SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ubistesin 4% articaine met 1/200 000 adrenaline, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

	1 ml oplossing voor injectie bevat	1 patroon met 1,7 ml oplossing voor injectie bevat
Articaïne hydrochloride	40 mg	68 mg
Epinefrine (adrenaline) (als hydrochloride)	5 microgram	8,5 microgram
Hulpstoffen met bekend effect		
Natriumsulfiet (E221)	0,6 mg	1,02 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 3,6 tot 4,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lokale en locoregionale anesthesie bij tandheelkundige ingrepen.
Ubistesin 1/200 000 is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 4 jaar (of vanaf 20 kg lichaamsgewicht).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor professioneel gebruik door artsen of tandartsen.

Dosering

Voor alle populaties moet de laagste dosis worden gebruikt die tot effectieve anesthesie leidt.
De benodigde dosering moet per individu worden bepaald.

Voor een routine-ingreep is de normale dosis voor volwassen patiënten de inhoud van 1 patroon, maar het is mogelijk dat minder dan de inhoud van 1 patroon voldoende is voor effectieve anesthesie. Ter beoordeling van de tandarts zijn er mogelijk meer patronen nodig voor uitgebreide ingrepen, zonder de maximale aanbevolen dosis te overschrijden.

Voor de meeste tandheelkundige routine-ingrepen heeft het de voorkeur om Ubistesin 1/200 000 te gebruiken.
Voor complexere ingrepen, zoals die waarbij uitgesproken hemostase nodig is, heeft het de voorkeur om Ubistesin 1/100 000 te gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van sedativa om de angst van de patiënt te verminderen:

De maximale veilige dosis van lokale anesthetica kan bij gesedeerde patiënten worden verlaagd vanwege een toegevoegd effect op de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5).

Volwassenen en adolescenten (12 t/m 18 jaar)
Bij volwassenen en adolescenten is de maximale dosis articaïne 7 mg/kg met een absolute maximale dosis articaïne van 500 mg. De maximale dosis articaïne van 500 mg komt overeen met een gezonde volwassene van meer dan 70 kg lichaamsgewicht.

De tabel hieronder illustreert de aanbevolen maximumdosis voor Ubistesin 1/200 000:

Lichaams-gewicht patiënt (kg)	**Maximumdosis articaïnehydro-chloride (mg)**	**Dosis epinefrine (mg)**	**Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)**
40	280	0,035	7,0 (4,1 patronen)
50	350	0,044	8,8 (5,2 patronen)
60	420	0,053	10,5 (6,2 patronen)
70 of meer	490	0,061	12,3 (7,0 patronen)

Kinderen (4 t/m 11 jaar)
De veiligheid van Ubistesin 1/200 000 bij kinderen van 4 jaar en jonger is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De te injecteren hoeveelheid moet worden bepaald op grond van de leeftijd en het gewicht van het kind en de omvang van de operatie. De gemiddelde effectieve dosis articaïne is 2 mg/kg en 4 mg/kg voor respectievelijk eenvoudige en complexe ingrepen. De laagste dosis die tot effectieve tandheelkundige anesthesie leidt, moet worden gebruikt. Bij kinderen in de leeftijd van 4 jaar (of vanaf 20 kg lichaamsgewicht) en ouder is de maximale dosis articaïne 7 mg/kg alleen met een absolute maximale dosis van 385 mg articaïne voor een gezond kind van 55 kg lichaamsgewicht.

De tabel hieronder illustreert de maximale aanbevolen dosis voor Ubistesin 1/200 000:

Lichaams-gewicht patiënt (kg)	**Maximumdosis articaïnehydro-chloride (mg)**	**Dosis epinefrine (mg)**	**Totaal volume (ml) en equivalent in aantal patronen (1,7 ml)**
20	140	0,018	3,5 (2,1 patronen)
30	210	0,026	5,3 (3,1 patronen)
40	280	0,035	7,0 (4,1 patronen)
55	385	0,048	9,6 (5,6 patronen)

Speciale patiëntgroepen

Ouderen en patiënten met een nierfunctiestoornis:

Wegens gebrek aan klinische gegevens moet extra voorzichtigheid in acht worden genomen zodat de laagste dosis wordt toegediend die leidt tot effectieve anesthesie bij ouderen en bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).
Bij deze patiënten kan een verhoogde plasmaconcentratie van het geneesmiddel optreden, met name na herhaald gebruik. Als er opnieuw een injectie moet worden gegeven, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord, om eventuele tekenen van een relatieve overdosering vast te stellen (zie rubriek 4.9).

