

## 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	1,7 ml oplossing voor injectie bevat
Articaïne hydrochloride	40 mg	68 mg
Epinefrine (adrenaline) als Epinefrine (Adrenaline) hydrochloride	5 microgram	8,5 microgram
Hulpstoffen		
Natriumsulfiet (E221)	0,6 mg	1,02 mg
Natrium	0,443 mg	0,753 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie  
De oplossing is een heldere, niet opalescente, kleurloze vloeistof met een pH van 3,6 tot 4,4.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Lokale anesthesie (infiltratie- en geleidingsanesthesie) in de tandheelkunde tijdens kleine ingrepen.  
Ubistesin 1/200 000 is aangewezen bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Ubistesin 1/200 000 is uitsluitend aangewezen voor gebruik in de tandheelkunde. Ubistesin 1/200 000 mag niet toegediend worden aan kinderen onder de 4 jaar (zie rubriek 4.3).

#### **Dosering**

Het kleinst mogelijke volume oplossing dat nog doeltreffende anesthesie veroorzaakt, dient gebruikt te worden.

#### **Volwassenen:**

Voor extractie van maxillaire tanden is 1,7 ml Ubistesin 1/200 000 per tand (68 mg articaïne hydrochloride, 8,5 microgram epinefrine (adrenaline) als hydrochloride) meestal voldoende; pijnlijke injecties in het verhemelte kunnen hierdoor vermeden worden. Bij meervoudige extracties van naast elkaar liggende tanden is een verminderde hoeveelheid injectievloeistof vaak mogelijk.

Indien een incisie of hechting in het verhemelte noodzakelijk is, wordt een injectie van ongeveer 0,1 ml (per incisie resp. hecht prik) aangeraden.

Voor vlotte extracties van mandibulaire voorkiezen is infiltratie-anesthesie met 1,7 ml Ubistesin 1/200 000 per tand meestal voldoende; in enkele gevallen is een buccale herinjectie van 1 a 1,7 ml noodzakelijk. In zeldzame gevallen kan een injectie in het mandibulaire foramen aangewezen zijn.

Vestibulaire injecties van 0,5 – 1,7 ml Ubistesin 1/200 000 per tand worden aangeraden voor de voorbereiding van ongecompliceerde tandholten en kroonstompen van mandibulaire premolaren.

Bij de behandeling van mandibulaire voorkiezen moet geleidingsanesthesie gebruikt worden.

#### Speciale populaties:

*Ouderen:* Verhoogde plasmaspiegels van Ubistesin 1/200 000 kunnen voorkomen bij oudere patiënten door verminderd metabolisme en een lager distributievolume. Het risico op accumulatie van Ubistesin 1/200 000 stijgt in het bijzonder na herhaalde toediening. De dosering dient verminderd te worden ten opzichte van de aanbevelingen voor volwassenen, rekening houdend met mogelijke hart- of leveraandoeningen (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met leverstoornis:* Articaïne wordt eveneens gemetaboliseerd door de lever. Lagere doseringen van articaïne kunnen nodig zijn bij patiënten met leverdysfunctie wegens verlengde effecten en systemische accumulatie (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met nierstoornis:* Articaïne en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. Lagere doseringen van articaïne kunnen nodig zijn bij patiënten met ernstige renale dysfunctie wegens verlengde effecten en systemische accumulatie (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met een bijzonder genotype:* Bij patiënten waarvan geweten is dat ze een aangeboren of verworven deficiëntie hebben van de plasma cholinesterase activiteit, is het gebruik van Ubistesin 1/200 000 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Andere relevante speciale populaties:*

De dosering dient eveneens verminderd te worden bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen (angina pectoris, arteriosclerose, zie rubriek 4.3 en 4.4) en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen innemen waarvan geweten is dat er interactie is met articaïne en/of epinefrine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Dosisaanbeveling voor speciale populaties: Een lagere dosering wordt daarom aanbevolen in al deze gevallen (een minimaal volume Ubistesin 1/200 000 dat nog adequate anesthesie veroorzaakt).

#### Pediatrische populatie:

De in te spuiten hoeveelheid dient bepaald te worden in functie van de leeftijd en het gewicht van het kind en de omvang van de ingreep.

