

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg artikainijevega klorida in 10 mikrogramov adrenalina (v obliki adrenalinijevega tartrata).

En vložek z 1,8 ml raztopine za injiciranje vsebuje 72 mg artikainijevega klorida in 18 mikrogramov adrenalina (v obliki adrenalinijevega tartrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrijev metabisulfit (E223), natrijev klorid, citronska kislina. Sylanest vsebuje 0,83 mg natrija na en ml raztopine tj. 1,5 mg/1,8 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra, neopalescentna, brezbarvna tekočina s pH v razponu od 3,0 do 5,0. Osmolalnost raztopine je približno 290 mOsm/kg.

Raztopina ne vsebuje vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lokalna in regionalna anestezija pri zobozdravstvenih posegih.

Zdravilo Sylanest je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 4 let (ali s telesno maso, večjo od 20 kg).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo lahko uporabljajo le zdravniki ali zobozdravniki.

Odmerjanje

Pri vseh populacijah je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo. Potreben odmerek je treba določiti pri vsakem bolniku posebej.

Pri rutinskih posegih je običajen odmerek za odrasle bolnike 1 vložek, vendar lahko za učinkovito anestezijo zadostuje vsebina, manjša od enega vložka. Po presoji zobozdravnika bo za obsežnejše posege morda potrebnih več vložkov, vendar brez preseganja največjega priporočenega odmerka.

Pri večini rutinskih zobozdravstvenih posegov je bolje uporabiti zdravilo Sylanest 40 mg/0,005 mg/ml.

Pri zapletenejših posegih, ki na primer zahtevajo izrazito hemostazo, je bolje uporabiti Sylanest 40 mg/0,01 mg/ml.

Sočasna uporaba pomirjeval za zmanjšanje anksioznosti bolnika:

Pri sočasni uporabi pomirjevala bo zaradi aditivnega učinka na zaviranje osrednjega živčevja, morda treba zmanjšati največji varni odmerek lokalnega anestetika (glejte poglavje 4.5).

- **Odrasli in mladostniki (stari od 12 do 18 let)**

Največji odmerek artikainijevega klorida pri odraslih in mladostnikih je 7 mg/kg, pri čemer absolutni največji odmerek artikainijevega klorida znaša 500 mg. Maksimalni odmerek 500 mg artikainijevega klorida se uporabi pri zdravem odraslem s telesno maso več kot 70 kg.

V spodnji tabeli so navedeni največji priporočeni odmerki:

Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

Telesna masa bolnika (kg)	Največji odmerek artikainijevega klorida (mg)	Odmerek adrenalina (mg)	Skupna prostornina (ml) in ustrezajoče število vložkov (1,8 ml)
40	280	0,070	7,0 (3,9 vložka)
50	350	0,088	8,8 (4,9 vložka)
60	420	0,105	10,5 (5,8 vložka)
70 ali več	490	0,123	12,3 (6,8 vložka)

- **Otroci (stari od 4 do 11 let)**

Varnost zdravila Sylanest pri otrocih, starih 4 leta ali manj, ni bila ugotovljena. Podatkov ni na voljo. Količino zdravila, ki bo vbrizgana, je treba določiti glede na starost in težo otroka ter obseg operacije. Povprečen učinkovit odmerek artikainijevega klorida znaša 2 mg/kg za preproste posege in 4 mg/kg za zahtevne posege. Uporabiti je treba najnižji odmerek, ki zagotovi učinkovito zobozdravstveno anestezijo. Največji odmerek artikainijevega klorida pri otrocih, starih 4 leta (ali s telesno maso, večjo od 20 kg) in starejših, je 7 mg/kg. Maksimalni odmerek artikainijevega klorida pri zdravem otroku s telesno maso 55 kg znaša 385 mg.

Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

Telesna masa bolnika (kg)	Največji odmerek artikainijevega klorida (mg)	Odmerek adrenalina (mg)	Skupna prostornina (ml) in ustrezajoče število vložkov (1,8 ml)
20	140	0,035	3,5 (1,9 vložka)
30	210	0,053	5,3 (2,9 vložka)
40	280	0,070	7,0 (3,9 vložka)
55	385	0,096	9,6 (5,3 vložka)

- **Posebne populacije**

Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic:

Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov je pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic potrebna posebna previdnost, da se uporabi najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri teh bolnikih lahko pride do povišanih ravni zdravila v plazmi, zlasti po večkratni uporabi. V primeru, da je potrebno ponovno injiciranje, je treba bolnika natančno spremljati in prepoznati morebitne znake relativnega prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba nameniti posebno previdnost temu, da se uporabi najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo, zlasti pri večkratni uporabi, čeprav 90 % artikainijevega klorida inaktivirajo nespecifične plazemske esterase v tkivih in krvi.