Patiënten met een leverfunctiestoornis:
Bijzondere voorzorg moet worden genomen om de laagste dosis toe te dienen die leidt tot effectieve anesthesie bij patiënten met een leverfunctiestoornis, met name na herhaald gebruik, hoewel 90% van articaïne eerst wordt geïnactiveerd door onspecifieke plasma-esterases in het weefsel en het bloed.

Patiënten met plasmacholinesterasedeficiëntie:
Er kunnen verhoogde plasmaconcentraties van het middel optreden bij patiënten met cholinesterasedeficiëntie of patiënten die behandeld worden met acetylcholinesteraseremmers, omdat het product voor 90% wordt geïnactiveerd door plasma-esterases, zie rubriek 4.4 en 5.2. Daarom moet de laagste dosis worden gebruikt die tot effectieve anesthesie leidt.

Wijze van toediening

Infiltratie en perineuraal gebruik in mondholte.

Lokale anesthetica moeten met voorzichtigheid worden geïnjecteerd wanneer er sprake is van ontsteking en/of infectie op de plaats van de injectie. De injectiesnelheid moet zeer traag zijn (1 ml/min).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:
Dit geneesmiddel mag uitsluitend worden gebruikt door of onder toezicht van artsen of tandartsen die voldoende zijn getraind en bekend zijn met de diagnose en behandeling van systemische toxiciteit. De beschikbaarheid van geschikte reanimatieapparatuur en medicatie moet worden geverifieerd vóór toediening van regionale anesthesie met lokale anesthetica, zodat onmiddellijke behandeling van eventuele respiratoire en cardiovasculaire noodgevallen mogelijk is. De staat van bewustzijn van de patiënt moet worden gemonitord na elke injectie met een lokaal anestheticum.

Bij gebruik van Ubistesin 1/200 000 voor infiltratie of regionale blok-anesthesie, moet de injectie altijd langzaam en met voorafgaande aspiratie worden gegeven.

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor articaïne (of een ander lokaal anestheticum van het amide-type), voor epinefrine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met epilepsie die niet onder controle wordt gehouden door behandeling.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het gebruik van dit geneesmiddel is het belangrijk:
- Te informeren naar de huidige behandelingen en voorgeschiedenis van de patiënt;
- Mondeling contact te houden met de patiënt
- Reanimatieapparatuur bij de hand te hebben (zie rubriek 4.9).

Bijzondere waarschuwingen

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen en uitstel van tandheelkundige ingrepen moet worden overwogen als de aandoening ernstig en/of instabiel is.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen:
De laagste dosis die tot effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt in geval van:

- Hartritme- en geleidingsstoornissen (bijv. 2e of 3e graads atrioventriculair blok, duidelijke bradycardie)
- Acuut gedecompenseerd hartfalen (acuut congestief hartfalen)
- Hypotensie
- Patiënten met paroxismale tachycardie of absolute aritmie met snelle hartslag
- Patiënten met instabiele angina pectoris of een voorgeschiedenis van recent (minder dan 6 maanden geleden) myocardinfarct
- Patiënten met recente (3 maanden) coronaire-bypassoperatie
- Patiënten die niet-cardioselectieve bètablokkers gebruiken (bijv. propranolol) (risico op hypertensieve crisis of ernstige bradycardie), (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met ongecontroleerde hypertensie
- Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva, aangezien deze werkzame stoffen het cardiovasculaire effect van epinefrine kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen:

Patiënten met epileptische aandoening:
Alle lokale anesthetica moeten zeer voorzichtig worden gebruikt, vanwege hun convulsieve werking.

Patiënten met plasmacholinesterasedeficiëntie:
Een plasmacholinesterasedeficiëntie kan worden vermoed wanneer klinische tekenen van overdosering optreden bij een gebruikelijke dosering van anesthesie en wanneer een vasculaire injectie is uitgesloten. In dit geval moet voorzichtigheid worden betracht bij de volgende injectie en moet een lagere dosis worden toegediend.

Patiënten met nierziekte:
De laagste dosis die tot effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Patiënten met ernstige leverziekte:
Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van een leverziekte, hoewel 90% van articaïne eerst wordt geïnactiveerd door onspecifieke plasma-esterasen in het weefsel en het bloed.

Patiënten met myasthenia gravis behandeld met acetylcholinesteraseremmers:
De laagste dosis die tot effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Patiënten met porfyrie:
Ubistesin 1/200 000 mag bij patiënten met acute porfyrie uitsluitend worden gebruikt als er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Geschikte voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij alle patiënten met porfyrie, aangezien dit geneesmiddel porfyrie kan opwekken.