*Kinderen  $\geq$  4 jaar en adolescenten 13 – 18 jaar:*

Aanbevolen dosis Ubistesin 1/200 000 bij kinderen:

Lichaamsgewicht (kg)	Aanbevolen dosis	
	Articaïne / mg/kind	Anestheticum / ml/kind
20 - <30	10-40	0,25 ml – 1 ml
30 - <40	20-80	0,5 ml – 2 ml
40 - <45		

Door het feit dat articaïne snel diffundeert in de weefsels en de botdensiteit bij kinderen lager is dan bij volwassenen, kan infiltratie-anesthesie verkozen worden boven geleidingsanesthesie in de pediatrische populatie.

*Kinderen < 4 jaar:* Veiligheid en werkzaamheid werden niet vastgesteld. Ubistesin 1/200 000 is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 4 jaar (zie rubriek 4.3).

Maximale aanbevolen dosering:

*Volwassenen:*

De maximale dosis articaïne bij gezonde volwassenen is 7 mg/kg lichaamsgewicht (500 mg voor een patiënt met een gewicht van 70 kg), overeenkomend met 12,5 ml Ubistesin 1/200 000.

De maximale dosis komt overeen met 0,175 ml van de oplossing per kg lichaamsgewicht.

*Kinderen:*

De in te spuiten hoeveelheid dient bepaald te worden aan de hand van de leeftijd en het gewicht van het kind en de omvang van de ingreep.

Dien niet meer toe dan 7 mg articaïne/kg (0,175 ml Ubistesin 1/200 000/kg) lichaamsgewicht.

Maximale dosis Ubistesin 1/200 000 aanbevolen bij kinderen :

Lichaamsgewicht (kg) (Overeenkomstige pediatrische leeftijd groepen volgens de ± limieten van groeitabellen)	Maximale toegelaten dosis op basis van 7 mg/kg lichaamsgewicht	
	articaïne mg/kind	anestheticum ml/kind
20 - <30	140	3.5
30 - <40	210	5.25
40 - <45	280	7.0
45 - <50	315	7.9
50 - <60	350	8.7
60 - <70	420	10.5
70 - <80	490	12.2

Ubistesin 1/100 000 is eveneens beschikbaar en kan meer geschikt zijn voor langer durende procedures en wanneer er een risico van aanzienlijke bloeding in het operatieveld bestaat (zie rubriek 5.1 voor meer informatie over de duur van de anesthesie).

**Wijze van toediening**

Voor dentaal gebruik.

Om intravasculaire injectie te voorkomen moet men altijd zorgvuldig een aspiratietest uitvoeren in ten minste twee richtingen (rotatie van de naald met 180°), hoewel een negatieve aspiratietest niet per definitie een onbedoelde of onopgemerkte intravasculaire injectie kan uitsluiten.

De snelheid van injectie mag niet hoger zijn dan 0,5 ml per 15 seconden, ofwel 1 patroon per minuut.

Ernstige systemische reacties als gevolg van een accidentele intravasculaire injectie kunnen in de meeste gevallen vermeden worden door een injectietechniek - na aspiratie, langzaam 0,1 - 0,2 ml injecteren en vervolgens langzaam de resterende vloeistof, niet eerder dan 20 - 30 seconden later, toedienen.

Geopende patronen mogen niet gebruikt worden voor andere patiënten. Restanten moeten weggegooid worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Ubistesin 1/200 000 mag niet gebruikt worden bij:

- kinderen onder de 4 jaar
- patiënten met (een voorgeschiedenis van) overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, natriumsulfiet (E221) of een van de overige hulpstoffen.
- patiënten hemorragische diathesen – verhoogd risico op bloeding in het bijzonder bij geleidingsanesthesie.

Vanwege de aanwezigheid van het lokale anestheticum articaïne, mag Ubistesin 1/200 000 niet gebruikt worden in geval van:

- bekende allergie of overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type,
- patiënten met een gekende deficiëntie in de plasma cholinesterase activiteit, eveneens door geneesmiddelen geïnduceerde vormen,
- ernstige, ongecontroleerde of onbehandelde storing van de hartimpuls-initiatie en hartgeleiding (bijv. AV block graad II en III, uitgesproken bradycardie)
- acute gedecompenseerde hartinsufficiëntie,
- ernstige hypotensie,
- injectie in ontstoken weefsel omwille van falen van de behandeling door verminderde penetratie van articaïne in het ontstoken weefsel.

