

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ubistesin  
40 mg/ml + 5 mikrogramov/ml  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

|                                                               | 1 ml injekčného roztoku obsahuje | 1 náplň s obsahom 1,7 ml<br>injekčného roztoku obsahuje |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Artikaínium-chlorid                                           | 40 mg                            | 68 mg                                                   |
| Adrenalín (epinefrín) (vo<br>forme adrenalínium-<br>chloridu) | 5 mikrogramov                    | 8,5 mikrogramov                                         |
| Pomocné látky so známym<br>účinkom:                           |                                  |                                                         |
| Siričitan sodný (E221)                                        | 0,6 mg                           | 1,02 mg                                                 |
| Sodík*                                                        | 0,663 mg                         | 1,123 mg                                                |

\*Obsah sodíka v siričitane sodnom a chloride sodnom

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok  
Číry bezfarebný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikácie

Lokálna a lokoregionálna anestézia pri dentálnych zákrokoch.  
Ubistesin je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 4 roky (alebo s telesnou hmotnosťou vyššou ako 20 kg).

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Len na profesionálne použitie lekármi alebo zubnými lekármi.

## Dávkovanie

V prípade všetkých skupín pacientov sa má použiť najnižšia dávka, ktorá je potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie. Potrebné dávkovanie sa musí stanoviť individuálne.

Pri bežných zákrokoch je zvyčajná dávka pre dospelého pacienta 1 náplň, ale na účinnú anestéziu môže postačovať menšie množstvo, ako je obsah jednej náplne. Zubný lekár môže rozhodnúť, že pri rozsiahlejších zákrokoch sa má použiť viac náplní bez prekročenia maximálnej odporúčanej dávky.

Pri väčšine bežných dentálnych zákrokov je vhodnejšie použitie Ubistesinu.

Pri zložitejších zákrokoch, napríklad ak sa vyžaduje výraznejšia hemostáza, je vhodnejšie použitie Ubistesinu forte.

### *Súbežné použitie sedatív na zníženie úzkosti u pacienta*

Maximálna bezpečná dávka lokálnych anestetík môže byť znížená u pacientov, ktorým boli podané sedatíva, z dôvodu aditívneho účinku na útlm centrálného nervového systému (pozri časť 4.5).

### • Dospelí a dospievajúci (vo veku 12 až 18 rokov)

U dospelých a dospievajúcich je maximálna dávka artikaínu 7 mg/kg telesnej hmotnosti s maximálnou celkovou dávkou artikaínu 500 mg. Maximálna dávka 500 mg artikaínu sa vzťahuje na zdravého dospelého človeka s telesnou hmotnosťou viac ako 70 kg.

V tabuľke nižšie je uvedená maximálna odporúčaná dávka pre Ubistesin:

| Telesná hmotnosť pacienta (kg) | Maximálna dávka artikaínium-chloridu (mg) | Dávka adrenalínu (mg) | Celkový objem (ml) a ekvivalentný počet náplní (1,7 ml) |
|--------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| 40                             | 280                                       | 0,035                 | 7,0<br>(4,1 náplní)                                     |
| 50                             | 350                                       | 0,044                 | 8,8<br>(5,2 náplní)                                     |
| 60                             | 420                                       | 0,053                 | 10,5<br>(6,2 náplní)                                    |
| 70 alebo viac                  | 490                                       | 0,061                 | 12,3<br>(7,0 náplní)                                    |

### • Deti (vo veku 4 až 11 rokov)

Bezpečnosť Ubistesinu u detí vo veku 4 rokov a menej nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Množstvo lieku, ktoré má byť podané injekčne sa má stanoviť na základe veku, telesnej hmotnosti dieťaťa a rozsahu chirurgického zákroku. Priemerná účinná dávka artikaínu je 2 mg/kg telesnej hmotnosti pri jednoduchších zákrokoch a 4 mg/kg telesnej hmotnosti pri zložitejších operáciách. Má sa použiť najnižšia dávka, ktorou sa dosiahne účinná dentálna anestézia. U detí vo veku 4 rokov (alebo s telesnou hmotnosťou vyššou ako 20 kg) a starších je maximálna dávka artikaínu 7 mg/kg telesnej hmotnosti s maximálnou celkovou dávkou 385 mg artikaínu pre zdravé dieťa s telesnou hmotnosťou 55 kg.

V tabuľke nižšie je uvedená maximálna odporúčaná dávka pre Ubistesin:

| Telesná hmotnosť pacienta (kg) | Maximálna dávka artikaínium-chloridu (mg) | Dávka adrenalínu (mg) | Celkový objem (ml) a ekvivalentný počet náplní (1,7 ml) |
|--------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| 20                             | 140                                       | 0,018                 | 3,5<br>(2,1 náplní)                                     |

| Telesná hmotnosť pacienta (kg) | Maximálna dávka artikaínium-chloridu (mg) | Dávka adrenalínu (mg) | Celkový objem (ml) a ekvivalentný počet náplní (1,7 ml) |
|--------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
| 30                             | 210                                       | 0,026                 | 5,3<br>(3,1 náplní)                                     |
| 40                             | 280                                       | 0,035                 | 7,0<br>(4,1 náplní)                                     |
| 55                             | 385                                       | 0,048                 | 9,6<br>(5,6 náplní)                                     |

#### • Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na nedostatok klinických údajov sa vyžaduje osobitná opatnosť, s cieľom podať najnižšiu dávku, potrebnú pre dosiahnutie účinnej anestézie starším pacientom a pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

U týchto pacientov sa môžu objaviť zvýšené plazmatické hladiny lieku, najmä po opakovanom podaní. V prípade potreby opakovaného podania injekcie je potrebné pacienta dôsledne sledovať, kvôli prípadným prejavom relatívneho predávkovania (pozri časť 4.9).

