

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ubistesin 40 mg/ml + 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe	1 ml Injektionslösung enthält	1 Patrone mit 1.7 ml Injektionslösung enthält
Articainhydrochlorid	40 mg	68 mg
Epinephrin (Adrenalin) als hydrochlorid	5 Mikrogramm	8,5 Mikrogramm
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung		
Natriumsulfit (E 221)	0,6 mg	1,02 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar, nicht opaleszent und farblos.

pH 3,6 – 4,4

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokal- und Regionalanästhesie bei zahnärztlichen Behandlungen.

Ubistesin wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt ausschließlich durch Ärzte oder Zahnärzte.

Dosierung

Es soll für alle Patientengruppen die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet werden. Die erforderliche Dosis muss individuell ermittelt werden.

Für die meisten gängigen Eingriffe beträgt die normale Dosis für erwachsene Patienten 1 Patrone, aber es kann auch weniger als der Inhalt einer Patrone für eine wirksame Anästhesie ausreichend sein.

Nach Ermessen des Zahnarztes können für umfangreichere Eingriffe mehr Patronen erforderlich sein, ohne die maximal empfohlene Dosis zu überschreiten.

Für die meisten gängigen zahnärztlichen Eingriffe ist es ratsam Ubistesin 40 mg/ml + 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung zu verwenden.

Für komplexere Eingriffe, wie z. B. solche, die eine ausgeprägte Hämostase erforderlich machen, ist es besser Ubistesin forte 40 mg/ml + 10 Mikrogramm/ml Injektionslösung zu verwenden.

Begleitende Anwendung von Beruhigungsmitteln zur Verringerung der Angst des Patienten:

Die maximale sichere Dosis des Lokalanästhetikums kann bei sedierten Patienten aufgrund einer additiven Wirkung auf die Depression des zentralen Nervensystems reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

- **Erwachsene und Jugendliche (12 bis 18 Jahre)**

Für Erwachsene und Jugendliche beträgt die Höchstdosis Articain 7 mg/kg Körpergewicht mit einer absoluten Höchstdosis Articain von 490 mg. Die Höchstdosis Articain von 490 mg entspricht der für einen gesunden Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg oder mehr.

Die folgende Tabelle zeigt die empfohlene Höchstdosis für Ubistesin:

Körpergewicht (kg)	Höchstdosis von Articainhydrochlorid (mg)	Dosis von Epinephrin (Adrenalin) (mg)	Gesamtvolumen (ml) und entsprechende Anzahl an 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 oder mehr	490	0,061	12,3 (7,0 Patronen)

- **Kinder (4 bis 11 Jahre)**

Die Sicherheit von Ubistesin bei Kindern im Alter von 4 Jahren und darunter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die zu injizierende Menge sollte anhand von Alter und Körpergewicht des Kindes sowie vom Umfang der Operation bestimmt werden. Die durchschnittliche wirksame Dosis Articain beträgt 2 mg/kg Körpergewicht für einfache Eingriffe bzw. 4 mg/kg Körpergewicht für komplexe Eingriffe. Es soll die niedrigste für eine wirksame dentale Anästhesie ausreichende Dosis angewendet werden.

Bei Kindern von 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht) und älter beträgt die Höchstdosis Articain 7 mg/kg Körpergewicht mit einer absoluten Höchstdosis von 385 mg Articain bei einem gesunden Kind mit 55 kg Körpergewicht.

Die folgende Tabelle zeigt die empfohlene Höchstdosis für Ubistesin:

Körpergewicht (kg)	Höchstdosis von Articainhydrochlorid (mg)	Dosis von Epinephrin (Adrenalin) (mg)	Gesamtvolumen (ml) und entsprechende Anzahl an 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)

• **Besondere Patientengruppen**

Ältere Menschen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Aufgrund des Fehlens klinischer Daten soll bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besonders darauf geachtet werden, dass die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei diesen Patienten können insbesondere nach wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel des Arzneimittels auftreten. Für den Fall, dass eine Injektion wiederholt werden muss, soll der Patient engmaschig überwacht werden, um jedes Anzeichen einer relativen Überdosierung zu erkennen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen soll besonders darauf geachtet werden, dass die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet wird. Insbesondere gilt dies für den Fall der wiederholten Anwendung, auch wenn 90 % des Articains zunächst durch unspezifische Plasmaesterasen im Gewebe und Blut inaktiviert wird.