Door de aanwezigheid van epinefrine als toegevoegde vaatvernauwer mag Ubistesin 1/200 000 niet gebruikt worden in geval van:

- Hartaandoeningen zoals:
  - onstabiele angina pectoris,
  - recent hartinfarct,
  - recente coronaire arteriële bypass operatie,
  - refractaire aritmieën en paroxysmale tachycardie of hoog frequente, continue aritmie,
  - onbehandelde of ongecontroleerde ernstige hypertensie,
  - onbehandelde of ongecontroleerd congestief hartfalen,
- Gelijktijdig gebruik van monoamine oxidase (MAO) remmers of tricyclische antidepressiva (zie rubriek 4.5).

Vanwege de aanwezigheid van sulfiet als hulpstof mag Ubistesin 1/200 000 niet gebruikt worden in geval van:

- allergie of overgevoeligheid voor sulfiet,
- ernstige bronchiale astma.

Ubistesin 1/200 000 kan acute allergische reacties teweeg brengen met anafylactische symptomen (bijv. bronchospasmen).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ubistesin 1/200 000 moet extra zorgvuldig gebruikt worden bij:

- ernstig verminderde nierfunctie,
- angina pectoris (zie rubrieken 4.2 en 4.3),
- arteriosclerose,
- aanzienlijk verminderde bloedstolling of behandeling met anticoagulantia (zie rubriek 4.5),
- ongecontroleerde of onbehandelde thyrotoxicose,
- nauwe-hoek-glaucoom,
- diabetes mellitus,
- longaandoeningen - in het bijzonder allergische astma,
- feochromocytoom,

Onopzettelijke intravasculaire toediening dient vermeden te worden (zie rubriek 4.2). Accidentele intravasculaire injectie of accidentele overdosering kan convulsies veroorzaken, gevolgd door blokkade van het centrale zenuwstelsel of hart-/ademstilstand (zie rubriek 4.9). Reanimatie apparatuur, zuurstof, en andere noodmedicatie dienen beschikbaar te zijn voor onmiddellijk gebruik.

Aangezien lokale anesthetica van het amide type eveneens gemetaboliseerd worden door de lever, dient Ubistesin 1/200 000 met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met leveraandoeningen. Patiënten met ernstige leverziekten hebben een groter risico op het ontwikkelen van toxische plasmaconcentraties.

Het product dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met verminderde cardiovasculaire functies aangezien zij minder in staat zijn te compenseren voor functionele veranderingen geassocieerd met de verlenging van de AV-geleiding welke veroorzaakt wordt door deze geneesmiddelen.

Het product dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie, in het bijzonder dienen hoge doseringen vermeden te worden.

Er is een kans op een positieve uitslag bij dopingcontroles uitgevoerd bij sporters. Articaine staat niet vermeld op de huidige WADA lijst, en de op de lijst vermelde epinefrine is niet verboden indien gebruikt als vasoconstrictor in lokale anesthetica.

Bij patiënten die anticoagulantia of remmers van de bloedstolling (bijv. heparine of acetylsalicylzuur) innemen, is er over het algemeen een verhoogd risico op bloeding. Accidentele vasopunctie bij het toedienen van het lokale anestheticum kan ernstige bloedingen veroorzaken (zie ook rubriek 4.5).

Door de verminderde doorbloeding van de pulpa, veroorzaakt door de aanwezigheid van epinefrine, moet men bij de voorbereiding van cariës of kronen rekening houden met het risico op een onopgemerkte geopende pulpa.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (0,033 micromol overeenkomend met 0,76 µg natrium) per 1,7 ml, dit is te beschouwen als "natriumvrij". E221 natriumsulfiet. Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme veroorzaken.

Dit product moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die fenothiazines of niet-selectieve bètablokkers gebruiken (zie rubriek 4.5).