Bolniki s pomanjkanjem plazemske holinesteraze

Pri bolnikih s pomanjkanjem plazemske holinesteraze ali pri zdravljenju z zaviralci acetilholinesteraze lahko pride do povišanih ravni zdravila v plazmi saj 90 % artikainijev klorid inaktivirajo plazemske esterase, glejte poglavji 4.4 in 5.2. Zaradi tega je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo.

Način uporabe

Infiltriranje in perinevralna uporaba v ustni votlini.

Lokalne anestetike je treba injicirati previdno v primeru vnetja in/ali okužbe na mestu injiciranja. Hitrost injiciranja mora biti zelo počasna (1 ml/min).

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo smejo uporabljati le zdravniki ali zobozdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in seznanjeni z diagnosticiranjem in zdravljenjem sistemske toksičnosti, oziroma osebe, ki so pod njihovim nadzorom. Pred dajanjem regionalne anestezije z lokalnimi anestetiki je treba zagotoviti, da so na razpolago oprema in zdravila za oživljanje, da se omogoči takojšnje zdravljenje morebitnih respiratornih in srčno-žilnih nujnih stanj. Po vsakem injiciranju lokalnega anestetika je treba spremljati bolnikovo stanje zavesti.

Pri uporabi zdravila Sylanest za infiltriranje ali regionalno anestezijo z blokado je treba injiciranje vedno izvesti počasi in ob predhodni aspiraciji.

Za navodila za ravnanje z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za artikain (ali kateri koli lokalni anestetik amidnega tipa), adrenalin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z epilepsijo, ki ni nadzorovana z zdravljenjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred in med uporabo tega zdravila je pomembno:

- seznaniti se z bolnikovim trenutnim in predhodnim zdravljenjem,
- ohraniti verbalni stik z bolnikom,
- imeti pripravljeno vso potrebno opremo za oživljanje (glejte poglavje 4.9).

Posebna opozorila

Zdravilo je treba uporabljati še posebej previdno pri bolnikih z boleznimi, navedenimi v nadaljevanju. Če je stanje resno in/ali nestabilno, je treba razmisliti o odložitvi zobozdravstvene operacije.

Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi

Najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo, je treba uporabiti v naslednjih primerih:

- motnje nastanka in prevajanja srčnih impulzov (npr. atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, izrazita bradikardija),
- akutno poslabšanje srčnega popuščanja (akutno kongestivno srčno popuščanje),

- hipotenzija,
- bolniki s paroksizmalno tahikardijo ali absolutno aritmijo s hitrim srčnim utripom,
- bolniki z nestabilno angino ali ki so pred kratkim (pred manj kot 6 meseci) doživeli srčno kap,
- bolniki, ki so pred kratkim (v zadnjih 3 mesecih) imeli obvodno operacijo koronarnih arterij,
- bolniki, ki jemljejo neselektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranolol) (tveganje za hipertenzivno krizo ali hudo bradikardijo) (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z nenadzorovano hipertenzijo,
- sočasno zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi, ker lahko te učinkovine okrepijo kardiovaskularne učinke adrenalina (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z naslednjimi boleznimi:

Bolniki z epilepsijo

Zaradi konvulzivnega delovanja je vse lokalne anestetike treba uporabljati zelo previdno.

Bolniki s pomanjkanjem plazemske holinesteraze

Na pomanjkanje plazemske holinesteraze se lahko posumi, če se klinični znaki prekomernega odmerjanja pojavijo pri običajnem odmerku anestetika, injiciranje v žilo pa je izključeno. V tem primeru je potrebna previdnost pri naslednjem injiciranju, uporabiti pa je treba manjši odmerek.

Bolniki z boleznijo ledvic

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo.

Bolniki s hudo boleznijo jeter

To zdravilo je treba previdno uporabiti ob prisotnosti bolezni jeter, čeprav 90 % artikaina inaktivirajo nespecifične plazemske esterase v tkivih in krvi.

Bolniki z miastenijo gravis, ki se zdravijo z inhibitorji acetilholinesteraze

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo.

Bolniki s porfirijo

Zdravilo Sylanest se sme pri bolnikih z akutno porfirijo uporabljati samo v primeru, ko ni na voljo varnejše možnosti. Pri vseh bolnikih s porfirijo je treba izvajati ustrezne previdnostne ukrepe, saj lahko to zdravilo izzove porfirijo.