Patienten mit Plasma-Cholinesterase-Mangel:

Erhöhte Plasmaspiegel können bei Patienten mit Cholinesterasemangel oder unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren auftreten, da die Wirkstoffe zu 90 % durch Plasmaesterasen inaktiviert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Daher soll die niedrigste Dosis angewendet werden, die zu einer wirksamen Anästhesie führt.

Art der Anwendung

Infiltration und perineurale Anwendung in der Mundhöhle.

Bei Entzündungen und/oder Infektionen an der Injektionsstelle sind Lokalanästhetika mit Vorsicht zu injizieren. Die Injektionsrate soll sehr langsam sein (1 ml/min).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels:

Dieses Arzneimittel soll nur von oder unter Aufsicht von Ärzten oder Zahnärzten angewendet werden, die über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen in der Diagnose und Behandlung systemischer Vergiftungen verfügen. Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist eine entsprechende Notfallausrüstung mit geeigneten Geräten und Arzneimitteln zur Durchführung einer Wiederbelebung bereitzustellen, um eine sofortige Behandlung bei Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Notfällen zu ermöglichen. Der Bewusstseinszustand des Patienten soll nach jeder Injektion eines Lokalanästhetikums überwacht werden.

Bei der Anwendung von Ubistesin zur Infiltration oder Regionalblockanästhesie soll die Injektion immer langsam und mit vorheriger Aspiration erfolgen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (oder andere Lokalanästhetika vom Amid-Typ) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit unzureichend behandelter Epilepsie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Folgende Vorsichtsmaßnahmen müssen vor Anwendung des Arzneimittels getroffen werden:

- Abklären der aktuellen medikamentösen Therapie und Krankheitsgeschichte des Patienten;
- Aufrechterhalten des verbalen Kontakts zum Patienten;
- Bereithalten einer Ausrüstung zur Wiederbelebung (siehe Abschnitt 4.9).

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden und eine Verschiebung des zahnmedizinischen Eingriffs sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Erkrankung schwer und/oder der Allgemeinzustand labil ist.

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen:

Die niedrigste Dosis, die zu einer wirksamen Anästhesie führt, sollte in den folgenden Fällen angewendet werden:

- Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen (z. B. atrioventrikulärer Block des 2. oder 3. Grades, ausgeprägte Bradykardie)
- akute dekompensierte Herzinsuffizienz (akute kongestive Herzinsuffizienz)
- Hypotonie
- Patienten mit paroxysmaler Tachykardie oder absoluter Arrhythmie mit schneller Herzfrequenz
- Patienten mit instabiler Angina oder einem kürzlich erfolgten (vor weniger als 6 Monaten) Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- Patienten mit kürzlich (3 Monate) erfolgter Koronararterien-Bypass-Operation
- Patienten, die nicht-kardioselektive Beta-Blocker (z. B. Propranolol) einnehmen (Risiko einer hypertensiven Krise oder schweren Bradykardie) (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie
- begleitende Therapie mit trizyklischen Antidepressiva, da diese Wirkstoffe die kardiovaskulären Wirkungen von Epinephrin verstärken können (siehe Abschnitt 4.5)

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden:

Patienten mit Epilepsie:

Aufgrund ihrer krampfauslösenden Wirkung sollten alle Lokalanästhetika sehr vorsichtig angewendet werden. Bei Patienten mit unzureichend behandelter Epilepsie ist Ubistesin kontraindiziert (siehe 4.3).

Patienten mit Plasma-Cholinesterase-Mangel:

Ein Plasma-Cholinesterase-Mangel kann vermutet werden, wenn klinische Anzeichen einer Überdosierung bei üblicher Dosierung des Anästhetikums auftreten und eine Injektion in Blutgefäße ausgeschlossen werden kann. In diesem Fall sollte die nachfolgende Injektion mit Vorsicht durchgeführt und die Dosierung herabgesetzt werden.

Patienten mit Nierenerkrankungen:

Es soll die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden.

Patienten mit schwerer Lebererkrankung:

Dieses Arzneimittel soll bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen vorsichtig angewendet werden, obwohl 90 % des Articains zunächst durch unspezifische Plasmaesterasen im Gewebe und Blut inaktiviert werden.

Patienten mit Myasthenia gravis, die mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt werden:

Es soll die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden.

Patienten mit Porphyrie:

Ubistesin soll bei Patienten mit einer akuten Porphyrie nur dann angewendet werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht. Bei allen Patienten mit Porphyrie sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, da dieses Arzneimittel eine Porphyrie auslösen kann.