#### Voorzorgen voor gebruik:

Elke keer dat een lokaal anestheticum wordt gebruikt dienen de volgende geneesmiddelen / therapie aanwezig te zijn:

- Anticonvulsieve middelen (benzodiazepines of barbituraten), spierverslappers, glucocorticoïden, atropine en vasoconstrictoren of adrenaline alsook een elektrolytenoplossing in geval van ernstige allergische of anafylactische reactie.
- Reanimatie apparatuur (in het bijzonder een bron van zuurstof) welke kunstmatige ventilatie kan bieden, indien nodig.
- Zorgvuldige en constante monitoring van cardiovasculaire en respiratoire (adequaatheden van ventilatie) vitale functies en de mate van bewustzijn van de patiënt dient gemonitord te worden na elke injectie van een lokaal anestheticum. Rusteloosheid, angst, oorsuizen, duizeligheid, troebel zicht, tremoren, depressie, of slaperigheid kunnen vroege tekens zijn van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.9).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Patiënten die MAO-remmers gebruiken of tricyclische antidepressiva

Het sympathicomimetisch effect van epinefrine kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of tricyclische antidepressiva (zie ook rubriek 4.3).

##### Patiënten die orale antidiabetica gebruiken

Epinefrine kan de insulineafgifte in de pancreas remmen en daardoor het effect van orale antidiabetica verminderen.

##### Patiënten die niet-selectieve bètablokkers gebruiken

Bij gelijktijdig gebruik van niet-cardioselectieve bètablokkers kan epinefrine in Ubistesin 1/200 000 leiden tot verhoogde bloeddruk.

##### Patiënten die fenotiazine gebruiken

Fenotiazine kan het bloeddrukverhogend effect van epinefrine verminderen of omkeren. Gelijktijdig gebruik van deze middelen moeten over het algemeen vermeden worden. In situaties waar gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de patiënt zorgvuldig gemonitord worden.

##### Patiënten die bloedstollingsremmers gebruiken

Gedurende behandeling met bloedstollingsremmers neemt de bloedingsneiging toe (zie ook rubriek 4.4).

##### Inhalatie-anesthetica

Sommige inhalatie-anesthetica, zoals halothaan, kunnen het hart sensibiliseren voor catecholamines en daardoor aritmieën veroorzaken na toediening van Ubistesin 1/200 000.

##### Pediatrische populatie

Er worden geen significante verschillen verwacht betreffende geneesmiddeleninteracties tussen de volwassenen en de pediatrie populatie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Ubistesin 1/200 000 bij zwangere vrouwen. Ten aanzien van het gebruik van articaïne tonen studies bij dieren geen directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryonale / foetale ontwikkeling, op de geboorte of op de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Uit dieronderzoek met epinefrine is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik tijdens de zwangerschap. Ubistesin 1/200 000 dient enkel tijdens de zwangerschap gebruikt te worden als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of articaïne en epinefrine in de moedermelk worden uitgescheiden. De uitscheiding van articaïne en epinefrine in melk is niet bij dieren onderzocht. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ubistesin 1/100 000 moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Daarom dienen borstvoeding gevende moeders na anesthesie met articaïne, de eerste hoeveelheid melk af te kolven en weg te gooien.

##### ***Vruchtbaarheid***

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Hoewel testpatiënten geen verslechtering van hun normale reacties bij het besturen van een voertuig vertoonden, zal de tandarts in elk individueel geval evalueren of er een mogelijke verminderde veiligheid is bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine. De patiënt mag de tandartspraktijk niet eerder dan 30 minuten na de injectie verlaten.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

In het algemeen kan het therapeutisch gebruik van Ubistesin 1/200 000 als zeer veilig beschouwd worden. Evaluatie van de causaliteit is moeilijk, omdat ofwel de onderliggende tandaandoening of de ingreep op de tand of het lokale anestheticum de oorzaak van de bijwerking kunnen zijn, en een expliciete differentiatie is niet mogelijk. De beschrijving van het veiligheidsprofiel van Ubistesin 1/200 000 is gebaseerd op data geïdentificeerd in gepubliceerde klinische onderzoeken en op data van bewaking na het op de markt brengen van de VHB-houder.