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná osobitná opatnosť s cieľom podania najnižšej dávky, potrebnej pre dosiahnutie účinnej anestézie u pacientov s poruchou funkcie pečene, najmä po opakovanom podaní, aj napriek tomu, že sa 90% artikaínu prvotne inaktivuje nešpecifickými plazmatickými esterázami v tkanive a krvi.

##### Pacienti s deficienciou plazmatickej cholinesterázy

Zvýšené plazmatické hladiny lieku sa môžu vyskytnúť u pacientov s deficienciou cholinesterázy alebo u pacientov liečených inhibítormi acetylcholinesterázy, keďže je liek z 90 % inaktívovaný plazmatickými esterázami, pozri časti 4.4 a 5.2. Preto sa má použiť najnižšia dávka, potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie.

##### Spôsob podávania

Na infiltráciu a perineurálne použitie v ústnej dutine.

Ak sa lokálne anestetiká podávajú injekčne do miest, kde je zápal a/alebo infekcia, je potrebná opatnosť. Rýchlosť podávania injekcie má byť veľmi nízka (1 ml/min).

##### Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred manipuláciou s liekom alebo jeho podaním

Tento liek má používať iba lekár alebo zubný lekár dostatočne zaškolený a oboznámený s diagnostikou a liečbou systémovej toxicity, alebo má byť používaný pod dohľadom takéhoto lekára. Pred začatím regionálnej anestézie pomocou lokálnych anestetík musí byť zabezpečená dostupnosť vhodného resuscitačného vybavenia a liekov, aby sa zaistila rýchla liečba prípadných akútnych respiračných alebo kardiovaskulárnych stavov. Pacientov stav vedomia sa má monitorovať po každej injekcii lokálneho anestetika.

Pri použití Ubistesinu na infiltračnú anestéziu alebo regionálnu anestéziu sa má injekcia vždy podávať pomaly a pred podaním sa má vykonať aspirácia.

Pre informácie o zaobchádzaní s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

### 4.3. Kontraindikácie

- Precitlivosť na artikaín (alebo na iné lokálne anestetikum amidového typu), adrenalín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s epilepsiou, ktorá nie je dostatočne pod kontrolou.

### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred použitím tohto lieku je dôležité:

- získať od pacienta informáciu o súčasnej liečbe a anamnéze,
- udržiavať verbálny kontakt s pacientom,
- mať k dispozícii resuscitačné vybavenie (pozri časť 4.9).

#### Osobitné upozornenia

Tento liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami a v prípade závažného a/alebo nestabilného zdravotného stavu sa má zvážiť odklad chirurgického dentálneho zákroku.

#### Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami

Najnižšia dávka potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie sa má použiť v nasledujúcich prípadoch:

- porucha tvorby a vedenia srdcových vzruchov (napr. atrioventrikulárny blok II. alebo III. stupňa, výrazná bradykardia)
- akútne dekompenzačné zlyhanie srdca (akútne kongestívne zlyhanie srdca)
- hypotenzia
- pacienti s paroxysmálnou tachykardiou alebo absolútnou arytmiou s rýchlym tepom
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo infarktomyokardu v nedávnej minulosti (menej ako 6 mesiacov)
- pacienti, ktorí v nedávnom čase (menej ako 3 mesiace) podstúpili operáciu na koronárny arteriálny bypass
- pacienti, ktorí užívajú kardionelektívne betablokátory (napr. propranolol) (riziko hypertenznej krízy alebo ťažkej bradykardie) (pozri časť 4.5)
- pacienti s nekontrolovanou hypertenziou
- súbežná liečba tricyklickými antidepresívami, pretože tieto látky môžu zosilniť kardiovaskulárny účinok adrenalínu (pozri časť 4.5)

Tento liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami:

#### Pacienti s epilepsiou

Vzhľadom na riziko konvulzívnych stavov sa majú všetky lokálne anestetiká u týchto pacientov používať veľmi opatrne.

#### Pacienti s deficienciou plazmatickej cholinesterázy

Podozrenie na deficit plazmatickej cholinesterázy existuje, ak sa klinické prejavy predávkovania vyskytnú pri podaní bežnej dávky anestetika, a ak sa vylúčilo vaskulárne podanie injekcie. V takomto prípade je potrebná zvýšená pozornosť pri podávaní ďalšej injekcie a má sa podať nižšia dávka.

#### Pacienti s ochorením obličiek

Má sa použiť najnižšia dávka potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie.