Bolniki, ki se sočasno zdravijo s halogeniranimi hlapnimi anestetiki

Uporabiti je treba najmanjši odmerek zdravila, ki zagotovi učinkovito anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci agregacije trombocitov/antikoagulant

Zaradi večjega tveganja za krvavitve je treba zdravilo Sylanest previdno uporabljati pri bolnikih, ki uporabljajo protitrombocitna zdravila/antikoagulate ali imajo motnje strjevanja krvi. Večje tveganje za krvavitve je bolj povezano s postopkom posega kot z zdravilom.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih lahko pride do povišanih ravni zdravila v plazmi, zlasti po večkratni uporabi. V primeru, da je potrebno ponovno injiciranje, je treba bolnika natančno spremljati in prepoznati morebitne znake relativnega prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9).

Zaradi tega je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo.

Zaradi manjše vsebnosti adrenalina (5 mikrogramov/ml) morate razmisliti o uporabi zdravila Sylanest 40 mg/0,005 mg v 1 ml raztopina za injiciranje namesto zdravila Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje pri:

- *bolnikov s srčno-žilnimi boleznimi* (npr. srčno popuščanje, koronarna bolezen srca, miokardni infarkt v anamnezi, srčna aritmija, hipertenzija)
- *bolnikov z motnjami v cerebralnem obtoku, možgansko kapjo v anamnezi*
Priporočljivo je, da se zobozdravstveni poseg z uporabo artikaina/adrenalina odloži za šest mesecev po kapi zaradi povečanega tveganja za ponovitev kapi.
- *bolnikov z nenadzorovano sladkorno boleznijo*
Zaradi hiperglikemičnega učinka adrenalina je treba to zdravilo previdno uporabljati.
- *bolnikov s tirotoksikozo*
Zaradi prisotnosti adrenalina je treba to zdravilo previdno uporabljati.
- *bolnikov s feokromocitomom*
Zaradi prisotnosti adrenalina je treba to zdravilo previdno uporabljati.
- *bolnikov, dovzetnih za akutni glavkom zaprtega zakotja*
Zaradi prisotnosti adrenalina je treba to zdravilo previdno uporabljati.

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotovi učinkovito anestezijo.

Za varno in učinkovito uporabo tega zdravila je treba upoštevati naslednje:

Adrenalin zmanjša pretok krvi skozi dlesni, kar lahko povzroči lokalno nekrozo tkiva. Pri blokadi mandibularnega živca (predel spodnje čeljustnice) so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajne ali ireverzibilne poškodbe živca in izgube čuta za okušanje.

Če se zdravilo injicira v vneto ali okuženo področje, se lokalno anestetični učinki lahko zmanjšajo. Odmerek je treba zmanjšati tudi v primeru hipoksije, hiperkaliemije in metabolične acidoze. Obstaja tveganje za poškodbe zaradi ugriza (ustnice, lica, sluznica in jezik), še posebej pri otrocih. Bolniku je treba pojasniti, naj se izogiba žvečenju žvečilnega gumija ali uživanju hrane, dokler se ne povrne normalna čutna zaznava.

To zdravilo vsebuje natrijev metabisulfit, ki redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vložek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Če obstaja tveganje za alergijsko reakcijo, izberite drugo zdravilo za anestezijo (glejte poglavje 4.3).

Previdnostni ukrepi

Tveganje, povezano z nenamernim intravaskularnim injiciranjem:

Pri nenamernem intravaskularnem injiciranju lahko pride do nenadnega povišanja koncentracije adrenalina in artikaina v sistemske krvnem obtoku. To je lahko povezano s pojavom resnih neželenih učinkov, kot so konvulzije, ki jim sledi depresija osrednjega živčevja in kardiorespiratorna depresija ter koma, ki napreduje do respiratornega in cirkulacijskega zastoja.

Za zagotovitev, da igla pri vbodu ni predrila krvne žile, je pred injiciranjem lokalnega anestetika treba izvesti aspiracijo. Vendar pa odsotnost krvi v injekcijski brizgi ne zagotavlja, da ne bo prišlo do intravaskularnega injiciranja.

Tveganje, povezano z injiciranjem v živec:

Nenamerno injiciranje v živec lahko povzroči retrogradno potovanje zdravila po živcu.