Patiënten met gelijktijdige behandeling met gehalogeneerde inhalatie-anesthetica:

De laagste dosis van het geneesmiddel die tot effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met trombocytenaggregatieremmers/anticoagulantia:
Ubistesin 1/200 000 dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die trombocytenaggregatieremmers/anticoagulantia gebruiken of die lijden aan een coagulatiestoornis, vanwege het hogere risico op bloedingen. Het hogere risico op bloeding wordt meer geassocieerd met de ingreep dan met het geneesmiddel.

Oudere patiënten:
Bij oudere patiënten kan een verhoogde plasmaconcentratie van het geneesmiddel optreden, met name na herhaald gebruik. Als er opnieuw een injectie moet worden gegeven, moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord, om eventuele tekenen van een relatieve overdosering vast te stellen (zie rubriek 4.9).
Daarom moet de laagste dosis die tot effectieve anesthesie leidt, worden gebruikt.

Het gebruik van Ubistesin 1/200 000 in plaats van Ubistesin 1/100 000 moet worden overwogen vanwege het lagere epinefrinegehalte van 5 microgram/ml bij:

- Patiënten met cardiovasculaire ziekte (bijv. hartfalen, coronaire hartziekte, voorgeschiedenis van myocardinfarct, hartaritmie, hypertensie)

- Patiënten met cerebrale circulatiestoornis, voorgeschiedenis van beroerte:
  Aanbevolen wordt om tandheelkundige behandeling met articaïne/epinefrine na een beroerte zes maanden uit te stellen, vanwege het hogere risico op volgende beroertes.

- Patiënten met ongecontroleerde diabetes:
  Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het hyperglykemische effect van epinefrine.

- Patiënten met thyreotoxicose:
  Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van epinefrine.

- Patiënten met feochromocytoom:
  Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van epinefrine.

- Patiënten met gevoeligheid voor acuut geslotenkamerhoekglaucoom:
  Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege de aanwezigheid van epinefrine.

De laagste dosis die tot effectieve anesthesie leidt, moet worden gebruikt.

Dit geneesmiddel moet veilig en effectief worden gebruikt onder de juiste omstandigheden:
Epinefrine vermindert de doorbloeding van het tandvlees, en veroorzaakt daardoor mogelijk plaatselijke weefselnecrose.

Zeer zeldzame gevallen van aanhoudende of onomkeerbare zenuwbeschadiging en smaakverlies zijn gemeld na mandibulaire blokanalgesie.

De effecten van een lokaal anestheticum kunnen zwakker zijn als dit geneesmiddel in een ontstoken of geïnfecteerd gebied wordt geïnjecteerd.

De dosis moet ook worden verlaagd in geval van hypoxie, hyperkaliëmie en metabole acidose.

Er is een risico op bijttrauma (lippen, wangen, slijmvlies en tong), vooral bij kinderen; de patiënt moet op de hoogte worden gebracht dat eten en kauwgom kauwen moet worden vermeden tot het normale gevoel is hersteld.

Dit geneesmiddel bevat natriumsulfiet (E221), dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme kan veroorzaken.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Als er een risico op een allergische reactie bestaat, kies dan een ander anestheticum (zie rubriek 4.3).

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Risico bij accidentele intravasculaire injectie:
Accidentele intravasculaire injectie kan een plotselinge hogere concentratie van epinefrine en articaïne in de systemische circulatie veroorzaken. Dit kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, zoals convulsies, gevolgd door depressie van het centrale zenuwstelsel en cardiorespiratoire depressie en coma, uiteindelijk overgaand in ademhalingsstilstand en circulatiestilstand.
Om ervoor te zorgen dat de naald geen bloedvat aanprikt tijdens de injectie moet daarom aspiratie worden uitgevoerd voordat het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd. De afwezigheid van bloed in de spuit garandeert echter niet dat intravasculaire injectie is voorkomen.

Risico bij intraneurale injectie:
Accidentele intraneurale injectie kan ertoe leiden dat het geneesmiddel op retrograde wijze langs de zenuw beweegt.
Om intraneurale injectie te voorkomen en zenuwletsels in verband met zenuwblokkades te vermijden, moet de naald altijd een beetje worden teruggetrokken als de patiënt tijdens de injectie het gevoel heeft van een elektrische schok of als de injectie uitermate pijnlijk is. Als zenuwletsels ten gevolge van de naald optreden, kan het neurotoxische effect verergeren door de potentiële chemische neurotoxiciteit van articaïne en de aanwezigheid van epinefrine, omdat het de perineurale bloedtoevoer kan verstoren en lokale wash-out van articaïne kan verhinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met articaïne

Interacties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen voor gebruik:

Andere lokale anesthetica:
De toxiciteit van lokale anesthetica is een additieve toxiciteit.
De totale dosis van alle lokale anesthetica die worden toegediend mag niet groter zijn dan de maximale aanbevolen dosis van de gebruikte anesthetica.