#### Pacienti s ťažkým ochorením pečene

V prípadoch ochorenia pečene sa má tento liek používať s opatrnosťou, aj napriek tomu, že sa 90 % artikaínu prvotne inaktivuje nešpecifickými plazmatickými esterázami v tkanivách a krvi.

#### Pacienti s myasténiou gravis, ktorí dostávajú liečbu inhibítormi acetylcholinesterázy

Má sa použiť najnižšia dávka potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie.

Pacienti s porfýriou

Ubistesin sa má použiť u pacientov s akútnou porfýriou, iba ak nie je dostupná bezpečnejšia alternatíva. U pacientov s porfýriou je potrebné prijať vhodné preventívne opatrenia, pretože tento liek môže vyvolať porfýriu.

Pacienti so súbežnou liečbou halogenovanými inhalačnými anestetikami

Má sa použiť najnižšia dávka lieku potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie (pozri časť 4.5).

Pacienti liečení antiagreganciami/antikoagulanciami

Ubistesin sa má podávať s opatnosťou pacientom, ktorí užívajú antiagregačné/antikoagulačné lieky alebo majú poruchu koagulácie, z dôvodu vyššieho rizika krvácania. Zvýšené riziko krvácania sa spája skôr so zákrokom ako s liekom.

Starší pacienti

U starších pacientov sa môžu objaviť zvýšené plazmatické hladiny lieku, najmä po opakovanom podaní. V prípade potreby opakovaného podania injekcie má byť pacient starostlivo monitorovaný, kvôli prípadným prejavom relatívneho predávkovania (pozri časť 4.9). Preto sa má použiť najnižšia dávka potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie.

Použitie Ubistesinu sa má z dôvodu nižšieho obsahu adrenalínu (5 mikrogramov/ml) uprednostniť pred Ubistesinom forte u týchto skupín pacientov:

- Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. zlyhanie srdca, koronárne ochorenie srdca, infarkt myokardu v anamnéze, srdcová arytmia, hypertenzia)

- Pacienti s poruchou mozgovej cirkulácie, cievnu mozgovou príhodou v anamnéze  
Dentálne ošetrenie s použitím artikaínu/adrenalínu sa odporúča odložiť o 6 mesiacov po cievnej mozgovej príhode z dôvodu zvýšeného rizika opätovnej cievnej mozgovej príhody.

- Pacienti s nekontrolovaným diabetom  
Tento liek sa má používať s opatnosťou z dôvodu hyperglykemického účinku adrenalínu.

- Pacienti s tyreotoxikózou  
Tento liek sa má používať s opatnosťou z dôvodu prítomnosti adrenalínu.

- Pacienti s feochromocytómom  
Tento liek sa má používať s opatnosťou z dôvodu prítomnosti adrenalínu.

- Pacienti s náchylnosťou na akútny glaukóm so zatvoreným uhlom  
Tento liek sa má používať s opatnosťou z dôvodu prítomnosti adrenalínu.

Má sa použiť najnižšia dávka potrebná pre dosiahnutie účinnej anestézie.

***Tento liek sa musí používať bezpečne a efektívne za primeraných podmienok:***

Adrenalin znižuje krvné zásobenie v d'asnách, čo môže potenciálne vyvolať lokálnu nekrózu tkaniva. Po mandibulárnej analgézií boli hlásené veľmi zriedkavé prípady dlhodobého alebo ireverzibilného poškodenia nervu alebo strata chuti.

Účinky lokálneho anestetika môžu byť znížené, ak sa tento liek injekčne podá do zapáleného alebo infikovaného tkaniva.

Dávku je potrebné znížiť aj pri hypoxii, hyperkaliémii a metabolickej acidóze.

Existuje riziko poranenia uhryznutím (pier, líc, sliznice a jazyka), obzvlášť u detí; preto je potrebné pacientov poučiť, aby nežuvali žuvačku, ani nejedli, až kým sa neobnoví normálna citlivosť.

Tento liek obsahuje siričitan sodný. Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus (kŕč svalstva priedušiek).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v 1 náplni s obsahom 1,7 ml injekčného roztoku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ak existuje akékoľvek riziko alergickej reakcie, na anestéziu použite iný liek (pozri časť 4.3).

### **Opatrenia pri používaní**

#### *Riziko spojené s náhodným intravaskulárnym podaním*

Náhodné podanie injekcie intravaskulárne môže spôsobiť náhly vzostup hladín adrenalínu a artikaínu v systémovom obeh. To môže byť sprevádzané závažnými nežiaducimi reakciami, ako sú kŕče, nasledované depresiou centrálnej nervovej sústavy, kardiopulmonálnou depresiou a kómou, ktorá môže progredovať až do zastavenia dýchania a srdcovej činnosti.

Aby sa počas podávania injekcie zabránilo preniknutiu ihly do cievy, pred podaním lokálneho anestetika je potrebné vykonať aspiračný test. Neprítomnosť krvi na injekčnej striekačke nie je zárukou, že nedošlo k preniknutiu ihly do cievy.

#### *Riziko spojené s náhodným intraneurálnym podaním*

Náhodné podanie injekcie intraneurálne môže viesť k retrográdnemu prenikaniu lieku pozdĺž nervu.