Da bi se izognili injiciranju v živec in da bi preprečili poškodbe živcev pri živčnih blokadah, je treba iglo vedno nekoliko izvleči, če bolnik ob vbodu občuti električni tresljaj ali če je vbod še posebej boleč. V primeru poškodbe živca z iglo se lahko poslabša nevrotoksični učinek artikaina zaradi

njegove možne kemične nevrotoksičnosti in prisotnosti adrenalina, ki lahko poslabša prekrvavitev ob živcu in prepreči lokalno izpiranje artikaina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z artikainom

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost:

Drugi lokalni anestetiki:

Toksičnost lokalnih anestetikov je aditivna. Pri uporabi katerega koli lokalnega anestetika celokupni odmerek ne sme preseči največjega priporočenega odmerka.

Sedativi (depresorji osrednjega živčevja, npr. benzodiazepini, opioidi):

Če se za zmanjšanje bolnikovega strahu uporabljajo pomirjevala, je treba uporabiti manjši odmerek anestetikov, saj so tako lokalni anestetiki kot tudi pomirjevala zaviralci osrednjega živčnega sistema in imajo lahko v kombinaciji aditivni učinek (glejte poglavje 4.2).

Interakcije z adrenalinom

Interakcije, zaradi katerih je potrebna previdnost:

Halogenirani hlapni anestetiki (npr. halotan):

Zaradi senzibilizacije srca za aritmogene učinke kateholaminov je treba uporabiti manjši odmerek tega zdravila: tveganje za hudo ventrikularno aritmijo.

Pred aplikacijo lokalnega anestetika med splošno anestezijo je priporočljiv posvet z anesteziologom.

Postganglijski adrenergični blokatorji (npr. gvanadrel, gvanetidin in alkaloidi rauwolfije):

Pod skrbnim zdravniškim nadzorom in ob skrbni aspiraciji je treba uporabiti manjši odmerek tega zdravila, zaradi možnega večjega odziva na adrenergične vazokonstriktorje: tveganje za hipertenzijo in druge srčno-žilne učinke.

Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranolol, nadolol):

Zaradi možnega povišanja krvnega tlaka in povečanega tveganja za bradikardijo je treba uporabiti manjši odmerek tega zdravila.

Triciklični antidepresivi (TCA) (npr. amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, maprotilin in protriptilin):

Zaradi večjega tveganja za pojav hude hipertenzije je treba odmerek in hitrost aplikacije tega zdravila zmanjšati.

Zaviralci COMT (zaviralci katehol O-metiltransferaze) (npr. entakapon, tolkapon):

Pojavijo se lahko aritmije, povečan srčni utrip in nihanje krvnega tlaka.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci COMT, je pri dentalni anesteziji treba uporabiti manjši odmerek adrenalina.

Zaviralci MAO (tako A-selektivni (npr. moklobemid) kot neselektivni (npr. fenelzin, tranilcipromin, linezolid):

Če se sočasni uporabi teh zdravil ni možno izogniti, je treba zmanjšati odmerek in hitrost dajanja tega zdravila, zdravilo pa je treba uporabljati pod strogim zdravniškim nadzorom zaradi morebitnega potenciranja učinkov adrenalina, kar lahko vodi do povečanega tveganja za hipertenzivno krizo.

Zdravila, ki povzročajo aritmijo (npr. antiaritmiki, kot sta digitalis, kinidin):

Če se adrenalin in digitalisovi glikozidi uporabljajo sočasno, je zaradi večjega tveganja za aritmijo treba zmanjšati odmerek tega zdravila.

Pred aplikacijo je priporočljiva skrbna aspiracija.

Oksitocinska zdravila tipa ergot (npr. metizergid, ergotamin, ergonovin):

Zaradi aditivnih ali sinergističnih učinkov na zvišanje krvnega tlaka in/ali ishemični odziv je treba to zdravilo uporabljati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Simpatikomimetični vazopresorji (npr. predvsem kokain, vendar pa tudi amfetamini, fenilefrin, psevdoefedrin, oksimetazolin):

Obstaja tveganje za adrenergične toksične učinke.

Če je bolnik v zadnjih 24 urah uporabil kateri koli simpatikomimetični vazopresor, je načrtovani zobozdravstveni poseg treba odložiti.

Fenotiazini (in drugi nevroleptiki):

Pri bolnikih, ki jemljejo fenotiazine, je treba to zdravilo previdno uporabljati. Upoštevati je treba tveganje za hipotenzijo zaradi možnega zavrtja učinka adrenalina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih z artikainom 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogramov/ml oziroma samo z artikainom niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost adrenalina v odmerkih, višjih od priporočenega dnevnega odmerka (glejte poglavje 5.3).