Sedativa (middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, bijv. benzodiazepine, opiaten):
Als sedativa worden gebruikt voor het verminderen van de angst van de patiënt, moeten verlaagde doses van anesthetica worden gebruikt, omdat lokale anesthetica, net als sedativa, het centrale zenuwstelsel onderdrukken en in combinatie een additief effect kunnen hebben (zie rubriek 4.2).

Interacties met epinefrine

Interacties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen voor gebruik:

Gehalogeneerde vluchtige anesthetica (bijv. halothaan):
Verlaagde doses van dit geneesmiddel moeten worden gebruikt vanwege sensibilisatie van het hart voor de aritmogene effecten van catecholamines: risico op ernstige ventriculaire aritmie.
Overleg met de anesthesist voorafgaand aan toediening van een lokaal anestheticum tijdens algehele anesthesie wordt aanbevolen.

Postganglionaire adrenerge blokkers (bijv. guanadrel, guanethidine en rauwolfia-alkaloïden):
Er moeten verlaagde doses van dit geneesmiddel worden gebruikt onder strikt medisch toezicht, met voorzichtige aspiratie, vanwege de mogelijk toegenomen reactie op adrenerge vasoconstrictoren: risico op hypertensie en andere cardiovasculaire effecten.

Niet-selectieve bèta-adrenerge blokkers (bijv. propranolol, nadolol):
Er moeten verlaagde doses van dit geneesmiddel worden gebruikt vanwege een mogelijke stijging van de bloeddruk en een verhoogd risico op bradycardie.

(TCA's) tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline en protriptyline):
De dosis en toedieningssnelheid van dit geneesmiddel moeten worden verlaagd vanwege een verhoogd risico op ernstige hypertensie.

COMT-remmers (catechol-O-methyltransferaseremmers) (bijv. entacapon, tolcapon):
Aritmieën, versnelde hartslag en variaties in bloeddruk kunnen voorkomen.

Aan patiënten die COMT-remmers gebruiken moet een verlaagde hoeveelheid epinefrine worden gegeven bij tandheelkundige anesthesie.

MAO-remmers (zowel A-selectieve (bijv. moclobemide) als niet-selectieve (bijv. fenelzine, tranylcypromine, linezolid):
Als gelijktijdig gebruik van deze middelen niet kan worden vermeden, moeten de dosis en de toedieningssnelheid van dit geneesmiddel worden verlaagd, en moet het geneesmiddel onder strikt medisch toezicht worden gebruikt vanwege een mogelijk sterker effect van epinefrine, met risico op hypertensieve crisis tot gevolg.

Geneesmiddelen die aritmieën veroorzaken (bijv. antiaritmica zoals digitalis, kinidine):
De dosis van toediening van dit geneesmiddel moet worden verlaagd vanwege het verhoogde risico op aritmie wanneer patiënten gelijktijdig epinefrine en digitalisglycosiden krijgen toegediend. Zorgvuldige aspiratie voorafgaand aan de toediening wordt aanbevolen.

Oxytocische geneesmiddelen van het ergot-type (bijv. methysergide, ergotamine, ergonovine):
Gebruik dit geneesmiddel onder strikt medisch toezicht vanwege de bijkomende of synergistische stijgingen in bloeddruk en/of ischemische reactie.

Sympathicomimetische vasopressoren (bijv. hoofdzakelijk cocaïne maar ook amfetaminen, fenylefrine, pseudo-efedrine, oxymetazoline):
Er bestaat een risico op adrenerge toxiciteit.
Als er binnen 24 uur een sympathicomimetische vasopressor is gebruikt, moet de geplande tandheelkundige behandeling worden uitgesteld.

Fenothiazines (en andere antipsychotica):
Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten die fenothiazines gebruiken, vanwege het risico op hypotensie als gevolg van mogelijke remming van het effect van epinefrine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek met articaïne 40 mg/ml + epinefrine 10 microgram/ml, evenals met alleen articaïne, duiden niet op bijwerkingen voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Uit dieronderzoek is gebleken dat epinefrine in doses hoger dan de maximale aanbevolen dosis toxisch is voor de reproductie (zie rubriek 5.3).
Er is geen ervaring met het gebruik van articaïne bij zwangere vrouwen, behalve tijdens de bevalling. Epinefrine en articaïne passeren de placentabarrière, maar articaïne doet dat in mindere mate dan andere lokale anesthetica. Serumconcentraties van articaïne die werden gemeten bij pasgeboren zuigelingen waren ongeveer 30% van die bij de moeders. In geval van accidentele intravasculaire toediening bij de moeder, kan epinefrine de uteriene perfusie verminderen.

Tijdens de zwangerschap mag Ubistesin 1/200 000 alleen worden gebruikt na zorgvuldige analyse van de verhouding tussen voor- en nadelen.

Omdat Ubistesin 1/200 000 minder epinefrine bevat, heeft dit de voorkeur boven Ubistesin 1/100 000.

Borstvoeding

Als gevolg van de snelle daling van de serumconcentratie en de snelle eliminatie, worden geen klinisch relevante hoeveelheden articaïne in moedermelk aangetroffen. Epinefrine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft ook een korte halfwaardetijd. Doorgaans is het niet nodig om het geven van borstvoeding voor kortdurend gebruik op te schorten, te beginnen vanaf 5 uur na de anesthesie.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek met articaïne 40 mg/ml + epinefrine 10 microgram/ml duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Bij therapeutische doses zijn er naar verwachting geen bijwerkingen voor de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De combinatie articaïnehydrochloride met epinefrinehydrochloride oplossing voor injectie kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid (inclusief vertigo, visusstoornis en vermoeidheid) kan optreden na toediening van Ubistesin 1/200 000 (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten na de tandheelkundige ingreep de tandartspraktijk pas verlaten zodra ze weer hersteld zijn (doorgaans binnen 30 minuten).

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen na toediening van articaïne/epinefrine zijn gelijk aan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij andere lokale amide-anesthetica/vasoconstrictoren. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen dosisgerelateerd. Ze kunnen ook het gevolg zijn van overgevoeligheid, idiosyncrasie of verminderde tolerantie bij de patiënt. Zenuwstelselaandoeningen, lokale reactie op de injectieplaats, overgevoeligheid, hartstoornissen en vasculaire stoornissen zijn de bijwerkingen die het meest frequent voorkomen.
Ernstige bijwerkingen zijn doorgaans systemisch.

b) Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde bijwerkingen zijn afkomstig uit spontane meldingen, klinische onderzoeken en literatuur. Frequenties zijn ingedeeld volgens deze conventie:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Gingivitis
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische[1], anafylactische/ anafylactoïde reacties[5]
Psychische stoornissen	Zelden	Nervositeit (rusteloosheid)/ angst[4]
	Niet bekend	Euforische stemming
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Neuropathie: Neuralgie (zenuwpijn) Hypo-esthesie/doof gevoel (oraal en perioraal, faciaal)[3] Hyperesthesie Dysesthesie (oraal en perioraal), *inclusief* Dysgeusie (bijv. metaalsmaak, smaakstoornis) Ageusie Allodynie Thermohyperesthesie Hoofdpijn
	Soms	Branderig gevoel
	Zelden	Stoornis van de aangezichtszenuw[2] (verlamming, paralyse en parese) Horner-syndroom (ooglidptose, enoftalmie, miose) Somnolentie (slaperigheid) Nystagmus
	Zeer zelden	Paresthesie[3] (persisterende hypo-esthesie en smaakverlies, tijdelijke paresthesie) na mandibulaire of inferieure alveolaire zenuwblokkades
	Niet bekend	Presyncope/syncope (verminderd bewustzijn of bewustzijnsverlies, duizeligheid) Convulsie/tonisch-clonische aanval
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie (paralyse van oculomotorische

		spieren) Verminderd gezichtsvermogen (tijdelijke blindheid, verminderde gezichtsscherpte) Ptose Miose Enoftalmie Mydriase Oogpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Hyperacusis Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie Tachycardie
	Zelden	Hartkloppingen
	Niet bekend	Geleidingsstoornissen (atrioventriculair blok, hartstilstand)
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie (met mogelijk circulatoire collaps)
	Soms	Hypertensie
	Zelden	Opvliegers, bleekheid
	Niet bekend	Lokale/regionale hyperemie Vasodilatie Vasoconstrictie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme/astma Dyspneu
	Niet bekend	Dysfonie (heesheid)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Zwelling van tong, lippen, tandvlees
	Soms	Stomatitis, glossitis Misselijkheid, braken, diarree
	Zelden	Exfoliatie/ulceratie van tandvlees/mondslijmvlies
	Niet bekend	Dysfagie Zwelling van wangen Glossodynie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag (eruptie) Pruritus
	Zelden	Angio-oedeem (gezichts-/tong-/lip-/keel-/larynx-/periorbitaal oedeem) Urticaria
	Niet bekend	Erytheem Hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Nekpijn
	Zelden	Spiertrekkingen[4]
	Niet bekend	Verergering van de neuromusculaire manifestaties bij Kearns-Sayre-syndroom Trismus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Reactie op injectieplaats
	Zelden	Exfoliatie van injectieplaats/injectieplaatsne-crose Vermoeidheid, asthenie (zwakte)/koude rillingen
	Niet	Lokale zwelling