Patienten mit begleitender Behandlung durch halogenhaltige Inhalationsnarkotika:

Es soll die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien behandelt werden:

Ubistesin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulantien behandelt werden oder an einer Gerinnungsstörung leiden, da das Risiko von Blutungen erhöht ist. Das höhere Blutungsrisiko ergibt sich eher durch den Eingriff als durch das Arzneimittel.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten können insbesondere nach wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel des Arzneimittels auftreten. Für den Fall, dass eine Injektion wiederholt werden muss, soll der Patient engmaschig überwacht werden, um jedes Anzeichen einer relativen Überdosierung zu erkennen (siehe Abschnitt 4.9). Daher soll die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie erforderlich ist, angewendet werden.

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen sollte aufgrund des geringeren Epinephringehalts von 5 Mikrogramm/ml die Anwendung von Ubistesin 40 mg/ml + 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung anstatt Ubistesin forte 40 mg/ml + 10 Mikrogramm/ml Injektionslösung erwogen werden:

- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, in der Vergangenheit aufgetretenem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie)
- Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, Schlaganfällen in der Vorgeschichte:
Es wird empfohlen, die zahnärztliche Behandlung mit Articain/Epinephrin wegen des erhöhten Risikos von wiederkehrenden Schlaganfällen nach einem Schlaganfall um sechs Monate zu verschieben.
- Patienten mit unkontrolliertem Diabetes:
Dieses Arzneimittel sollte aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit Thyreotoxikose:
Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit Phäochromozytom:
Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit Anfälligkeit für ein akutes Engwinkelglaukom:
Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.

Es sollte die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreicht, angewendet werden.

Dieses Arzneimittel muss sicher und wirksam unter angemessenen Bedingungen angewendet werden:

Epinephrin hemmt den Blutfluss im Zahnfleisch, was zu lokalen Gewebenekrosen führen kann.

Sehr selten wurde von Fällen anhaltender oder irreversibler Verletzungen der Nerven und Geschmacksverlust nach mandibulärer Blockanalgesie berichtet.

Wird dieses Arzneimittel in entzündete oder infizierte Bereiche injiziert, kann dadurch die lokalanästhetische Wirkung beeinträchtigt werden.

Auch bei Hypoxie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose muss die Dosis reduziert werden.

Es besteht die Gefahr von Bissverletzungen (Lippen, Wangen, Schleimhaut oder Zunge), insbesondere bei Kindern; die Patienten sollten angewiesen werden, Kaugummikauen oder Essen zu vermeiden, bis das normale Gefühl wiederhergestellt ist.

Dieses Arzneimittel enthält Natriumsulfit (E221). Natriumsulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol (23 mg) Natrium pro Patrone, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion, ist ein anderes Anästhetikum zu wählen (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Risiko bei versehentlicher intravaskulärer Injektion:

Eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann plötzlich zu einer hohen Konzentration von Epinephrin und Articain im Blutkreislauf führen. Dies kann mit schweren Nebenwirkungen einhergehen, wie Krampfanfällen, gefolgt von ZNS- und kardiorespiratorischer Depression und Koma, und im weiteren Verlauf mit Atem- und Kreislaufstillstand verbunden sein. Somit sollte, um sicherzustellen, dass die Nadel während der Injektion nicht in ein Blutgefäß eindringt, vor Injektion dieses Lokalanästhetikums eine Aspirationsprobe durchgeführt werden. Allerdings garantiert das Fehlen von Blut in der Spritze nicht, dass eine intravaskuläre Injektion vermieden wurde.

Risiko bei intraneuraler Injektion:

Eine versehentliche intraneurale Injektion kann dazu führen, dass sich das Arzneimittel in retrograder Weise entlang der Nervenbahnen bewegt. Um eine intraneurale Injektion zu vermeiden und Nervenverletzungen im Zusammenhang mit Nervenblockaden zu verhindern, sollte die Nadel immer etwas zurückgezogen werden, wenn der Patient während der Injektion das Gefühl eines Stromschlags empfindet, oder wenn die Injektion besonders schmerzhaft ist. Wenn durch die Nadel Nervenverletzungen entstehen, kann der neurotoxische Effekt durch die potentiell chemisch neurotoxischen Eigenschaften von Articain verstärkt werden. Diese Wirkung wird durch das vorhandene Epinephrin noch verstärkt, weil dieses die perineurale Blutversorgung reduziert und damit die lokale Verteilung von Articain verhindert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Articain

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:

Andere Lokalanästhetika:

Die Toxizität von Lokalanästhetika ist additiv. Die Gesamtdosis aller angewendeten lokalen Anästhetika sollte die maximal empfohlene Dosis der angewendeten Arzneimittel nicht überschreiten.