In klinische onderzoeken, was de meest frequente bijwerking pijn en procedurele pijn (4%), alsook gevoeligheid, hoofdpijn, en zwelling (1-1,3%). Verstoringen van de zenuwen kwamen in klinische onderzoeken soms of zelden voor. Data van bewaking na het op de markt brengen bevestigen het patroon beschreven in gepubliceerde klinische onderzoeken, maar gaven in het algemeen een lagere incidentie van bijwerkingen aan, waarbij rekening gehouden wordt dat systemen van spontane rapportering geen berekening van de incidentie toelieten.

Het algemene risico op verstoringen van de zenuwen (bijv. Hypoesthesie, paresthesie, smaakstoornissen) is laag volgens de ervaring na het op de markt brengen. In geval van vermoeden van overgevoeligheidsreacties, wordt een allergie-test aanbevolen.

##### b) Bijwerkingen in tabelvorm:

De samenvatting in tabelvorm is gebaseerd op data van gepubliceerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (N=2.960 patiënten) en aangevuld met een selectie van data na het op de markt brengen (5 jaar interval, ernstige ongewenste voorvallen).

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

Stelsel/orgaanklasse	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Niet bekend*: anafylactische shock
<b>Psychische stoornissen</b>	Soms : rusteloosheid
	Niet bekend*: angst
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak : hoofdpijn
	Soms : paresthesie, duizeligheid, hypoesthesie
	Zelden : dysgeusie, perifere neuropathie, slaperigheid, syncope
	Niet bekend*: convulsies, verminderd bewustzijn, bewustzijnsverlies, syncope, ageusie, grand mal convulsies, hypoesthesie van het gezicht, hypotonie, verlamming van de VIde zenuw

<b>Oogandoeningen</b>	Zelden : blepharospasme
	Niet bekend*: diplopie, verminderde gezichtsscherpte
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Soms : vertigo, oorpijn
	Niet bekend*: tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Zelden : hartkloppingen, tachycardie
	Niet bekend*: aritmie, bradycardie, hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zelden : bloeding, bleekheid
	Niet bekend*: hypotensie, bleekheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zelden : congestie van de sinussen
	Niet bekend*: apneu, dysfonie, dyspneu, oedeem van de larynx, oedeem van de farynx, pulmonair oedeem
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Soms : gingivitis, misselijkheid, braken
	Zelden : diarree, losse tand, buikpijn, cheilitis, constipatie, droge mond, dyspepsie, zweren in de mond, misselijkheid/braken, speekselvloed, gevoeligheid van de tanden, stomatitis
	Niet bekend*: orale hypoesthesie, oedeem van de mond, orale paresthesie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms : hyperhidrosis, pruritus, uitslag
	Niet bekend*: angio-oedeem, urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zelden : rugpijn, spierstijfheid
	Niet bekend*: osteonecrose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak : pijn, gevoeligheid, zwelling
	Soms : gezichtsoedeem, zwelling op de toedieningsplaats, pijn op de toedieningsplaats, hematoom op de toedieningsplaats
	Zelden : asthenie, rillingen, vermoeidheid, malaise, dorst
	Niet bekend*: necrose van de injectieplaats, ontsteking van de mucosa, oedeem van de mucosa
<b>Onderzoeken</b>	Soms : verlaagde bloeddruk, versneld hartritme, verhoogde bloeddruk
	Zelden : ECG tekenen van myocardischeemie, abnormale vitale tekenen, positieve allergietest
	Niet bekend*: onmeetbare bloeddruk, verminderde hartslag
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Vaak : procedurele pijn
	Zelden : verwonding van de mond, verkeerde toedieningsweg van het geneesmiddel, verwonding van de zenuwen
	Niet bekend*: verwonding van het tandvlees, wondcomplicaties

\* alle bijwerkingen die als niet bekend werden verzameld werden waargenomen na het op de markt brengen.

De waarnemingen geven aan dat het risico op bijwerkingen door tandheelkundige lokale anesthesie met Ubistesin 1/200 000 zeer laag is.



#### c) Beschrijving van specifieke bijwerkingen:

Twee types van bijwerkingen zijn van bijzonder klinisch belang, maar niet de meest frequent gemelde bijwerkingen. De voorstelling is voornamelijk gebaseerd op data van bewaking na het op de markt brengen.

