ЛП-№(000850)-(РГ-RU) от 30.05.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

К ПРОЕКТУ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Настоящим компания **АО «3М Россия», Россия** от лица компании **«3М Дойчланд ГмбХ», Германия** выражает Вам свое почтение и в ответ на запрос о предоставлении дополнительной информации ФГБУ "НЦ ЭСМП" № 2732 от 08.02.2022, направленный в ходе экспертизы, проводимой с целью приведения регистрационного досье

лекарственного препарата:	**Убистезин** (Артикаин+Эпинефрин)
в лекарственной форме и дозировке:	**40 мг + 5 мкг/мл раствор для инъекций**
владелец РУ:	**3М Дойчланд ГмбХ, Германия**

в соответствие с требованиями Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) по заявлению № 871002 (заявление ЕЭК № 001997, вх. № 4194846 от 25.11.2021), **предоставляет** обновленный проект общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) с учетом рекомендаций экспертной организации, согласно подпунктам пункта 3, а именно:

3.1. *Замечание учтено* – информацию, изложенную в части 1, 2 ОХЛП, представили в соответствии с Решением ЕЭК №88 от 03.11.2016, согласно рекомендации эксперта.

3.2. *Замечание учтено* – наименование лекарственной формы в части 3 ОХЛП представили в редакции рекомендованной экспертом.

3.3. *Замечание учтено* – в разделе 4.1 «Показания к применению» представлена формулировка, рекомендуемая экспертом, которая дополнена указанием на необходимую минимальную массу тела пациента для гармонизации с аналогичным разделом препарата Убистезин форте, также указанную экспертом, а именно: «*Показан для местной анестезии (инфильтрационная и проводниковая анестезия) в стоматологии у взрослых, подростков и детей 4 лет (с массой тела около 20 кг) и старше. Плановые вмешательства, такие как неосложненное удаление одного или нескольких зубов, обработка кариозных полостей и обтачивание зубов перед протезированием*».

Текст разделов 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.9 приведен в редакции соответствующих разделов действующей инструкции по применению (ИМП) на зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат Ультракаин® Д-С в соответствующей лекарственной форме и дозировке.

Компания убедительно просит оставить важную для безопасного применения препарата Убистезин информацию о режимах дозирования у особых популяций пациентов, включая табулированную информацию о рекомендуемых дозах, в том числе, максимальных рекомендуемых дозах в зависимости от массы тела ребенка, которая отсутствует в соответствующем разделе действующей инструкции по медицинскому применению препарата Ультракаин® Д-С. Данная важная информация также была утверждена в ходе обновления ИМП препарата Убистезин в Российской Федерации в 2018 года.

Компания просит не указывать в разделе 4.3 в предложении «*Гиперчувствительность к артикаину (или к другим местноанестезирующим средствам амидного типа, за исключением случаев, когда при гиперчувствительности к местноанестезирующим средствам амидного типа аллергия была исключена с помощью соответствующих исследований, проведенных с соблюдением всех необходимых правил и требований), эпинефрину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1*»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сложную для понимания практических врачей и ее воплощению часть предложения: «... ***за исключением случаев, когда при гиперчувствительности к местноанестезирующим средствам амидного типа аллергия была исключена с помощью соответствующих исследований, проведенных с соблюдением всех необходимых правил и требований»,*** учитывая, в том числе, и то факт, что любая гиперчувствительность к препарату, независимо от ее природы, в практической медицине должна рассматриваться как противопоказание к его применению.

Компания просит оставить основную часть раздела 4.8. «Нежелательные реакции» в редакции соответствующего раздела утвержденной МЗ РФ в 2018 г ИМП на препарат Убистезин, так как он содержит данные собственной базы по безопасности, которая является составной частью собственной системы фармаконадзора компании 3М с момента регистрации препарата в мире в 1986 году.

Формулировка нежелательных реакций со стороны иммунной системы представлена в более современной редакции соответствующего раздела действующей ИМП на препарат Ультракаин® Д-С, как и рекомендовано экспертом.

3.4. *Замечание учтено* – текст раздела в части 5 ОХЛП представили в редакции рекомендованной экспертом.

3.5. *Замечание учтено* – информацию, изложенную в части 6 ОХЛП, представили в соответствии с Решением ЕЭК №88 от 03.11.2016, согласно рекомендации эксперта.

Внесенные в рамках ответа на запрос изменения, а также редакционные правки, в ОХЛП **Убистезин, 40 мг + 5 мкг/мл, раствор для инъекций**, не влияют на эффективность, безопасность, соотношение польза/риск лекарственного препарата.

С уважением,

Представитель компании
АО «3М Россия» Зинич Н.В.