Beruhigungsmittel (mit zentral dämpfender Wirkung, z. B. Benzodiazepine, Opiode):

Wenn Beruhigungsmittel eingesetzt werden, um die Angst des Patienten zu verringern, sollte die Dosis des Anästhetikums verringert werden, da Lokalanästhetika, wie Beruhigungsmittel, zentral dämpfende Arzneimittel sind, die in Kombination eine additive Wirkung haben können (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit Epinephrin

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:

Halogenhaltige Inhalationsnarkotika (beispielsweise Halothan):

Aufgrund der Sensibilisierung des Herzens für arrhythmogene Effekte von Katecholaminen sollte die Dosis dieses Arzneimittels wegen der Gefahr schwerer ventrikulärer Arrhythmien reduziert werden. Das Gespräch mit dem Anästhesisten vor der Anwendung des Lokalanästhetikums während einer Vollnarkose (Allgemeinanästhesie) wird empfohlen.

Postganglionäre adrenerge Blocker (z. B. Guanadrel, Guanethidin und Rauwolfia-Alkaloide):

Aufgrund der möglicherweise verstärkten Reaktion auf adrenerge Vasokonstriktoren sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht eine reduzierte Dosis dieses Arzneimittels angewendet werden, mit einer vorsichtigen Aspirationskontrolle, wegen des Risikos von Bluthochdruck und anderen Herz-Kreislauf- Effekten.

Nicht-selektive Beta-Blocker (z.B. Propranolol, Nadolol):

Aufgrund eines möglichen Blutdruckanstiegs und des erhöhten Risikos einer Bradykardie sollte die Dosis dieses Arzneimittels reduziert werden.

Trizyklische Antidepressiva (TZAs) (zum Beispiel Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Maprotilin und Protriptylin):

Die Dosis und Verabreichungsrate dieses Arzneimittels sollten aufgrund einer erhöhten Gefahr von schwerem Bluthochdruck reduziert werden.

COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) (beispielsweise Entacapon, Tolcapon):

Es können Herzrhythmusstörungen, erhöhte Herzfrequenz und Blutdruckschwankungen auftreten. Bei Patienten, die COMT-Hemmer einnehmen, sollte bei der zahnärztlichen Anästhesie eine reduzierte Menge Epinephrin angewendet werden.

MAO-Hemmer (sowohl A-selektiv (z. B. Moclobemid) als auch nicht-selektiv (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Linezolid):

Wenn sich die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht vermeiden lässt, sollten die Dosis und Verabreichungsrate dieses Arzneimittels verringert und das Arzneimittel unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden, da die Wirkung von Adrenalin, die zum Risiko einer hypertensiven Krise führen kann, potenziert werden kann.

Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen verursachen (beispielsweise Antiarrhythmika wie Digitalis, Chinidin):

Aufgrund des erhöhten Risikos von Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Epinephrin und Digitalisglykosiden sollte die Dosis dieses Arzneimittels reduziert werden. Eine sorgfältige Aspiration vor der Anwendung wird empfohlen.

Oxytocin-artige Arzneimittel vom Ergotamin-Typ (zum Beispiel Methysergid, Ergotamin, Ergometrin):

Dieses Arzneimittel sollte aufgrund der additiven oder synergistischen Erhöhung des Blutdrucks und/ oder ischämischer Reaktionen unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Sympathomimetische Vasopressoren (beispielsweise vor allem Kokain, aber auch Amphetamine, Phenylephrin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin):

Es besteht die Gefahr der adrenergen Toxizität.

Wenn innerhalb der letzten 24 Stunden ein sympathomimetisch wirksamer Vasopressor angewendet wurde, sollte die geplante Zahnbehandlung verschoben werden.

Phenothiazine (und andere Neuroleptika):

Wegen des Risikos einer Hypotonie aufgrund einer möglichen Hemmung der Epinephrin-Wirkung sollte die Anwendung bei Patienten, die Phenothiazine einnehmen, mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien mit Articain 40 mg/ml + Epinephrin 10 Mikrogramm/ml sowie mit Articain allein haben keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Epinephrin in Dosen, die höher sind als die empfohlene Höchstdosis, toxisch für die Fortpflanzung ist (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegt keine Erfahrung mit der Anwendung von Articain bei schwangeren Frauen, außer während der Geburt, vor. Epinephrin und Articain überwinden die Plazentaschranke, obwohl dies für Articain in einem geringeren Ausmaß als bei anderen Lokalanästhetika erfolgt. Serumkonzentrationen von Articain, die bei Neugeborenen gemessen wurden, betrugen ca. 30 % der mütterlichen Spiegel. Im Falle einer unbeabsichtigten intravaskulären Anwendung bei der Mutter kann Epinephrin die Uterusperfusion reduzieren.