Ni izkušenj z uporabo artikaina pri nosečnicah, razen med porodom. Adrenalin in artikain prehajata skozi placento, čeprav artikain prehaja v manjši meri kot drugi lokalni anestetiki. Serumske koncentracije artikaina, izmerjene pri novorojenčkih, so znašale približno 30 % vrednosti, izmerjenih pri materi. V primeru nenamerne intravaskularne uporabe pri materi lahko adrenalin zmanjša perfuzijo maternice.

Med nosečnostjo se lahko zdravilo Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml uporablja le po skrbni presoji razmerja med koristjo in tveganjem.

Zaradi manjše vsebnosti adrenalina je treba uporabi zdravila Sylanest 40 mg/0,005 mg/ml raztopina za injiciranje dati prednost pred uporabo zdravila Sylanest 40 mg/0,01 mg v 1 ml raztopina za injiciranje.

Dojenje

Artikaina, zaradi hitrega padca serumskih vrednosti in hitrega izločanja, v materinem mleku niso našli v klinično pomembnih količinah. Adrenalin prehaja v materino mleko, vendar ima tudi kratek razpolovni čas. Običajno v primeru kratkotrajne uporabe zdravila ni treba prekiniti z dojenjem, ki se lahko začne 5 ur po anesteziji.

Plodnost

Študije na živalih s 40 mg/ml artikaina in 10 mikrogramov/ml adrenalina niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3). Škodljivih učinkov na plodnost pri človeku v terapevtskih odmerkih ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija artikainijevega klorida z adrenalinijevim tartratom v obliki raztopine za injiciranje ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po aplikaciji zdravila Sylanest se lahko pojavi omotica (vključno z vrtoglavico, motnjami vida in utrujenostjo) (glejte poglavje 4.8 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila). Zaradi tega bolniki po zobozdravstvenem posegu ne smejo zapustiti zobozdravstvene ordinacije, dokler si ne opomorejo (običajno v roku 30 minut).

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki po aplikaciji artikaina/adrenalina so podobni kot pri drugih lokalnih amidnih anestetikih/vazokonstriktorjih. Na splošno so ti neželeni učinki odvisni od odmerka. Lahko so tudi posledica preobčutljivosti, idiosinkrazije ali bolnikovega zmanjšane prenašanja zdravila. Najpogostejši neželeni učinki so bolezni živčevja, reakcije na mestu injiciranja, preobčutljivost, srčne in žilne bolezni.

Resni neželeni učinki so običajno sistemski.

b) Tabelarni pregled neželenih učinkov

Navedeni neželeni učinki so bili pridobljeni s spontanimi poročili, kliničnimi študijami in iz podatkov iz literature.

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	gingivitis
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske ¹ , anafilaktične/anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje	redki	nervoznost/anksioznost ⁴
	neznana pogostnost	evforično razpoloženje
Bolezni živčevja	pogosti	nevropatija: nevralgija (nevropatska bolečina), hipestezija/odrevenelost (v ustih in okrog ust) ⁴ , hiperestezija, disestezija (v ustih in okrog ust), <i>vključno s</i> paragevzijo (npr. kovinski okus, motnja okušanja), agevzijo, alodinijo, termohiperestezijo, glavobolom
	občasni	pekoč občutek

	redki	okvara obraznega živca ² (paraliza in pareza), Hornerjev sindrom (ptoza veke, enoftalmus, mioza), somnolenca (bolezenska zaspanost), nistagmus
	zelo redki	parestezija ³ (persistentna hipestezija in izguba okusa) po blokadi mandibularnega ali spodnjega alveolarnega živca
Očesne bolezni	redki	diplopija (paraliza okulomotoričnih mišic) ⁴ , okvara vida (prehodna slepota) ⁴ , ptoza, mioza, enoftalmus
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	hiperakuza, tinitus ⁴
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija, tahikardija
	redki	palpitacije
	neznana pogostnost	motnje prevajanja (atrioventrikularni blok)
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija (z možnim cirkulatornim kolapsom)
	občasni	hipertenzija
	redki	vročinski obliv
	neznana pogostnost	lokalna/regionalna hiperemija, vazodilatacija, vazokonstrikcija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	bronhospazem/astma, dispneja ²
	neznana pogostnost	disfonija (hripavost) ¹
Bolezni prebavil	pogosti	otekanje jezika, ustnic, dlesni
	občasni	stomatitis, glositis, navzea, bruhanje, driska
	redki	eksfoliacija (luščenje)/ulceracija dlesni/ustne sluznice
	neznana pogostnost	disfagija, otekanje lic, glosodinija
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj (izbruh), srbenje
	redki	angioedem (edem obraza/jezika/ustnic/žrela/grla/periorbitalni edem), urtikarija
	neznana pogostnost	rdečina, hiperhidroza

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečina v vratu
	redki	trzanje mišic ⁴
	neznana pogostnost	poslabšanje nevromuskularnih manifestacij pri Kearns-Sayrejevem sindromu, trizmus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	bolečina na mestu injiciranja
	redki	eksfoliacija/nekroza na mestu injiciranja, utrujenost, astenija (oslabelost)/mrzlica
	neznana pogostnost	lokalno otekanje, občutek vročine, občutek mraza

c) Opis izbranih neželenih učinkov

¹ Alergijskih reakcij se ne sme pomotoma zamenjati z epizodami sinkope (srčne palpitacije zaradi adrenalina).

² Po aplikaciji artikaina v kombinaciji z adrenalinom so poročali o pojavu paralize obraznega živca, ki se je pojavila z 2-tedensko zakasnitvijo. Stanje se po 6 mesecih ni spremenilo.

³ Ta patologija živčevja se lahko pojavi z različnimi simptomi nenormalnih zaznav. Parestezijo lahko opredelimo kot spontane, običajno neboleče, nenormalne zaznave (npr. žarenje, zbadanje, ščegetanje ali srbenje), ki trajajo veliko dlje od pričakovanega trajanja anestezije. Večina primerov parestezije, o katerih so poročali po zobozdravstvenih posegih, je bilo prehodnih in so izzveneli v dneh, tednih ali mesecih.

Za persistentno parestezijo, ki se je večinoma pojavila po blokadi živcev v spodnji čeljustnici, je značilno počasno in nepopolno okrevanje ali izostanek okrevanja.

⁴ Več neželenih učinkov, kot so agitacija, anksioznost/živčnost, tremor, motnje govora, lahko predstavlja opozorilne znake depresije osrednjega živčevja. V primeru pojava teh znakov je treba bolnika spodbuditi k hiperventilaciji ter ga nadzorovati (glejte poglavje 4.9 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila).

d) Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 18 let, je varnostni profil podoben kot pri odraslih, vendar pa so pogostejše poročali o nenamernih poškodbah mehkih tkiv, še posebej pri otrocih, starih od 3 do 7 let, zaradi podaljšanega trajanja anestezije mehkih tkiv.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Vrste prevelikega odmerjanja

Preveliko odmerjanje lokalnega anestetika se v širšem smislu pogosto uporablja za opis:

- maksimalnega prevelikega odmerjanja,
- relativnega prevelikega odmerjanja, kot je
 - nenamerno injiciranje v krvno žilo,
 - neobičajno hitra absorpcija v sistemski krvni obtok,
 - upočasnjena presnova in izločanje zdravila.

V primeru relativnega prevelikega odmerka se pri bolnikih običajno pokažejo prvi simptomi v prvih minutah po injiciranju. V primeru absolutnega prevelikega odmerka pa se znaki toksičnosti pojavijo pozneje, odvisno od mesta injiciranja.

Simptomi

Ker je ekscitacija lahko prehodna ali odsotna, so prvi znaki prevelikega odmerjanja (absolutnega ali relativnega) lahko zaspanost, ki napreduje v nezavest in respiratorni zastoj.

Simptomi zaradi prevelikega odmerjanja artikaina:

Simptomi so odvisni od odmerka, njihova resnost pa se postopoma večja. Simptomi obsegajo nevrološke znake (presinkopa, sinkopa, glavobol, nemir, agitacija, zmedenost, dezorientiranost, omotica, tremor, stupor, globoka depresija centralnega živčevja, izguba zavesti, koma, konvulzije (vključno s tonično-kloničnimi krči), motnje govora (npr. disartrija, logoreja), vrtoglavica, motnje ravnotežja (disekvilibrij)), očesne znake (midriaza, zamegljen vid, motnje akomodacije), ki jim sledijo znaki toksičnosti za ožilje (bledica (lokalna, regionalna, generalna)) in dihalna (apneja (respiratorni zastoj), bradipneja, tahipneja, zehanje, respiratorna depresija) ter nazadnje znaki toksičnosti za srce (srčni zastoj, depresija miokarda).

Acidoza poslabša toksične učinke lokalnih anestetikov.