Ak pacient pocíti počas vpichu injekcie elektrický šok alebo je podanie injekcie mimoriadne bolestivé, je potrebné vždy ihlu mierne povytiahnuť, aby nedošlo k intraneurálnemu podaniu injekcie a zabránilo sa poraneniu nervov v súvislosti s blokádou nervov. Ak dôjde k poškodeniu nervu ihlou, neurotoxický účinok môže byť zhoršený potenciálnou chemickou neurotoxicitou artikaínu a prítomnosťou adrenalínu, ktorý môže zhoršiť krvné zásobenie nervu a zabrániť lokálnemu odplaveniu artikaínu.

## **4.5. Liekové a iné interakcie**

### **Interakcie s artikaínom**

#### **Interakcie vyžadujúce opatrenia pri používaní**

##### *Iné lokálne anestetiká*

Toxicita lokálnych anestetík je aditívna.

Celková dávka všetkých podaných lokálnych anestetík nesmie prekročiť maximálnu odporúčanú dávku použitých liekov.

##### *Sedatíva (utlmujúce centrálnu nervovú sústavu, napr. benzodiazepín, opioidy)*

Ak sa na zníženie pocitu strachu pacienta pred zákrokom použijú sedatíva, je potrebné použiť nižšie dávky anestetík, pretože lokálne anestetiká, rovnako ako sedatíva, pôsobia tlmivo na centrálny nervový systém, a ak sa použijú v kombinácii, tento účinok môže byť aditívny (pozri časť 4.2).

### **Interakcie s adrenalinom**

#### **Interakcie vyžadujúce opatrenia pri používaní**

##### *Prchavé halogénové anestetiká (napr. halotan)*

Majú sa použiť nižšie dávky tohto lieku z dôvodu senzibilizácie srdca na arytmogénne účinky katecholamínov: riziko závažnej ventrikulárnej arytmie.  
Pred podaním lokálneho anestetika počas celkovej anestézie sa odporúča konzultácia s anesteziológom.

*Látky blokujúce postgangliové adrenergne receptory (napr. guanadrel, guanetidín a alkaloidy z rastliny Rauwolfia)*

Majú sa použiť nižšie dávky tohto lieku pod prísny lekárskym dohľadom a s dôslednou aspiráciou, z dôvodu možnej zvýšenej odpovede na adrenergne vazokonstrikčné látky: riziko hypertenzie a iných kardiovaskulárnych účinkov.

*Neselektívne betaadrenergne blokátory (napr. propranolol, nadolol)*

Majú sa použiť znížené dávky tohto lieku kvôli možnému zvýšeniu krvného tlaku a zvýšenému riziku bradykardie.

*Tricyclické antidepresíva (TCA, napr. amitriptylín, dezipramín, imipramín, nortriptylín, maprotilín a protriptylín)*

Dávka a rýchlosť podávania tohto lieku sa majú znížiť z dôvodu zvýšeného rizika závažnej hypertenzie.

*Inhibitory COMT (katechol-O-metyltransferázy) (napr. entakapon, tolkapon)*

Môžu sa vyskytnúť arytmie, zvýšená srdcová frekvencia a kolísanie krvného tlaku.

Pacientom liečeným inhibítormi COMT sa má pri dentálnej anestézii podať nižšie množstvo adrenalínu.

*Inhibitory MAO (MAO-A-selektívne (napr. moklobemid), aj neselektívne (napr. fenelzín, tranilycypromín, linezolid))*

Ak nie je možné sa vyhnúť súbežnému používaniu týchto liekov, dávka a rýchlosť podávania tohto lieku sa majú znížiť a liek sa má použiť pod prísny lekárskym dohľadom, z dôvodu možného zosilnenia účinku adrenalínu vedúceho k riziku hypertenznej krízy.

*Lieky vyvolávajúce arytmiu (napr. antiarytmiká, ako je digitalis, chinidín)*

Ak sa pacientom súbežne podáva adrenalín a digitalisové glykozidy, podávaná dávka tohto lieku sa má znížiť z dôvodu zvýšeného rizika arytmie. Pred podaním sa odporúča dôsledná aspirácia.

*Oxytocické lieky ergotového typu (napr. metysergid, ergotamín, ergonovín)*

Používajte tento liek pod prísny lekárskym dohľadom, z dôvodu aditívneho alebo synergického zvýšenia krvného tlaku a/alebo ischemickej odpovede.

*Sympatomimetické vazopresoriká (hlavne kokaín, ale aj amfetamíny, fenylefrín, pseudoefedrín, oxymetazolín)*

Existuje riziko adrenergnej toxicity.

Ak sa v priebehu 24 hodín podalo sympatomimetické vazopresorikum, plánovaný dentálny zákrok sa má odložiť.

*Fenotiazíny (a iné neuroleptiká)*

Používajte s opatrnosťou u pacientov užívajúcich fenotiazíny a zvážte riziko hypotenzie z dôvodu možnej inhibície účinku adrenalínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### **Gravidita**

Štúdie na zvieratách s artikaínom 40 mg/ml + adrenalínom 10 mikrogramov/ml, ako aj so samotným artikaínom, nepreukázali nežiaduce účinky na graviditu, vývoj embrya/plodu, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Štúdie na zvieratách preukázali, že adrenalín má toxické účinky na reprodukciu v dávkach vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka (pozri časť 5.3).