Während der Schwangerschaft soll Ubistesin 40 mg/ml + 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung nur angewendet werden, nachdem eine sorgfältige Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorgenommen wurde.

Auf Grund des geringeren Epinephringehalts soll die Anwendung von Ubistesin 40 mg/ml + 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung gegenüber Ubistesin forte 40 mg/ml + 10 Mikrogramm/ml Injektionslösung bevorzugt erfolgen.

Stillzeit

Infolge der schnellen Abnahme der Serumspiegel und der schnellen Elimination werden keine klinisch relevanten Mengen an Articain in der Muttermilch gefunden. Epinephrin geht in die Muttermilch über, hat aber auch eine kurze Halbwertszeit. In der Regel ist es nicht notwendig, das Stillen für eine Kurzzeitanwendung auszusetzen, mit dem Stillen kann 5 Stunden nach der Anästhesie wieder begonnen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Articain 40 mg/ml + Epinephrin 10 Mikrogramm/ml zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Anwendung

therapeutischer Dosen werden keine Nebenwirkungen auf die menschliche Fertilität erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Kombination von Articainhydrochlorid mit Epinephrin als Injektionslösung kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Ubistesin kann es zu Schwindelgefühl (einschließlich Gleichgewichtsstörung, Sehstörung und Ermüdung) kommen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten Patienten die Zahnarztpraxis erst verlassen, wenn diese Beschwerden abgeklungen sind (in der Regel innerhalb von 30 Minuten nach dem Eingriff).

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen nach Anwendung von Articain/Epinephrin entsprechen denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ/Vasokonstriktoren. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig. Sie können auch das Ergebnis von Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie oder verminderter Toleranz des Patienten sein. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen betreffen Störungen des Nervensystems, lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Überempfindlichkeiten, Störungen des Herz-Kreislauf- und des Gefäßsystems. Ernste Nebenwirkungen sind generell systemischer Natur.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind aus Spontanmeldungen, klinischen Studien und aus der Literatur bekannt.

Die Häufigkeitsangaben erfolgen gemäß folgender Klassifizierung:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Gingivitis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische ¹ , anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen ⁵
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität (Unruhe)/Angst ⁴
	Nicht bekannt	Euphorische Stimmung

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Neuropathie: Neuralgie (neuropathische Schmerzen) Hypästhesie/Gefühllosigkeit (oral und perioral, fazial) ⁴ Hyperästhesie Dysästhesie (oral und perioral), einschließlich Geschmacksstörungen (beispielsweise metallischer Geschmack) Ageusie Allodynie Thermohyperästhesie Kopfschmerz
	Gelegentlich	brennendes Gefühl
	Selten	Erkrankung des Nervus facialis ² (Lähmung und Parese) Horner-Syndrom (Augenlid-Ptosis, Enophthalmus, Miosis) Somnolenz (Verschlafenheit) Nystagmus
	Sehr selten	Parästhesie ³ (persistierende Hypästhesie und Geschmacksverlust, transiente Parästhesie) nach mandibulärer Nervenblockade oder Blockade des Nervus alveolaris inferior
	Nicht bekannt	Präsynkope/Synkope (getrübter Bewusstseinszustand oder Ohnmacht, Schwindelgefühl) Konvulsion/Grand mal-Anfall
Augenerkrankungen	Selten	Doppeltsehen (Lähmung der Augenmuskeln) ⁴ Sehstörungen (vorübergehende Blindheit, verringerte Sehschärfe) ⁴ Ptosis Miosis Enophthalmus Mydriasis Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Hyperakusis Tinnitus ⁴
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie Tachykardie
	Selten	Palpitationen
	Nicht bekannt	Reizleitungsstörungen (AV-Block, Herzstillstand)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie (mit Kollapsneigung)
	Gelegentlich	Hypertonie
	Selten	Hitzewallungen, Blässe
	Nicht bekannt	Lokale / Regionale Hyperämie Vasodilatation Vasokonstriktion
Erkrankungen der Atemwege, des	Selten	Bronchospasmus / Asthma Dyspnoe ²

Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Dysphonie (Heiserkeit) ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Schwellungen von Zunge, Lippe und Zahnfleisch
	Gelegentlich	Stomatitis, Glossitis Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	Selten	Zahnfleisch / Exfoliation der Mundschleimhaut (Schuppung) / Ulzeration
	Nicht bekannt	Dysphagie Schwellung der Wangen Glossodynie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag Pruritus
	Selten	Angioödem (Gesicht / Zunge / Lippe / Hals / Kehlkopf / periorbitales Ödem) Urtikaria
	Nicht bekannt	Erythem Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Nackenschmerzen
	Selten	Muskelzuckungen ⁴
	Nicht bekannt	Verschlimmerung neuromuskulärer Manifestationen beim Kearns-Sayre-Syndrom Trismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle
	Selten	Nekrosen/Abschuppungen an der Injektionsstelle Erschöpfung, Asthenie (Schwäche)/Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Lokale Schwellungen Hitzegefühl Kältegefühl

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- ¹ Allergische Reaktionen sollten nicht mit Synkopen (Palpitationen durch Epinephrin) verwechselt werden. Der Begriff allergische Reaktionen umfasst auch die folgenden bevorzugten Begriffe: Überempfindlichkeit, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV, und positiver Allergietest.
- ² Die Entstehung einer Gesichtslähmung mit 2-wöchiger Verzögerung nach der Anwendung von Articain kombiniert mit Epinephrin wurde beschrieben. Der Zustand war nach 6 Monaten unverändert.
- ³ Diese neuronalen Funktionsstörungen können mit verschiedenen Missempfindungen auftreten.
Parästhesien können als spontane, ungewöhnliche, normalerweise nicht schmerzhaft empfundene Empfindung definiert werden (zum Beispiel, Brennen, Stechen, Kribbeln oder Jucken), die über die voraussichtliche Dauer der Anästhesie hinaus auftreten. Die meisten Fälle von Parästhesien, von denen nach Zahnbehandlungen berichtet wurde, sind vorübergehend und verschwinden innerhalb von Tagen, Wochen oder Monaten.
Persistierende Parästhesien, meist als Folge einer mandibulären Nervenblockade, sind durch langsame, unvollständige oder ausbleibende Genesung gekennzeichnet.
- ⁴ Verschiedene Nebenwirkungen, wie Agitiertheit (Unruhe), Angst/Nervosität, Zittern, Sprechstörungen können Warnzeichen einer eintretenden ZNS-Depression sein. Beim Auftreten dieser Anzeichen sollte der Patient aufgefordert werden, schnell und tief zu atmen (Hyperventilation), und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).
- ⁵ Der Begriff „anaphylaktische Reaktion“ umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: anaphylaktischer Schock und Typ-I-Überempfindlichkeit.

d) Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren ist dem von Erwachsenen vergleichbar. Allerdings wurden versehentliche Weichteilverletzungen, insbesondere bei Kindern zwischen 3-7 Jahren, aufgrund der verlängerten Anästhesie des Weichgewebes häufiger beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Arten der Überdosierung

Überdosierungen von Lokalanästhetika werden im weitesten Sinne häufig beschrieben als

- absolute Überdosierung
- relative Überdosierung, wie zum Beispiel:
 - unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion oder
 - ungewöhnlich rasche Resorption ins Kreislaufsystem oder
 - verzögerter Metabolismus und verzögerte Elimination der Wirkstoffe.

Im Fall einer relativen Überdosierung treten die Symptome beim Patienten in der Regel innerhalb der ersten Minuten auf, während bei absoluter Überdosierung - je nach Injektionsstelle - zu einem späteren Zeitpunkt nach der Injektion Anzeichen einer Toxizität auftreten.

Symptomatik

Im Fall einer Überdosierung (absolut oder relativ), kann eine Erregtheit vorübergehend oder nicht vorhanden sein.

Erste Anzeichen können daher Schläfrigkeit mit Übergang in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand sein.

Verursacht durch Articain:

Die Symptome sind dosisabhängig und von zunehmendem Schweregrad im Bereich der neurologischen Manifestationen (Präsynkope, Synkope, Kopfschmerz, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwindelgefühl (Schwindel), Tremor, Stupor, tiefe ZNS-Depression, Bewusstlosigkeit, Koma, Krampfanfälle (einschließlich tonisch-klonischer Anfälle), Sprachstörungen (z. B. Dysarthrie, Logorrhö), Schwindel, Gleichgewichtsstörungen (Ungleichgewicht), Augenmanifestationen (Mydriasis, verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen), gefolgt von vaskulärer (Blässe (lokal, regional, allgemein)), respiratorischer (Apnoe (Atemstillstand), Bradypnoe, Tachypnoe, Gähnen, Atemdepression) und schließlich kardialer (Herzstillstand, Myokarddepression) Toxizität.