Simptomi zaradi prevelikega odmerjanja adrenalina:

Simptomi so odvisni od odmerka, njihova resnost pa se postopoma večja. Simptomi obsegajo nevrološke znake (nemir, agitacija, presinkopa, sinkopa), ki jim sledijo znaki toksičnosti za ožilje (bledica (lokalna, regionalna, generalna)) in dihalna (apneja (respiratorni zastoj), bradipneja, tahipneja, respiratorna depresija) ter nazadnje znaki toksičnosti za srce (srčni zastoj, depresija miokarda).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Pred dajanjem regionalne anestezije z lokalnimi anestetiki je treba razpolagati z vso potrebno opremo in zdravili za oživljanje, da se zagotovi takojšnje zdravljenje morebitnih respiratornih in srčno-žilnih nujnih stanj.

Glede na resnost simptomov prevelikega odmerka morajo zdravniki/zobozdravniki izvajati protokole, ki predvidevajo potrebo po pravočasnem zagotavljanju prostih dihalnih poti in podporni ventilaciji.

Po injiciranju vsakega lokalnega anestetika je treba spremljati bolnikovo stanje zavesti.

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti je treba injiciranje lokalnega anestetika nemudoma prekiniti. Bolnika je po potrebi treba namestiti v ležeči položaj na hrbtu.

Simptome osrednjega živčevja (konvulzije, depresija osrednjega živčevja) je treba takoj zdraviti z ustrezno podporo dihalnih poti/pri dihanju in antikonvulzivnimi zdravili.

Optimalna oksigenacija, ventilacija in podpora krvnega obtoka ter zdravljenje acidoze, lahko prepreči srčni zastoj.

Če pride do kardiovaskularne depresije (hipotenzija, bradikardija), je potrebno premisliti o ustreznem zdravljenju z intravenskimi tekočinami, vazopresorji in/ali inotropnimi učinkovinami. Otrokom je treba dati odmerke, ki ustrezajo njihovi starosti in teži.

V primeru srčnega zastoja je nemudoma treba začeti s kardiopulmonalno reanimacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na živčevje; anestetiki; lokalni anestetiki; amidi; artikain, kombinacije; oznaka ATC: N01BB58

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki:

Artikain, lokalni amidni anestetik, reverzibilno zavre prevajanje živčnih impulzov preko dobro poznane mehanizma, pogosto opaženega pri drugih lokalnih amidnih anestetikih. Ta sestoji iz zmanjšanja ali preprečitve velikega prehodnega povečanja permeabilnosti vzdražljivih membran za natrij (Na^+), ki je običajno posledica rahle depolarizacije membrane. To delovanje vodi do anestetičnega učinka. Ko se anestetični učinek postopno razvija v živcu, se prag električne vzdražljivosti postopoma povečuje, hitrost naraščanja akcijskega potenciala se zmanjšuje in prevajanje impulzov se upočasnjuje. Vrednost pK_a za artikain je ocenjena na 7,8.

Adrenalin kot vazokonstriktor deluje neposredno na α - in β -adrenergične receptorje, vendar pa prevladujejo β -adrenergični učinki. Adrenalin podaljša trajanje delovanja artikaina in zmanjša tveganje za prekomerno absorpcijo artikaina v sistemski krvni obtok.

Klinična učinkovitost in varnost: Učinek zdravila Sylanest se pojavi od 1,5 do 1,8 min po infiltriranju in od 1,4 do 3,6 min po živčnem bloku.

Anestezija z artikainom 40 mg/ml z adrenalinom 1 : 100 000 traja 60 do 75 min pri pulpalni anesteziji in 180 do 360 minut pri anesteziji mehkega tkiva.

Anestezija z artikainom 40 mg/ml z adrenalinom 1 : 200 000 traja 45 do 60 min pri pulpalni anesteziji in 120 do 300 minut pri anesteziji mehkega tkiva.

Pri odrasli in pediatrični populaciji niso opazili razlik glede farmakodinamičnih lastnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Artikain

Absorpcija: Farmakokinetični profil kombinacije artikainijevega klorida v odmerku 40 mg/ml in adrenalina v odmerku 10 ali 5 mikrogramov/ml je opisan v treh objavljenih kliničnih študijah. Vrednosti t_{max} znašajo od 10 do 12 minut, vrednosti C_{max} pa se gibljejo v razponu od 400 do 2100 ng/ml. V kliničnih preskušanjih, izvedenih pri otrocih, je po infiltriranju odmerka 2 mg/kg telesne mase vrednost C_{max} znašala 1382 ng/ml, vrednost t_{max} pa 7,78 min.