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím artikaínu u gravidných žien, okrem použitia počas pôrodu.

Adrenalín a artikaín prestupujú cez placentárnu bariéru, artikaín v menšej miere ako iné lokálne anestetiká. Sérové koncentrácie artikaínu namerané u novorodencov dosahovali približne 30% hodnoty koncentrácie u matky. V prípade neúmyselného intravaskulárneho podania matke môže adrenalín znížiť perfúziu matrice.

Ubistesin sa má počas tehotenstva použiť iba po starostlivom zvážení pomeru prínosov a rizík.

Z dôvodu nižšieho obsahu adrenalínu sa má uprednostniť použitie Ubistesinu pred Ubistesinom forte.

### Dojčenie

V dôsledku rýchleho poklesu sérových koncentrácií artikaínu a jeho rýchlej eliminácie sa artikaín v materskom mlieku nenachádza v klinicky relevantných množstvách. Adrenalín prechádza do materského mlieka, ale taktiež má krátky biologický polčas.

Pri krátkodobom použití zvyčajne nie je potrebné prerušiť dojčenie, je možné začať dojčiť 5 hodín po anestézii.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách s použitím artikaínu 40 mg/ml + adrenalínu 10 mikrogramov/ml nepreukázali účinkov na fertilitu (pozri časť 5.3). V terapeutických dávkach sa neočakávajú nežiaduce účinky na fertilitu u ľudí.

## 4.7. Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kombinácia artikaínium-chloridu a adrenalínium-chloridu v injekčnom roztoku môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Ubistesinu sa môže vyskytnúť závrat (vrátane vertiga, poruchy videnia a únavy) (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu nemajú pacienti opúšťať dentálnu ambulanciu, kým sa im po dentálnom zákroku ich schopnosti plne neobnovia (zvyčajne do 30 minút).

## 4.8. Nežiaduce účinky

### a) Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie po podaní artikaínu/adrenalínu sú podobné tým, ktoré boli pozorované pri iných lokálnych anestetikách amidového typu/vazokonstrikčných látkach. Všeobecne sú tieto nežiaduce reakcie závislé od dávky. Môžu tiež byť následkom precitlivenosti, idiosynkrázie alebo zníženej tolerancie pacienta. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie sú poruchy nervového systému, reakcia v mieste podania injekcie, precitlivenosť, poruchy srdca, srdcovej činnosti a ciev.

Závažné nežiaduce reakcie sú zvyčajne systémové.

### b) Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie pochádzajú zo spontánnych hlásení, klinických štúdií a z literatúry.

Klasifikácia frekvencií sa riadi podľa nasledovnej konvencie:

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| Veľmi časté | ( $\geq 1/10$ )                  |
| Časté       | ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )     |
| Menej časté | ( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ ) |