Azidosen verstärken die toxische Wirkung von Lokalanästhetika.

Verursacht durch Epinephrin:

Die Symptome sind dosisabhängig und weisen einen zunehmenden Schweregrad im Bereich der neurologischen Manifestationen (Unruhe, Erregung, Präsynkope, Synkope) auf, gefolgt von vaskulärer (Blässe (lokal, regional, allgemein)), respiratorischer (Apnoe (Atemstillstand), Bradypnoe, Tachypnoe, Atemdepression) und kardialer (Herzstillstand, Myokarddepression) Toxizität.

Behandlung einer Überdosierung

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist eine entsprechende Notfallausrüstung mit geeigneten Geräten und Arzneimitteln zur Durchführung einer Wiederbelebung bereitzustellen, um eine sofortige Behandlung bei Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Notfällen zu ermöglichen.

Die Schwere der Symptome einer Überdosierung sollte Ärzte/Zahnärzte veranlassen, Protokolle zu implementieren, die die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Sicherung der Atemwege und einer unterstützten Beatmung vorsehen.

Der Bewusstseinszustand des Patienten sollte nach jeder Lokalanästhesie-Injektion überwacht werden.

Wenn Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, muss die Lokalanästhesie sofort beendet werden.

Falls erforderlich, ist der Patient in die Rückenlage zu bringen.

ZNS-Symptome (Kramfanfälle, ZNS-Depression) müssen umgehend durch eine angemessene Unterstützung der Luftzufuhr/Beatmung und die Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden. Die optimale Versorgung des Blutes mit Sauerstoff, eine ausreichende Luftzufuhr, die Unterstützung des Kreislaufsystems sowie die Behandlung einer Azidose sind lebenswichtige Maßnahmen und können einen Herzstillstand verhindern.

Bei einer kardiovaskulären Depression (Hypotonie, Bradykardie) sollte eine geeignete Behandlung durch die Gabe intravenöser Flüssigkeiten, eines Vasopressors und/oder Inotropikums in Erwägung gezogen werden.

Kinder sollten eine dem Alter und Gewicht angemessene Dosis erhalten.

Bei einem Herzstillstand sind unverzüglich Wiederbelebensmaßnahmen (kardiopulmonale Reanimation) einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Anästhetika; Lokalanästhetika; Amide; Articain, Kombinationen; ATC-Code: N01BB58

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Articain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ und hemmt reversibel die Schmerzweiterleitung durch einen bekannten Mechanismus, der auch bei anderen Amid-Anästhetika beobachtet wird. Die Wirkung besteht in der Herabsetzung oder der Verhinderung der starken, vorübergehenden Zunahme der Durchlässigkeit der erregbaren Membranen für Natrium (Na⁺), die normalerweise durch leichte Depolarisierung der Membran verursacht wird. Dies führt zur anästhetischen Wirkung. Während sich die Wirkung

des Anästhetikums im Nerv allmählich ausbreitet, steigt die Schwelle für die elektrische Erregbarkeit allmählich an, die Anstiegsrate des Aktionspotentials verringert sich und die Reizleitung wird verlangsamt. Die pKa von Articain wurde auf 7,8 geschätzt.

Epinephrin ist ein Vasokonstriktor und wirkt direkt sowohl auf die α - und β -adrenergen Rezeptoren, wobei die β -adrenergen Effekte überwiegen. Epinephrin verlängert die Wirkdauer von Articain und reduziert das Risiko einer übermäßigen Aufnahme von Articain in den Blutkreislauf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Bei Ubistesin erfolgt der Wirkungseintritt innerhalb von 1,5 bis 1,8 min bei Infiltration und innerhalb von 1,4 bis 3,6 min bei Nervenblockade.

Bei der Anästhesie mit Articain 40 mg/ml mit Epinephrin 1:200.000 hält die Betäubung der Zahnpulpa 45 bis 60 Minuten an, während die Betäubung des Weichgewebes 120 bis 300 min anhält.

Es konnte kein Unterschied in den pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

• Articain

Resorption

In drei veröffentlichten klinischen Studien, in denen das pharmakokinetische Profil der Kombination von Articainhydrochlorid 40 mg/ml mit Epinephrin 10 oder 5 Mikrogramm/ml beschrieben wurde, liegen die $T_{\max}$ -Werte zwischen 10 und 12 Minuten und die $C_{\max}$ -Werte zwischen 400 und 2.100 ng/ml. In klinischen Studien an Kindern war $C_{\max}$ bei 1.382 ng/ml und $T_{\max}$ bei 7,78 min nachdem eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht worden war.