	bekend	Het heet hebben Het koud hebben

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

[1] Allergische reacties moeten niet ten onrechte worden aangezien voor syncopale episodes (hartkloppingen door epinefrine). De term 'allergische reacties' heeft ook betrekking op de volgende voorkeurstermen: overgevoeligheid, waaronder overgevoeligheidsreactie van type IV, en positief bij allergietest.

[2] Een vertraging van 2 weken in het ontstaan van de facialisparalyse is beschreven na toediening van articaïne in combinatie met epinefrine, en de aandoening was 6 maanden later nog onveranderd.

[3] Deze neurale pathologieën kunnen voorkomen met diverse symptomen van abnormale gewaarwordingen. Paresthesie kan worden gedefinieerd als spontane, abnormale, doorgaans niet-pijnlijke sensaties (bijv. branderig, prikkend of tintelend gevoel, of jeuk) lang na de verwachte duur van de anesthesie. De meeste gevallen van paresthesie die werden gemeld na tandheelkundige behandeling zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen enkele dagen, weken of maanden. Persisterende paresthesie, meestal na zenuwblokkades in de mandibula, wordt gekenmerkt door traag of onvolledig herstel of uitblijven van herstel.

[4] Diverse bijwerkingen, zoals agitatie, angst/nervositeit, tremor, spraakstoornis, kunnen waarschuwingssignalen zijn voorafgaand aan CZS-depressie. Wanneer deze tekenen worden waargenomen, moet de patiënt worden verzocht te hyperventileren en moet de patiënt worden gemonitord (zie rubriek 4.9.).

[5] De term 'anafylactische reactie' heeft betrekking op de volgende voorkeurstermen: anafylactische shock en overgevoeligheid type I.

d) Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten van 4 t/m 18 jaar was vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Accidenteel letsel aan de weke delen werd echter vaker waargenomen, met name bij kinderen van 3 t/m 7 jaar, als gevolg van de verlengde anesthesie van de weke delen.

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Soorten overdosering

De term 'overdosering van lokale anesthetica' wordt in de breedste zin vaak gebruikt om een beschrijving te geven van:

- absolute overdosering,
- relatieve overdosering zoals:
  - onbedoelde injectie in een bloedvat of
  - abnormaal snelle absorptie in de systemische circulatie of
  - vertraagde metabolisering en eliminatie van een geneesmiddel.

In geval van relatieve overdosering krijgen patiënten doorgaans symptomen binnen de eerste minuten. In geval van absolute overdosering treden later na de injectie tekenen van toxiciteit op, afhankelijk van de injectieplaats.

Symptomen

Als gevolg van een overdosering (absoluut of relatief), kunnen, omdat excitering voorbijgaand of afwezig kan zijn, de eerste manifestaties sufheid zijn die overgaat in bewusteloosheid en ademstilstand.
Ten gevolge van articaïne:
De symptomen zijn dosisafhankelijk en worden steeds ernstiger op het gebied van neurologische manifestaties (presyncope, syncope, hoofdpijn, rusteloosheid, agitatie, verwarde toestand, desoriëntatie, duizeligheid (lichtheid in het hoofd), tremor, stupor, diepe depressie van het CZS, bewustzijnsverlies, coma, convulsie (inclusief tonisch-clonische aanval), spraakstoornis (bijv. dysartrie, logorroe), vertigo, evenwichtsstoornis (disequilibrium)), oogmanifestaties (mydriase, wazig zicht, accomodatiestoornis), gevolgd door vasculaire (pallor (lokaal, regionaal, algemeen)), respiratoire (apneu (ademstilstand), bradypneu, tachypneu, geeuwen, ademhalingsdepressie) en ten slotte cardiale (hartstilstand, myocarddepressie) toxiciteit.

Acidose verergert het toxische effect van lokale anesthetica.