|                 |                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------|
| Zriedkavé       | ( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )              |
| Veľmi zriedkavé | ( $< 1/10\,000$ )                                 |
| Neznáme         | (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Frekvencia      | Nežiaduce reakcie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                         | Časté           | Gingivitída                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                | Zriedkavé       | Alergické reakcie <sup>1</sup> , anafylaktické/anafylaktoidné reakcie <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                     | Zriedkavé       | Nervozita (nepokoj)/úzkosť <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | Neznáme         | Euforická nálada                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                 | Časté           | Neuropatie:<br>Neuralgia (neuropatická bolesť)<br>Hypoestézia/znecitlivenie (orálne a periorálne, faciálne) <sup>4</sup><br>Hyperestézia<br>Dyzestézia (orálna a periorálna), vrátane:<br>Dysgeúzia (napr. kovová chuť, poruchy vnímania chuti)<br>Ageúzia<br>Alodýnia<br>Termohyperestézia<br>Bolesť hlavy |
|                                                  | Menej časté     | Pocit pálenia                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                  | Zriedkavé       | Porucha tvárového nervu <sup>2</sup> (obrna, paralýza a paréza)<br>Hornerov syndróm (ptóza očného viečka, enoftalmus, mióza)<br>Somnolencia (ospalosť)<br>Nystagmus                                                                                                                                         |
|                                                  | Veľmi zriedkavé | Parestézia <sup>3</sup> (trvalá hypoestézia a strata chuti, prechodná parestézia) po zvodovej anestézii mandibulárneho alebo dolného alveolárneho nervu.                                                                                                                                                    |
|                                                  | Neznáme         | Presynkopa/synkopa (znížená úroveň alebo strata vedomia, závrat)<br>Kŕče/kŕče grand mal                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy oka</b>                               | Zriedkavé       | Diplopia (paralýza okohybných svalov) <sup>4</sup><br>Zhoršenie zraku (dočasná slepota, znížená ostrosť zraku) <sup>4</sup><br>Ptóza<br>Mióza<br>Enoftalmus<br>Mydriáza<br>Bolesť očí                                                                                                                       |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                  | Zriedkavé       | Hyperakúzia<br>Tinitus <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>         | Časté           | Bradykardia<br>Tachykardia                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                  | Zriedkavé       | Palpitácie                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>           | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Neznáme           | Poruchy prevodového systému srdca (atrioventrikulárny blok, zástava srdca)                     |
| <b>Poruchy ciev</b>                                               | Časté             | Hypotenzia (s možným cirkulačným kolapsom)                                                     |
|                                                                   | Menej časté       | Hypertenzia                                                                                    |
|                                                                   | Zriedkavé         | Návaly tepla, bledosť                                                                          |
|                                                                   | Neznáme           | Lokálna/regionálna hyperémia<br>Vazodilatácia<br>Vazokonstrikcia                               |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            | Zriedkavé         | Bronchospazmus/astma<br>Dyspnoe <sup>2</sup>                                                   |
|                                                                   | Neznáme           | Dysfónia (zachrípnutie) <sup>1</sup>                                                           |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        | Časté             | Opuch jazyka, pier, ďasien                                                                     |
|                                                                   | Menej časté       | Stomatitída, glositída<br>Nevoľnosť, vracanie, hnačka                                          |
|                                                                   | Zriedkavé         | Exfoliácia ďasien/ústnej sliznice (odlupovanie)/ulcerácia                                      |
|                                                                   | Neznáme           | Dysfágia<br>Opuch tváre<br>Glossodýnia                                                         |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | Menej časté       | Vyrážka (výsev)<br>Svrbenie                                                                    |
|                                                                   | Zriedkavé         | Angioedém (tváre/jazyka/pier/hrdla/hrtana/periorbitálny edém)<br>Žihľavka                      |
|                                                                   | Neznáme           | Erytém<br>Hyperhidróza                                                                         |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | Menej časté       | Bolesť krku                                                                                    |
|                                                                   | Zriedkavé         | Svalové záškľby <sup>4</sup>                                                                   |
|                                                                   | Neznáme           | Zhoršenie neuromuskulárnych symptómov v prípade Kearnssovho-Sayrerovho syndrómu<br>Trismus     |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste vpichu</b>                  | Menej časté       | Reakcia/bolesť v mieste vpichu                                                                 |
|                                                                   | Zriedkavé         | Odlupovanie sliznice v mieste vpichu/nekróza<br>Únava, asténia (slabosť)/zimomriavky (zimnica) |
|                                                                   | Neznáme           | Miestny opuch<br>Pocit horúčavy<br>Pocit chladu                                                |

## c) Popis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>1</sup> Alergické reakcie sa nemajú zamieňať s epizódami synkopy (srdcové palpitácie spôsobené adrenalinom). Výraz alergické reakcie zahŕňa aj nasledovné používané výrazy: hypersenzitivita, vrátane hypersenzitívnych reakcií Typu IV a pozitívneho testu na alergiu.

<sup>2</sup> Popísaný bol výskyt faciálnej paralýzy 2 týždne po podaní artikaínu v kombinácii s adrenalinom a stav bol po 6 mesiacoch bez zmien.

<sup>3</sup> Tieto neurálne chorobné stavy sa môžu vyskytnúť s rozličnými príznakmi abnormálnych vnemov. Parestézia môže byť definovaná ako spontánne abnormálny, zvyčajne nebolestivý vnem (napr. pálenie, pichanie, brnenie alebo svrbenie) pretrvávajúci po predpokladanom trvaní anestézy. Väčšina hlásených

prípádov parestézie po dentálnom zákroku je prechodnej povahy a odznejú v priebehu niekoľkých dní, týždňov alebo mesiacov.

Trvalá parestézia, väčšinou po zvodovej anestézii nervu v sánke, je charakterizovaná pomalým, nekompletným zotavením alebo absenciou zotavenia.

<sup>4</sup> Niekoľko nežiaducich udalostí, ako je rozrušenosť, úzkosť/nervozita, tras, poruchy reči môžu byť varovnými prejavmi pred útlmom CNS. Ak sa takéto prejavy vyskytnú, je potrebné pacienta požiadať, aby rýchlo dýchal (hyperventilácia) a má byť sledovaný (pozri časť 4.9).

<sup>5</sup> Výraz “anafylaktická reakcia” zahŕňa nasledovné používané výrazy: anafylaktický šok a hypersenzitivita Typu I.

#### d) Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 18 rokov bol podobný ako u dospelých. Boli však častejšie pozorované náhodné poranenia mäkkých tkanív, najmä u detí vo veku od 3 do 7 rokov, z dôvodu dlhšej anestézie mäkkých tkanív.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9. Predávkovanie**

#### **Typy predávkovania**

Predávkovanie lokálnym anestetikom sa v širšom slova zmysle často používa na popis:

- celkového predávkovania,
- relatívneho predávkovania, ako je:
  - neúmyselné podanie injekcie do cievy alebo
  - nezvyčajne rýchla absorpcia do systémovej cirkulácie alebo
  - oneskorený metabolizmus a eliminácia lieku.

Pri relatívnom predávkovaní sa u pacienta vyskytnú príznaky už počas prvých minút. Naopak pri celkovom predávkovaní sa prejavy toxicity, v závislosti od miesta podania injekcie, vyskytnú neskôr po podaní injekcie.

#### **Príznaky**

Keďže stav excitácie je prechodný alebo sa nemusí vyskytnúť, prvým prejavom predávkovania (celkového alebo relatívneho) môže byť ospalosť prechádzajúca do bezvedomia a zástava dýchania.

#### Predávkovanie spôsobené artikaínom:

Príznaky sú závislé od dávky a majú progresívnu závažnosť v oblasti neurologických prejavov (presynkopa, synkopa, bolesť hlavy, nepokoj, nervozita, stav zmätenosti, dezorientácia, závrat (točenie hlavy), tremor, stupor, hlboký útlm CNS, strata vedomia, kóma, kŕče (vrátane tonicko-klonických záchvatov), poruchy reči (napr. dyzartria, logorea), vertigo, poruchy rovnováhy (nerovnováha), poruchy oka (mydriáza, rozmazané videnie, poruchy akomodácie) nasledované vaskulárnou toxicitou (bledosť (lokálna, regionálna, celková)), respiračnou toxicitou (apnoe (zastavenie dýchania), bradypnoe, tachypnoe, zívanie, respiračná depresia) a nakoniec srdcovou toxicitou (zástava srdca, myokardiálna depresia). Acidóza zhoršuje toxické účinky lokálnych anestetík.

#### Predávkovanie spôsobené adrenalínom:

Príznaky sú závislé od dávky a majú progresívnu závažnosť v oblasti neurologických prejavov (nepokoj, nervozita, presynkopa, synkopa), nasledované vaskulárnou toxicitou (bledosť (lokálna, regionálna,

celková)), respiračnou toxicitou (apnoe (zastavenie dýchania), bradypnoe, tachypnoe, respiračná depresia) a nakoniec srdcovou toxicitou (zástava srdca, myokardiálna depresia).

### Liečba predávkovania

Ak sa vyskytnú nežiaduce účinky, podávanie injekcie lokálneho anestetika sa musí ihneď zastaviť.

*Všeobecné základné opatrenia:*

- diagnostika (respirácia, krvný obeh, vedomie),
- resuscitácia a/alebo udržanie vitálnych funkcií (respirácia a krvný obeh),
- podanie kyslíka,
- intravenózne prístup.

*Špeciálne opatrenia:*

|                                                    |                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypotenzia/Synkopa:                                | Horizontálna poloha, ak je to potrebné, intravaskulárne podanie roztoku fyziologického elektrolytu, i.v. vazopresíva                                                                        |
| Postupujúca kardiovaskulárna depresia/bradykardia: | i.v. podanie inotropnej látky, podanie kyslíka                                                                                                                                              |
| Kardiovaskulárna zástava:                          | Okamžitá kardiopulmonálna resuscitácia, privolanie lekára záchranej služby.                                                                                                                 |
| Anafylaktický šok:                                 | Privolanie lekára záchranej služby, medzitým uloženie do protišokovej polohy, podanie infúzie roztoku fyziologického elektrolytu, ak je to potrebné, i.v. vazopresíva, i.v. antihistaminika |
| Kŕče:                                              | Ochrana pacienta pred sprievodnými zraneniami, ak je to potrebné, podanie antikonvulzív                                                                                                     |

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, Lokálne anestetiká  
ATC kód: N01BB58

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky:

Artikaín, lokálne anestetikum amidového typu, reverzibilne blokuje nervové vedenie prostredníctvom dobre známeho mechanizmu bežne pozorovaného aj pri iných lokálnych anestetikách amidového typu. Mechanizmus účinku pozostáva zo zníženia alebo zabránenia rozsiahlemu prechodnému zvýšeniu permeability excitabilných membrán pre sodík ( $\text{Na}^+$ ), čo sa normálne dosahuje miernou depolarizáciou membrány. Tieto účinky vedú k anestetickému účinku. So zvyšujúcim sa anestetickým účinkom v nerve sa prah elektrickej excitability postupne zvyšuje, miera zvýšenia akčného potenciálu klesá a vedenie vzruchu sa spomaľuje. Hodnota  $\text{pK}_a$  artikaínu sa odhaduje na 7,8.

Adrenalín, ako vazokonstrikčná látka, účinkuje priamo na alfa- a beta-adrenergné receptory; prevažuje beta-adrenergný účinok. Adrenalín predlžuje účinok artikaínu a znižuje riziko nadmerného vychytávania artikaínu do systémovej cirkulácie.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Ubistesin začína účinkovať po 1,5 - 1,8 minútach pri infiltračnej anestézii a po 1,4 - 3,6 minútach pri zvodovej anestézii.

Dĺžka anestetického účinku Ubistesinu je 45 až 60 minút pri pulpálnej anestézii a 120 až 300 minút pri anestézii mäkkých tkanív.

Neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakodynamických vlastnostiach medzi dospelými a pediatrickou populáciou.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### • Artikaín

Absorpcia: V troch publikovaných klinických štúdiách, ktoré popisujú farmakokinetický profil kombinácie artikaíniumchloridu 40 mg/ml s adrenalinom 10 alebo 5 mikrogramov/ml, sa hodnoty T<sub>max</sub> pohybovali v rozmedzí od 10 do 12 minút a hodnoty C<sub>max</sub> sa pohybovali v rozmedzí od 400 do 2100 ng/ml.

V klinických skúšaní u detí bola po podaní infiltračnej anestézie s dávkou 2 mg/kg telesnej hmotnosti C<sub>max</sub> 1382 ng/ml a T<sub>max</sub> 7,78 minút.

Distribúcia: Silná väzba artikaínu na bielkoviny sa pozorovala u humánneho sérového albumínu (68,5 - 80,8 %) a u  $\alpha/\beta$ -globulínov (62,5 - 73,4 %). Väzba na  $\gamma$ -globulín (8,6 - 23,7 %) bola omnoho nižšia. Adrenalin je vazokonstrikčná látka, ktorá sa pridáva k artikaínu s cieľom spomaliť jeho absorpciu do systémového obehu, a tým predĺžiť udržanie aktívnej koncentrácie artikaínu v tkanive. Plazmatický distribučný objem bol približne 4 l/kg.

Biotransformácia: Karboxylová skupina artikaínu podlieha v tkanive a v krvi hydrolýze nešpecifickými esterázami. Keďže táto hydrolýza je veľmi rýchla, asi 90 % artikaínu sa týmto spôsobom deaktivuje. Artikaín je navyše metabolizovaný v mikrozómoch pečene. Kyselina artikaínová je hlavným produktom metabolizmu artikaínu, ktorý je indukovaný cytochrómom P450, v ďalšom kroku sa metabolizuje na glukuronid kyseliny artikaínovej.

Eliminácia: Po podaní dentálnej injekcie je eliminačný polčas artikaínu približne 20 - 40 minút. V klinických skúšaní sa preukázalo, že plazmatické koncentrácie artikaínu a kyseliny artikaínovej sa rýchlo znižovali po podaní injekcie submukozálne. Veľmi malé množstvo artikaínu sa zistilo v plazme po 12 až 24 hodinách od podania injekcie. V priebehu 8 hodín po podaní sa viac ako 50% dávky vylúčilo močom, v 95 % ako kyselina artikaínová. V priebehu 24 hodín sa vylúčilo močom približne 57 % (68 mg) a 53 % (204 mg) dávky. Renálna eliminácia nezmeneného artikaínu predstavovala len približne 2 % z celkovej eliminácie.

## 5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, chronickej toxicity, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili pri podávaní v terapeutických dávkach žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V supratherapeutických dávkach má artikaín tlmivé účinky na srdce a môže sa prejaviť jeho vazodilatačný účinok. Adrenalin vykazuje sympatomimetické účinky.

Subkutánne injekcie artikaínu v kombinácii s adrenalinom vyvolali po 4 týždňoch každodenného opakovaného podávania nežiaduce účinky u potkanov od 50 mg/kg/deň a u psov od 80 mg/kg/deň. Tieto zistenia však majú iba malý význam pre klinické použitie, keďže sa používa na akútne podanie.

V embryotoxických štúdiách s artikaínom sa nepozorovalo žiadne zvýšenie miery fetálnej úmrtnosti alebo malformácií pri podávaní denných intravenózných dávok až do 20 mg/kg u potkanov a 12,5 mg/kg u králikov.

Teratogenita bola pozorovaná u zvierat liečených adrenalínom iba vtedy, ak boli vystavené dávkam považovaným za dostatočne presahujúce maximálnu expozíciu u človeka, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané s artikaínom 40 mg/ml + adrenalínom 10 mikrogramov/ml podanými subkutánne v dávkach až do 80 mg/kg/deň neodhalili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu, embryonálny/fetálny vývin alebo prenatálny, či postnatálny vývin.

Nebol pozorovaný žiadny genotoxický účinok pri *in vitro* a *in vivo* štúdiách vykonaných s artikaínom samotným alebo v *in vivo* štúdiách vykonaných s artikaínom v kombinácii s adrenalínom. *In vitro* a *in vivo* štúdie genotoxicity s adrenalínom priniesli opačné zistenia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

Bezvodý siričitan sodný (E221)  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková 14 % (na úpravu pH)  
Roztok hydroxidu sodného 9 % (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

### **6.2. Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote do 25 °C.  
Náplne uchovávať v dôkladne uzavretom vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5. Druh obalu a obsah balenia**

Náplň z bezfarebného skla typu I s gumovou zátkou a hliníkovým viečkom s bielym gumovým diskom.

Veľkosť balenia: Balenie (plechovka) obsahuje 50 sklenených náplní, každá s objemom 1,7 ml.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Aby sa zabránilo infekcii (napr. prenosu vírusu hepatitídy), striekačka a ihly použité na odobratie roztoku musia byť vždy nové a sterilné.

Tento liek sa nesmie použiť, ak je roztok zakalený alebo došlo k zafarbeniu.  
Sklenené náplne sú určené na jednorazové použitie. Ak sa použije iba časť náplne, zvyšok sa musí zlikvidovať.  
Použite ihneď po otvorení náplne.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Sklenené náplne sa majú z plechovky vyberať opatrne, aby sa predišlo rezným poraneniam.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PIERREL S.P.A.  
Strada Statale Appia 7bis 46/48  
810 43 Capua (CE)  
Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

01/0141/01-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8.4.2001  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21.05.2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2026