Verteilung

Articain bindet stark an menschliches Serumalbumin (68,5 – 80,8 %) sowie an α/β -Globuline (62,5-73,4 %). Die Bindung an γ -Globuline (8,6%-23,7 %) war viel geringer. Der Zusatz des Vasokonstriktors Epinephrin zu Articain verzögert den Übergang in den systemischen Blutkreislauf und gewährleistet somit die längere Aufrechterhaltung einer wirksamen Gewebekonzentration von Articain. Das Verteilungsvolumen im Plasma betrug ca. 4 l/kg.

Biotransformation

Articain unterliegt der Hydrolyse seiner Carboxylgruppe durch unspezifische Esterasen in Gewebe und Blut. Da diese Hydrolyse sehr schnell abläuft, wird ein Anteil von ca. 90 % des Articains auf diese Weise inaktiviert. Articain wird zusätzlich in den Lebermikrosomen metabolisiert. Das Hauptprodukt des Cytochrom P450-induzierten Metabolismus von Articain ist Articainsäure, die weiter zu Articainsäureglucuronid metabolisiert wird.

Elimination

Nach dentaler Injektion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Articain ca. 20-40 min. In einer klinischen Studie wurde festgestellt, dass Plasmakonzentrationen von Articain und Articainsäure nach submuköser Injektion rasch abnahmen. Sehr geringe Mengen Articain konnten 12 bis 24 Stunden nach erfolgter Injektion im Plasma nachgewiesen werden. Mehr als 50 % der Dosis wurden über den Urin ausgeschieden, 95 % als Articainsäure innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung. Innerhalb von 24 Stunden wurde ca. 57 % (68 mg) und

53 % (204 mg) der Dosis über den Urin ausgeschieden. Die renale Elimination des unveränderten Articains machte nur etwa 2 % der Gesamtelimination aus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für therapeutische Dosen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In supratherapeutischen Dosen besitzt Articain kardiodepressive Eigenschaften und kann vasodilatorische Wirkungen hervorrufen. Epinephrin zeigt sympathomimetische Effekte.

Subkutane Injektionen von Articain in Kombination mit Epinephrin induzierten Nebenwirkungen ab 50 mg/kg/Tag bei Ratten und ab 80 mg/kg/Tag bei Hunden nach 4 Wochen täglicher wiederholter Verabreichung. Diese Befunde sind jedoch für den klinischen Einsatz als Akutverabreichung wenig relevant.

In Embryotoxizitätsstudien mit Articain wurde bei Anwendung täglicher i.v. Dosen von bis zu 20 mg/kg bei Ratten und 12,5 mg/kg bei Kaninchen keine Zunahme fetaler Mortalität oder Missbildungen beobachtet.

Teratogenität wurde bei Tieren, die mit Adrenalin behandelt wurden, nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen menschlichen Exposition liegend angesehen werden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit Articain 40 mg/ml + Adrenalin 0,01 mg/ml, die subkutan in Dosen bis zu 80 mg/kg/Tag verabreicht wurden, zeigten keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, die embryonale/fötale Entwicklung oder die prä- und postnatale Entwicklung.

In In-vitro- und In-vivo-Studien mit Articain allein oder in einer In-vivo-Studie mit Articain in Kombination mit Adrenalin wurde keine genotoxische Wirkung beobachtet. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien mit Adrenalin wurden widersprüchliche Ergebnisse gewonnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumsulfit (E221)
Natriumchlorid
Salzsäure 14 % (zum Einstellen des pH Wertes)
Natriumhydroxid Lösung 9 % (zum Einstellen des pH Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Sofort nach dem Öffnen der Patrone verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zylindrische Patrone aus farblosem Neutralglas, Klasse 1.
Stopfen und Gummischeibe aus Butylkautschuk.
Rote Aluminiumkappe aus einer Aluminium-Eisen-Silikon-Legierung.

Dose mit 50 Patronen zu je 1,7 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Um das Risiko einer Infektion (zum Beispiel Hepatitis-Übertragung) zu vermeiden, müssen die Spritzen und Kanülen zum Aufziehen der Lösung immer frisch und steril sein.

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist.

Die Patronen sollten vorsichtig aus der Dose entnommen werden, um Schnittverletzungen zu vermeiden.

Die Patronen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Wenn nur ein Teil der Injektionslösung verwendet wird, ist nicht verwendete Injektionslösung zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr. 1-18993

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.06.1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig