającego należy monitorować stan przytomności pacjenta.

W razie wystąpienia ostrego układowego działania toksycznego należy niezwłocznie przerwać wstrzykiwanie środka miejscowo znieczulającego. W razie konieczności należy zmienić położenie pacjenta do pozycji na plecach.

Objawy ze strony OUN (drgawki, depresja OUN) należy niezwłocznie leczyć za pomocą odpowiedniego udrożnienia dróg oddechowych i wspomaganie oddechu oraz podania leków przeciwdrgawkowych.

Zapewnienie optymalnej podaży tlenu oraz wspomaganie oddechu i krążenia, jak również leczenie kwasicy może zapobiec zatrzymaniu akcji serca.

W razie wystąpienia depresji układu krążenia (niedociśnienie tętnicze, bradykardia) należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia za pomocą płynów dożylnych, środków obkurczających naczynia krwionośne i (lub) środków inotropowych. Dzieciom należy podawać dawki odpowiednie do wieku i masy ciała.

W razie zatrzymania krążenia należy niezwłocznie rozpocząć resuscytację krążeniowo-oddechową.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy / leki znieczulające miejscowo / amidy / artykaina, skojarzenia

kod ATC: N01BB58

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne:

Artykaina, miejscowo działający amidowy środek znieczulający, odwracalnie blokuje przewodnictwo impulsów nerwowych poprzez dobrze poznany mechanizm często obserwowany w przypadku innych amidowych środków miejscowo znieczulających. Obejmuje on zmniejszenie lub zapobieganie wystąpieniu dużego, przejściowego zwiększenia przepuszczalności pobudliwych błon dla sodu ( $\text{Na}^+$ ), co zazwyczaj występuje w wyniku niewielkiej depolaryzacji błony. W ten sposób dochodzi do działania znieczulającego. W miarę jak działanie znieczulające postępująco rozwija się w nerwie, próg pobudliwości elektrycznej stopniowo się zwiększa, ulega spowolnieniu tempo wzrostu potencjału i spowalnia się przewodzenie impulsu. pKa artykainy oszacowano na 7,8.

Epinefryna, jako środek obkurczający naczynia krwionośne, działa bezpośrednio zarówno na receptory  $\alpha$ -, jak i  $\beta$ -adrenergiczne; działanie na receptory  $\beta$ -adrenergiczne ma znaczenie dominujące. Epinefryna powoduje wydłużenie czasu trwania działania artykainy i zmniejsza ryzyko nadmiernego wychwytu artykainy do krążenia ogólnoustrojowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ubistesin forte wykazuje początek działania 1,5 – 1,8 min przy podaniu nasiękowym i 1,4 – 3,6 min przy znieczuleniu przewodowym.

Czas trwania znieczulenia wywołanego przez Ubistesin forte wynosi 60 – 75 minut w odniesieniu do znieczulenia miazgi oraz 180 – 360 minut w odniesieniu do znieczulenia tkanek miękkich.

Nie obserwowano żadnej różnicy w zakresie właściwości farmakodynamicznych pomiędzy populacją dorosłych a populacją dzieci i młodzieży.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Artykaina

**Wchłanianie:** W trzech opublikowanych badaniach klinicznych, w których opisywano profil farmakokinetyczny skojarzenia artykainy chlorowodoru 40 mg/ml z epinefryną w dawce 10 lub 5 mikrogramów/ml, wartości  $T_{max}$  wynosiły 10 – 12 minut, natomiast wartości  $C_{max}$  wahały się od 400 do 2100 ng/ml.

W badaniach klinicznych przeprowadzanych z udziałem dzieci  $C_{max}$  wynosiło 1382 ng/ml, a  $T_{max}$  7,78 min po znieczuleniu nasiękowym w dawce 2 mg/kg masy ciała.

**Dystrybucja:** Obserwowano wysoki stopień wiązania się artykainy z białkami w odniesieniu do albumin (68,5 – 80,8%) i  $\alpha/\beta$ -globulin (62,5 – 73,4%) ludzkiej surowicy. Wiązanie z  $\gamma$ -globulinami (8,6 – 23,7%) było znacznie mniejsze. Epinefryna jest środkiem obkurczającym naczynia krwionośne, który dodaje się do artykainy w celu spowolnienia wchłaniania do krążenia układowego i tym samym wydłużenia utrzymywania się aktywnego stężenia artykainy w tkankach. Objętość dystrybucji w osoczu wynosiła około 4 l/kg.

**Metabolizm:** Artykaina podlega hydrolizie jej grupy karboksylowej przez nieswoiste esterazy w tkankach i we krwi. Ze względu na to, że ta hydroliza przebiega bardzo szybko, około 90% artykainy ulega inaktywacji w ten sposób. Artykaina jest dodatkowo metabolizowana w mikrosomach wątroby. Głównym produktem metabolizmu artykainy indukowanym przez cytochrom P450 jest kwas artykainowy metabolizowany następnie do glukuronidu kwasu artykainowego.

**Eliminacja:** Po wstrzyknięciu w okolicę zęba okres półtrwania artykainy w fazie eliminacji wynosił około 20 – 40 min. W badaniu klinicznym wykazano, że stężenia artykainy i kwasu artykainowego w osoczu gwałtownie się zmniejszały po wstrzyknięciu podśluzówkowym. Po upływie 12 do 24 godzin po wstrzyknięciu w osoczu wykrywano bardzo niewielkie ilości artykainy. Ponad 50% dawki było wydalane z moczem, w 95% w postaci kwasu artykainowego, w ciągu 8 godzin od podania. W ciągu 24 godzin około 57% (68 mg) i 53% (204 mg) dawki ulegało eliminacji z moczem. Eliminacja nerkowa niezmienionej artykainy odpowiadała za jedynie 2% całkowitej eliminacji.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności przewlekłej, toksycznego wpływu na rozród i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka przy stosowaniu dawek leczniczych.

W dawkach supratherapeutycznych artykaina wykazuje właściwości kardiodepresyjne i może wywierać działanie rozszerzające na naczynia krwionośne.

Epinefryna wykazuje działanie sympatykomimetyczne.

Podskórne wstrzyknięcie artykainy w skojarzeniu z epinefryną powodowało wystąpienie działań niepożądanych począwszy od dawki 50 mg/kg mc. na dobę u szczurów oraz 80 mg/kg mc. na dobę u psów po 4 tygodniach codziennego powtarzanego podawania. Jednak te wyniki mają niewielkie znaczenie w odniesieniu do stosowania w warunkach klinicznych przy podaniu doraźnym.

W badaniach embriotoksyczności artykainy nie zaobserwowano wzrostu wskaźników śmiertelności płodowej ani wad po codziennym podawaniu dawek dożylnych do 20 mg/kg mc. u szczurów oraz 12,5 mg/kg mc. u królików.

Teratogenność obserwowano u zwierząt otrzymujących epinefrynę jedynie w przypadku narażenia uznanego za przekraczające maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzone z zastosowaniem artykainy 40 mg/ml + epinefryny 10 mikrogramów/ml podawanych podskórnie w dawkach do 80 mg/kg mc. na dobę nie wykazały działań niepożądanych na płodność, rozwój zarodka/płodu ani na rozwój przed i pourodzeniowy.

Nie obserwowano działania genotoksycznego podczas badań *in vitro* ani *in vivo* przeprowadzanych z samą artykainą ani podczas badań *in vivo* przeprowadzanych z artykainą w skojarzeniu z epinefryną. Sprzeczne wyniki uzyskano w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* epinefryny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Siarczyn sodu (E221)  
Sodu chlorek  
Kwas solny 14% (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek roztwór 9% (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład z bezbarwnego, neutralnego szkła typu I.  
Korek i gumowy krążek wykonane z gumy bromobutylovej.  
Wieczko aluminiowe.

Metalowa puszka zawiera 50 wkładów po 1,7 ml każdy.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Aby uniknąć ryzyka zakażenia (np. przeniesienia zapalenia wątroby), strzykawki i igły używane do pobrania roztworu muszą być zawsze świeże i sterylne.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli roztwór jest mętny lub odbarwiony.

Aby uniknąć skałeczeń wkłady należy ostrożnie wyjmować z puszki.

Wkłady są przeznaczone do jednorazowego użytku. Jeśli zużyto tylko część zawartości wkładu, resztę należy wyrzucić.

Należy zużyć bezpośrednio po otwarciu wkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pierrel S.p.A.  
Strada Statale Appia 7bis, 46/48  
81043 Capua (CE) - Włochy

**8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/3414

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.02.2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.03.2013

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY I TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**