Исполнитель: Коростелева Анна, моб +7 (917) 589 20 38, e-mail: anna.korosteleva@raifarm.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Убистезин, 40 мг + 5 мкг/мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: артикаина гидрохлорид + эпинефрин

В 1 мл раствора для инъекций содержится 40,00 мг артикаина гидрохлорида и 0,005 мг эпинефрина (в виде эпинефрина гидрохлорида 0,006 мг).

Вспомогательные вещества с установленным эффектом:

натрия сульфит (Е221) 0,60 мг (эквивалентно 0,31 мг SO_2) в 1 мл раствора для инъекций.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный бесцветный раствор без опалесценции.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Показан для местной анестезии (инфильтрационная и проводниковая анестезия) в стоматологии у взрослых, подростков и детей 4 лет (с массой тела около 20 кг) и старше. Плановые вмешательства, такие как неосложненное удаление одного или нескольких зубов, обработка кариозных полостей и обтачивание зубов перед протезированием.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат предназначен для применения в ротовой полости и может вводиться только в ткани, где отсутствует воспаление.

Проводить инъекцию в воспаленные ткани нельзя.

Препарат нельзя вводить внутривенно.

Режим дозирования

Для анестезии при неосложненном удалении зубов верхней челюсти при отсутствии воспаления обычно достаточно создания депо препарата Убистезин в области переходной складки путем его введения в подслизистую с вестибулярной стороны (по 1,7 мл препарата на зуб). В редких случаях для достижения полной анестезии может потребоваться дополнительное введение от 1 мл до 1,7 мл. В большинстве случаев это позволяет не проводить болезненной небной инъекции. При удалении нескольких рядом расположенных зубов количество инъекций обычно удается ограничить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Для анестезии при разрезах и наложении швов в области неба с целью создания небного депо необходимо около 0,1 мл препарата на каждую инъекцию.

В случае удаления премоляров нижней челюсти при отсутствии воспаления можно обойтись без мандибулярной анестезии, так как обычно достаточной является инфильтрационная анестезия, обеспечиваемая инъекцией 1,7 мл на зуб. Если же таким путем не удается достичь желаемого эффекта, следует выполнить дополнительную инъекцию 1-1,7 мл анестетика в подслизистую в области переходной складки нижней челюсти с вестибулярной стороны. Если же и в этом случае не удалось достичь полной анестезии, необходимо провести проводниковую блокаду нижнечелюстного нерва.

При обработке полостей и обтачивании зубов под коронки, за исключением нижних коренных зубов, в зависимости от объема и продолжительности лечения показано введение препарата Убистезин в область переходной складки с вестибулярной стороны в дозе 0,5-1,7 мл на зуб.

Максимальная рекомендуемая доза

Для здоровых взрослых пациентов максимальная доза артикаина составляет 7 мг/кг массы тела (500 мг для пациента с массой тела 70 кг), что эквивалентно 12,5 мл препарата Убистезин.

Максимальная доза составляет 0,175 мл раствора на кг массы тела.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Повышение концентрации препарата Убистезин в плазме крови пожилых пациентов может быть вызвано снижением процессов обмена веществ и снижением объема распределения. В частности, после повторного введения увеличивается риск кумуляции препарата Убистезин.

Требуется снижение рекомендуемой для взрослых пациентов дозы препарата в случае наличия у пожилого пациента заболевания сердца или печени (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Артикаин также метаболизируется печенью. Для пациентов с нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза вследствие удлинения действия и системной кумуляции препарата (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Артикаин и его метаболиты выводятся, в основном, почками. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться меньшая доза вследствие удлинения действия и системной кумуляции препарата (см. раздел 4.4).

Другие особые популяции пациентов

Уменьшение дозы препарата Убистезин необходимо у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями (напр., стенокардией напряжения, атеросклерозом, см. разделы 4.3 и 4.4), а также у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты с известным взаимодействием с артикаином и/или эпинефрином (см. разделы 4.4 и 4.5). Во всех перечисленных случаях рекомендуется применять препарат Убистезин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

в сниженной дозе (т.е. в минимальном объеме, обеспечивающем эффективную анестезию).

Дети

Безопасность применения препарата Убистезин у детей в возрасте младше 4 лет не установлена. Данные отсутствуют.
Доза препарата Убистезин подбирается в зависимости от возраста и массы тела ребенка, а также объема вмешательства.

Ниже приведены рекомендуемые терапевтические дозы для детей в возрасте 4 лет (с массой тела около 20 кг) и старше:

Рекомендуемые дозы для детей в возрасте ≥ 4 лет и подростков:

Масса тела (кг)	**Рекомендуемая доза**	
	Артикаин (мг/ребенок)	Анестетик (мл/ребенок)
20 - <30	10-40 мг	0,25–1 мл
30- < 40	20-80 мг	0,5-2 мл
40 - <50		
≥ 50 кг	Применяется доза, рекомендуемая для взрослых	

В связи с тем, что артикаин быстро диффундирует в ткани, и плотность костной ткани у детей ниже по сравнению со взрослыми, у детей можно выполнять инфильтрационную анестезию вместо проводниковой.