Ten gevolge van epinefrine:
De symptomen zijn dosisafhankelijk en worden steeds ernstiger op het gebied van neurologische manifestaties (rusteloosheid, agitatie, presyncope, syncope) gevolgd door vasculaire (pallor (lokaal, regionaal, algemeen)), respiratoire (apneu (ademstilstand), bradypneu, tachypneu, ademhalingsdepressie) en ten slotte cardiale (hartstilstand, myocarddepressie) toxiciteit.

Behandeling bij overdosering

De beschikbaarheid van reanimatieapparatuur en medicatie moet worden geverifieerd vóór toediening van regionale anesthesie met lokale anesthetica, zodat onmiddellijke behandeling van eventuele respiratoire en cardiovasculaire noodgevallen mogelijk is.
Vanwege de ernst van de symptomen van overdosering moeten artsen/tandartsen protocollen doorvoeren die zijn ingesteld op de noodzaak om de luchtwegen bijtijds vrij te maken en ondersteunende beademing toe te passen.
De bewustzijnstoestand van de patiënt moet worden gemonitord na elke injectie met een lokaal anestheticum. Bij tekenen van acute systemische toxiciteit moet injectie van het lokale anestheticum meteen worden gestopt. Verander de positie van de patiënt zo nodig in een liggende positie.
Symptomen gerelateerd aan het CZS (convulsies, CZS-depressie) moeten onmiddellijk worden behandeld met gepaste ondersteuning van de luchtwegen/ademhaling en de toediening van anticonvulsiva.

Optimale ondersteuning met toediening van zuurstof en beademing, ondersteuning van de bloedsomloop alsook behandeling van acidose kunnen een hartstilstand voorkomen.

Indien cardiovasculaire depressie optreedt (hypotensie, bradycardie), moet geschikte behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en/of inotrope middelen worden overwogen. Kinderen moeten doses krijgen die overeenstemmen met hun leeftijd en gewicht.
Als zich een hartstilstand voordoet, dient onmiddellijk reanimatie te worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel/lokale anesthetica/anesthetica, lokaal/amides/articaïne, combinatiemiddelen
ATC-code: N01BB58

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten:
Articaïne, een lokaal anestheticum van het amide-type, remt op omkeerbare wijze de geleiding van zenuwimpulsen door een welbekend mechanisme dat vaak wordt waargenomen bij andere amide-anesthetica. Dit bestaat uit het verminderen of voorkomen van de grote tijdelijke toename in de doorlaatbaarheid van exciteerbare membranen voor natrium (Na^+) die normaal gesproken wordt geproduceerd door lichte depolarisatie van de membraan. Deze effecten leiden de anesthetische werking. Naarmate de werking van het anestheticum zich verder uitbreidt in de zenuw, stijgt de drempel voor elektrische exciteerbaarheid geleidelijk, neemt de snelheid van de stijging van de actiepotentiaal af en vertraagt de geleiding van de impuls. De pKa van articaïne is geschat op 7,8.

Epinefrine, een vasoconstrictor, werkt direct in op zowel α- als β-adrenerge receptoren; β-adrenerge effecten overheersen. Epinefrine verlengt de duur van het effect van articaïne en vermindert het risico op overmatige opname van articaïne in de systemische circulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:
Ubistesin 1/200 000 heeft een werkingsintrede van 1,5-1,8 min. voor infiltratie en 1,4-3,6 min. voor zenuwblokkade. De anesthetische duur van Ubistesin 1/200 000 is 45 tot 60 minuten voor pulpale anesthesie en 120 tot 300 minuten voor anesthesie van weke delen.

Er werd geen verschil waargenomen in farmacodynamische eigenschappen tussen de volwassen en pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Articaïne

Absorptie: in drie gepubliceerde klinische onderzoeken waarin het farmacokinetische profiel van de combinatie van articaïnehydrochloride 40 mg/ml met epinefrine 10 of 5 microgram/ml wordt beschreven, lagen de T_{max}-waarden tussen de 10 en 12 minuten, waarbij de C_{max}-waarden varieerden van 400 tot 2100 ng/ml.
In klinische onderzoeken die werden uitgevoerd bij kinderen, was C_{max} 1382 ng/ml en T_{max} 7,78 min. na infiltratie van een dosis van 2 mg/kg lichaamsgewicht.