#### Zenuwstoornissen

Zenuwstoornissen in de tandheelkunde kunnen verschillende redenen hebben, veroorzaakt door de onderliggende tandaanpak, door de tandheelkundige ingreep, maar ook als rechtstreekse bijwerking van tandheelkundige lokale anesthetica. Met een frequentie van waarnemen van twee voorvallen (1,15 daarvan niet ernstig) per 10 miljoen verkochte patronen, is het risico van dergelijke stoornissen laag. De bespreking van de gegevens is gericht op ernstige bijwerkingen, gezien de klinische relevantie van deze bijwerkingen met het risico van permanente beschadiging. De meerderheid van deze bijwerkingen waren omkeerbaar.

#### Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties werden slechts zelden geïdentificeerd in de bewaking na het op de markt brengen (2,86 voorvallen per 10 miljoen verkochte patronen). Meestal waren de reacties niet ernstig, maar levensbedreigende reacties kunnen niet volledig worden uitgesloten.

In geval van een vermoede overgevoelighedsreactie, wordt een allergie test aanbevolen met inbegrip van het testen van de individuele bestanddelen van het geneesmiddel.

#### d) Pediatrische populatie

De waarneming gedurende de bewaking na het op de markt brengen vertoont geen verschillen in het veiligheidsprofiel van kinderen in vergelijking met volwassenen.

### **4.9 Overdosering**

Er werden geen gevallen van overdosering gemeld gedurende de bewaking na het op de markt brengen. Desondanks kan overdosering niet volledig uitgesloten worden. Bijwerkingen (met een abnormaal hoge concentratie van het lokaal anaestheticum in het bloed) kunnen onmiddellijk optreden, als gevolg van accidentele intravasculair injecteren of als gevolg van abnormale absorptieomstandigheden, bijvoorbeeld in ontstoken of vaatrijke weefsels, of later, veroorzaakt door een echte overdosering volgend op een injectie van een overmatige hoeveelheid van de anaesthetische oplossing en kunnen zich manifesteren als symptomen van het centrale zenuwstelsel en/of als vasculaire symptomen.

#### Symptomen waarschijnlijk veroorzaakt door articaïne:

Cardiovasculaire symptomen (SOK Hartaandoeningen, Bloedvataandoeningen, Onderzoeken): daling van de bloeddruk, bradycardie, hartstilstand, geleidingsstoornissen.

Symptomen van het centrale zenuwstelsel (SOK Psychische stoornissen, Zenuwstelselaandoeningen, Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen, Maagdarmsstelselaandoeningen, Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, Onderzoeken): angst, coma, verwarde toestand, duizeligheid, dysgeusie, grand mal convulsie, spiertrekkingen, misselijkheid, verlamming van de ademhaling, versnelde ademhaling, rusteloosheid, slaperigheid, oorsuizen, tremor, braken.

De gevaarlijkste symptomen betreffende de afloop van dergelijk voorval zijn:

Daling van de bloeddruk, hartstilstand, geleidingsstoornis, grand mal convulsie, verlamming van de ademhaling, en slaperigheid/coma.

#### Symptomen waarschijnlijk veroorzaakt door epinefrine (adrenaline):

Bloeddruksymptomen (SOK Bloedvataandoeningen, Onderzoeken): verhoging van de systolische bloeddruk, verhoging van de diastolische bloeddruk, verhoging van de veneuze druk, verhoging van de pulmonaire arteriële druk, hypotensie

Hartsymptomen (SOK Hartaandoeningen): bradycardie, tachycardie, aritmie (bijv. atriale tachycardie, atrioventriculaire blok, ventriculaire tachycardie, premature ventriculaire contracties).

Deze symptomen kunnen resulteren in levensbedreigende situaties alsook pulmonair oedeem, hartstilstand, nierfalen en metabole acidose.

Verstoringen van het klinische beeld kunnen optreden door het gelijktijdige optreden van verschillende complicaties en bijwerkingen.

Behandeling:

Indien bijwerkingen optreden, dient de toediening van het lokaal anestheticum gestaakt te worden.

Algemene handelingen:

Parameters voor diagnose (ademhaling, circulatie, bewustzijn), onderhoud/herstel van de vitale functies, zoals ademhaling en bloedcirculatie, toediening van zuurstof, aanleg van een intraveneuze catheter.

Speciale handelingen:

Hypertensie: Verhoging van het bovenlichaam, indien nodig nifedipine sublinguaal.

Convulsies: Patiënten beschermen tegen bijkomende verwondingen, indien nodig benzodiazepines (bijv. diazepam intraveneus).

Hypotensie: Horizontale positie, indien nodig intravasculaire infusie van een totale electrolytenoplossing, vasopressoren (bijv. etilefrine i.v.).

Bradycardie: Atropine i.v.

Anafylactische shock: De arts van de urgentiedienst contacteren, in afwachting de patiënt in juiste positie voor shock behandeling brengen, overvloedige infusie van een totale electrolytenoplossing, indien nodig epinefrine i.v., cortisone i.v.

Hartstilstand: Onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie, de arts van de urgentiedienst contacteren.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: lokale anestetica, ATC code N01B B58

Werkingsmechanisme:

Ubistesin 1/200 000 bevat articaïne, een lokaal anestheticum van het amide-type, dat gebruikt wordt in de tandheelkunde. Het zorgt voor een omkeerbare remming in de prikkelbaarheid van vegetatieve, sensorische en motorische zenuwvezels. De werking van articaïne berust waarschijnlijk op het blokkeren van de potentiaalgevoelige natriumkanalen op het membraan van de zenuwvezel.

Epinefrine leidt lokaal tot vasoconstrictie en verminderde bloedtoevoer, waarbij de absorptie van articaïne wordt vertraagd. Dit resulteert in een hogere concentratie van het lokale anestheticum op de plaats van het effect voor een langere tijd, alsook voor een vermindering

van het voorkomen van systemische bijwerkingen. In geval van chirurgische ingrepen, is de bloedingsneiging verminderd.

#### Farmacodynamische effecten:

Inductie van lokale anesthesische effecten van Ubistesin 1/200 000 treedt op na een korte latentieperiode van 1-3 minuten bij infiltratie en na een iets langere latentieperiode na injectie met geleidingsanesthesie (tot zo'n 9 minuten na injectie).

De anesthesische werking van Ubistesin 1/200 000 in de pulpa duurt minimaal 45 minuten en in zachte weefsels 120 tot 240 minuten.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De mate van succes van anesthesie met Ubistesin 1/200 000 verschilt, afhankelijk van de aard van de anesthesie en de hiervoor reeds vermelde factoren. In het algemeen kan succes verwacht worden in 90% of meer van de gevallen na éénmalig gebruik indien het geneesmiddel wordt toegediend zoals aangewezen. Het blokkeren van de inferieure alveolaire zenuw heeft de grootste kans op mislukking. Herhaalde of bijkomende inspuitingen kunnen nodig zijn in geval van mislukking of in geval van verlengde tandheelkundige ingrepen en chirurgie. Speciale omstandigheden, bijv. acute irreversiebele pulpitis of mandibulaire molaren, kunnen speciale of alternatieve anesthesische technieken vereisen. Ubistesin 1/200 000 wordt gewoonlijk goed verdragen, maar bijwerkingen kunnen echter niet volledig worden uitgesloten (zie rubriek 4.8), in het bijzonder in geval van overdosering (zie rubriek 4.9).

#### Pediatrische populatie:

Het gebruik van Ubistesin 1/100 000 in de pediatrie populatie van 4 jaar en ouder wordt overwogen als verlengde anesthesie en verminderde bloedcirculatie gewenst is, bijv. gedurende tandheelkundige chirurgische ingrepen. Gezien Ubistesin beschikbaar is met een lager gehalte epinefrine (Ubistesin 1/200 000), wordt dit lokaal anestheticum verkozen bij de pediatrie populatie, samen met complexe maatregelen om pijnlijke ervaringen te voorkomen en angst te verminderen, waaronder sedatie.

Gezien pediatrie patiënten relatief vaak traumatische verwonding aan hun nog (residueel) verdoofde zachte weefsels ondervinden na toediening van lokale anesthetica in de tandartsenpraktijk (13% gemeld), dienen lokale anesthetica die de gepaste werkingsduur bieden gebruikt te worden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ubistesin 1/200 000 kan ongewenste systemische effecten vertonen na absorptie vanuit de toedieningsplaats of na verkeerdelijke intravasale injectie. Epinefrine verminderde de lokale bloedcirculatie en vertraagt de absorptie van het geneesmiddel.