Porazdelitev: Veliko vezavo artikaina na proteine so opazili pri humanem serumskem albuminu (68,5 do 80,8 %) in α/β -globulinih (62,5 do 73,4 %). Vezava na γ -globulin je bila mnogo manjša (8,6 do 23,7 %). Adrenalin je vazokonstriktor, ki je dodan k artikainu, da upočasni absorpcijo artikaina v sistemski krvni obtok ter s tem podaljša ohranitev aktivne tkivne koncentracije artikaina. Volumen porazdelitve v plazmi znaša približno 4 l/kg.

Biotransformacija: Karboksilne skupine artikaina so hidrolizirane z nespecifičnimi esterazami v tkivu in krvi. Ker je hidroliza zelo hitra, se približno 90 % artikaina inaktivira na ta način. Artikain se dodatno presnavlja v jetrnih mikrosomih. Glavni produkt metabolizma artikaina s citokromom P450

je artikainska kislina, ki se nadalje presnovi do glukuronida artikainske kisline.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja artikaina po dentalnem injiciranju znaša približno 20–40 minut. Klinično preskušanje je pokazalo, da se koncentraciji artikaina in artikainske kisline v plazmi po submukoznem injiciranju hitro zmanjšata. Od 12 do 24 ur po injiciranju so v plazmi odkrili zelo malo artikaina. Več kot 50 % odmerka se je izločilo z urinom, 95 % v obliki artikainske kisline v 8 urah po aplikaciji. V 24 urah se je približno 57 % (68 mg) in 53 % (204 mg) odmerka izločilo z urinom. Nespremenjenega artikaina se preko ledvic izloči le približno 2 % od celotnega izločanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, kronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka v terapevtskih odmerkih.

V supratrapevtskih odmerkih ima artikain zaviralno delovanje na srce in ima lahko vazodilatorne učinke. Adrenalin kaže simpatikomimetične učinke.

Subkutano injiciranje artikaina v kombinaciji z adrenalinom je povzročilo neželene učinke pri odmerjanju od 50 mg/kg/dan pri podganah in 80 mg/kg/dan pri psih po 4 tednih ponavljajoče se dnevne uporabe. Vendar pa so te ugotovitve majhnega pomena za klinično uporabo zdravila za akutno dajanje.

V študijah embriotoksičnosti z artikainom niso opazili povečane umrljivosti ploda ali deformacij pri dnevnem i.v. odmerku do 20 mg/kg pri podganah in 12,5 mg/kg pri kuncih.

Pri živalih, ki so jih zdravili z adrenalinom, so teratogenost opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Študije reproduktivne toksičnosti, pri katerih so subkutano dajali artikain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogramov/ml v odmerkih do 80 mg/kg/dan niso pokazale neželenih učinkov na plodnost, razvoj zarodka/plodu ali prenatalni/postnatalni razvoj.

V študijah in vitro ter in vivo, kjer so uporabili samo artikain, oziroma v študiji in vivo, kjer so uporabili artikain v kombinaciji z adrenalinom, niso opazili genotoksičnih učinkov.

Študije genotoksičnosti in vitro ter in vivo, kjer so uporabili adrenalin, so pokazale protislovne ugotovitve.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev metabisulfit (E223)
natrijev klorid
citronska kislina (E330)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°.

Vložke shranjujte v tesno zaprti škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložek iz brezbarvnega nevtralnega stekla tipa I.

Bat je izdelan iz bromobutilne gume.

Pokrovček iz aluminija z bromobutilnim diskom.

Pakiranja s 50 vložki po 1,8 ml z ravnim batom za samoaspiracijo

Pakiranja s 50 vložki po 1,8 ml z vdolbino bata za ročno aspiracijo

Pakiranja s 100 vložki po 1,8 ml z ravnim batom za samoaspiracijo

Pakiranja s 100 vložki po 1,8 ml z vdolbino bata za ročno aspiracijo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za preprečitev tveganja za okužbo (npr. prenos hepatitisa) morate pri vsaki aplikaciji raztopine uporabiti novo in sterilno injekcijsko brizgo in iglo.

Tega zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina motna ali kakor koli obarvana.

Vložki so namenjeni samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino v vložku morate zavreči. Uporabite takoj po odprtju vložka.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratorios Inibsa, S.A.

Ctra. Sabadell a Granollers, km 14,5

08185 Lliçà de Vall (Barcelona)

Španija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03302/005-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1.4.2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.04.2025