Distributie: hoge eiwitbinding van articaïne werd waargenomen met humaan serumalbumine (68,5-80,8%), en α/β -globulinen (62,5-73,4%). Binding aan γ -globuline (8,6-23,7%) was veel lager.
Epinefrine is een vasoconstrictor die wordt toegevoegd aan articaïne om de absorptie in de systemische circulatie te vertragen waardoor een actieve concentratie in het weefsel voor langere tijd gehandhaafd blijft. Het distributievolume in plasma was ongeveer 4 l/kg.

Biotransformatie: articaïne is onderhevig aan hydrolyse van zijn carboxylgroep door niet-specifieke esterasen in het weefsel en in bloed. Omdat deze hydrolyse heel snel plaatsvindt, wordt ongeveer 90% van de articaïne op deze manier geïnactiveerd. Articaïne wordt ook gemetaboliseerd in de levermicrosomen. Articaïnezuur is het voornaamste product van cytochroom P450-geïnduceerde metabolisering van articaïne, dat verder wordt gemetaboliseerd tot articaïnezuurglucuronide.

Eliminatie: na tandheelkundige injectie was de eliminatiehalfwaardetijd van articaïne ca. 20-40 min. In een klinisch onderzoek bleken de plasmaconcentraties van articaïne en

articaïnezuur snel te dalen na submucosale injectie. Er werd zeer weinig articaïne aangetroffen in het plasma vanaf 12 tot 24 uur na de injectie. Binnen 8 uur na toediening was meer dan 50% van de dosis geëlimineerd in de urine, 95% als articaïnezuur. Binnen 24 uur was ongeveer 57% (68 mg) en 53% (204 mg) van de dosis geëlimineerd in de urine. Renale eliminatie van onveranderd articaïne was verantwoordelijk voor ongeveer 2% van de totale eliminatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen bij therapeutische doses. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, chronische toxiciteit, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Bij supratherapeutische doses heeft articaïne cardiodepressieve eigenschappen en kan het vasodilatoire effecten hebben. Epinefrine vertoont sympathicomimetische effecten. Subcutane injecties van articaïne in combinatie met epinefrine leidde tot bijwerkingen vanaf 50 mg/kg/dag bij ratten en 80 mg/kg/dag bij honden na 4 weken van dagelijks herhaalde toedieningen. Deze bevindingen hebben echter weinig relevantie voor het klinisch gebruik ervan als acute toediening.
In onderzoek naar embryotoxiciteit met articaïne werden geen toename in het foetale sterftecijfer of foetale misvormingen waargenomen bij dagelijkse i.v. doses van maximaal 20 mg/kg bij ratten en 12,5 mg/kg bij konijnen.
Teratogeniciteit werd alleen waargenomen bij dieren die behandeld waren met epinefrine na blootstelling die geacht wordt zo veel hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, dat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.
Onderzoek naar reproductietoxiciteit, uitgevoerd met articaïne 40 mg/ml + epinefrine 10 microgram/ml, toegediend via de subcutane route in doses tot 80 mg/kg/dag, liet geen bijwerkingen zien op de vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, of pre- en postnatale ontwikkeling.

Er werd geen genotoxisch effect waargenomen tijdens in-vitro- en in-vivo-onderzoeken die werden uitgevoerd met articaïne alleen of in een in-vivo-onderzoek dat werd uitgevoerd met articaïne in combinatie met epinefrine.
In-vitro- en in-vivo-onderzoeken naar genotoxiciteit met epinefrine leidden tot tegenstrijdige bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfiet (E221)
Natriumchloride
Zoutzuur 14% (om de pH-waarde aan te passen)
Natriumhydroxide oplossing 9% (om de pH-waarde aan te passen)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Onmiddellijk na opening van de patroon gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de patronen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Patroon bestaande uit kleurloos neutraal glas I.
Stop en rubber plaatje zijn vervaardigd uit butylrubber.
Aluminium dop vervaardigd uit een aluminium-ijzer-silicium-legering.

Blik met 50 patronen van elk 1,7 ml.

Ziekenhuisverpakkingen
6 blikken met 50 patronen van elk 1,7 ml (=300 patronen)
10 blikken met 50 patronen van elk 1,7 ml (=500 patronen)
11 blikken met 50 patronen van elk 1,7 ml (=550 patronen)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om het risico op infectie te vermijden (bijv. overdracht van hepatitis) moeten de spuit en naalden die worden gebruikt om de oplossing op te trekken altijd nieuw en steriel zijn.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is.

Patronen moeten voorzichtig uit het blik worden genomen om snijletsel te voorkomen.

De patronen zijn bestemd voor eenmalig gebruik. Als slechts een deel van een patroon wordt gebruikt, moet het restant worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 27863

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2002
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 18 juni 2026