#### Absorptie:

Ubistesin wordt snel en praktisch volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaspiegels van articaïne na intraorale injectie worden bekomen na 10 – 15 minuten.

#### Distributie:

Articaïne is tot 95% gebonden in het serum aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is 1,67l/kg; de eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 20 minuten.

#### Biotransformatie en eliminatie:

Articaïne wordt snel gehydrolyseerd door weefsel- en plasma-cholinesterases in zijn primaire inactieve metaboliet articaïnezuur, die verder gemetaboliseerd wordt tot articaïnezuurglucuronide. In vitro studies tonen aan dat het microsoom P450 isoenzyme systeem van de menselijke lever ongeveer 5% tot 10% van de beschikbare articaïne metaboliseert met nagenoeg kwantitatieve conversie tot articaïnezuur. Articaïne en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Epinefrine wordt snel gekataboliseerd in de lever en andere weefsels. De metabolieten worden uitgescheiden via de nieren.

#### Speciale populaties:

*Effect van leeftijd:* Er werden geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van Ubistesin 1/200 000 te evalueren bij pediatrische proefpersonen. Literatuurgegevens bekomen bij kinderen tussen de 3 en 12 jaar die infiltratieanesthesie kregen toegediend (articaïne 4% met epinefrine 1/200 000) in het vestibulum van de onderste of de bovenste kaak tijdens tandheelkundige ingrepen, vertoonden serumconcentraties die vergelijkbaar waren met die bij volwassenen. De  $t_{max}$  was duidelijk vroeger dan in vergelijkbare onderzoeken bij volwassenen, terwijl de plasmaklaring toegenomen was. Er is geen nood om een lagere mg/kg articaïne dosis limiet voor kinderen vast te leggen omwille van leeftijdsgebonden verschillen in de farmacokinetiek.

*Nier- en leverinsufficiëntie:* Er werden geen onderzoeken uitgevoerd met Ubistesin 1/200 000 bij patiënten met nier- of leverdysfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Symptomen van articaïne toxiciteit waren onafhankelijk van de toedieningsweg (IV, IM, SC en PO) en van de diersoort. Ze omvatten rillen, duizeligheid, en tonische en clonische convulsies.

De duur en de intensiteit van deze symptomen waren dosisafhankelijk; bij hoge dosering (enkele dosis van ca. 50-100 mg/kg) leidden de convulsies tot de dood en bij lage dosering verdwenen alle symptomen in 5 tot 10 minuten. Dodelijke doseringen van articaïne resulteerden in longoedeem bij muizen (IV en SC) en bij ratten (IV, IM, SC en PO). In een onderzoek met betrekking tot de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden geen negatieve effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen aan dosissen die parentale toxiciteit veroorzaakten.

Bij ratten, konijnen en katten liet articaïne geen effect zien op embryonale of foetale ontwikkeling in de uterus en geen skelet of orgaan afwijkingen. Jongen van moedermelk gevende ratten, die articaïne in hoge doseringen (80 mg/kg/dag) kregen die leidden tot zwangerschapstoxiciteit, vertoonden verlaat openen van de ogen en toegenomen mogelijkheid van falen van de "passive avoidance test".

Epinefrine was potentieel teratogeen bij ratten zij het bij doseringen van 25x hoger dan de therapeutische dosering bij mensen.

Na IV toediening, was door aanwezigheid van 1:100 000 epinefrine de toxiciteit van articaïne toegenomen bij ratten en muizen, maar niet bij konijnen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij 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**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren 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 broombutyl rubber.  
Goudkleurige aluminium dop vervaardigd uit een aluminium-ijzer-silicium-legering.

Blik met 50 patronen van elk 1,7 ml.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het product moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op afwezigheid van deeltjes, verkleuringen of beschadiging van het patroon. Het product mag niet worden gebruikt wanneer dergelijke defecten zijn waargenomen. Het product is voor eenmalig gebruik. Ongebruikt product dient onmiddellijk na aanbreken te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

3M Deutschland GmbH  
Carl-Schurz-Straße 1  
41453 Neuss  
Duitsland

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

RVG 27863

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

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

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 maart 2012