Максимальная рекомендуемая доза

Нельзя превышать дозу, эквивалентную дозе артикаина 7 мг/кг массы тела (0,175 мл препарата Убистезин на кг массы тела).

Максимальные рекомендуемые дозы препарата Убистезин для детей ≥ 4 лет и подростков:

Масса тела (кг)	Максимальная допустимая доза (эквивалентная 7 мг/кг массы тела)	
	Артикаин (мг/ребенка)	Анестетик (мл/ребенка)
20 - <30	140 мг	3,5 мл
30- < 40	210 мг	5,25мл
40 - <45	280 мг	7,0 мл
45 - <50	315 мг	7,9 мл
50 - <60	350 мг	8,7 мл
60 - <70	420 мг	10,5 мл
70 - <80	490 мг	12,2 мл

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Способ применения

Препарат предназначен для инфильтрационного и периневрального применения в стоматологии.

Для уменьшения риска внутрисосудистого введения раствора всегда необходимо выполнить контрольную аспирацию как минимум в двух плоскостях (поворачивая иглу на 180 градусов), хотя отрицательный результат аспирации не позволяет надежно исключить непреднамеренное и непредвиденное внутрисосудистое введение препарата.

Скорость инъекции не должна превышать 0,5 мл за 15 секунд (т.е. один картридж в минуту).

В большинстве случаев можно избежать развития тяжелых системных реакций в результате непреднамеренного внутрисосудистого введения препарата, соблюдая методику инъекции: после аспирации медленно ввести препарат в объеме 0,1–0,2 мл, далее после интервала, длительностью не менее 20-30 секунд, медленно ввести остаток раствора.

Для большинства стандартных стоматологических процедур предпочтительно применять препарат Убистезин.

Для более сложных процедур, требующих выраженного гемостаза, предпочтительно применять препарат Убистезин форте.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к артикаину (или к другим местноанестезирующим средствам амидного типа), эпинефрину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Повышенная чувствительность к сульфитам (в частности, у пациентов с бронхиальной астмой и повышенной чувствительностью к сульфитам, так как возможно развитие острых аллергических реакций, таких как бронхоспазм);

Противопоказания, относящиеся к артикаину

- Тяжелые нарушения функции синусового узла или тяжелые нарушения проводимости (такие как выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени);
- Острая декомпенсированная сердечная недостаточность;
- Тяжелая артериальная гипотензия;
- Детский возраст до 4 лет (отсутствие достаточного клинического опыта).

Противопоказания, относящиеся к эпинефрину

- Пароксизмальная тахикардия, тахиаритмия;
- Недавно перенесенный (менее 6 месяцев назад) инфаркт миокарда;
- Недавно проведенное (менее 3 месяцев назад) аортокоронарное шунтирование;
- Одновременный прием кардионеселективных бета-адреноблокаторов, например, пропранолола (риск развития гипертонического криза и тяжелой брадикардии);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– Закрытоугольная глаукома;
– Гипертиреоз;
– Феохромоцитома;
– Тяжелая артериальная гипертензия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Настоящий лекарственный препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов со следующими нарушениями, и рассматривать возможность отсроченного проведения стоматологической операции в случае тяжелого и/или нестабильного состояния пациента. Необходимо вводить минимальную дозу, обеспечивающую эффективную анестезию, пациентам с:

– хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, стенокардией, атеросклерозом, нарушением ритма сердца, артериальной гипертензией, артериальной гипотензией;
– цереброваскулярными нарушениями, инсультом в анамнезе;
– хроническим бронхитом, эмфиземой легких;
– сахарным диабетом (потенциальный риск изменения концентрации глюкозы в крови);
– недостаточностью холинэстеразы (применение возможно только в случае крайней необходимости, так как возможно пролонгирование и выраженное усиление действия препарата);
– нарушениями свертывания крови;
– тяжелыми нарушениями функции печени и почек;
– с выраженным возбуждением;
– с эпилепсией в анамнезе (ввиду возможности вызывать судороги);
– при совместном применении с галогеносодержащими средствами при проведении ингаляционной анестезии (см. раздел 4.5).

Особые указания

Для предотвращения инфицирования (в том числе, вирусом гепатита) необходимо следить за тем, чтобы при заборе раствора из ампул всегда использовались новые стерильные шприцы и иглы.
Открытые картриджи нельзя использовать повторно для других пациентов!
Нельзя использовать для инъекций поврежденный картридж.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, патология коронарных сосудов, стенокардия, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия), атеросклерозом, цереброваскулярными нарушениями, наличием инсульта в анамнезе, хроническим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

бронхитом, эмфиземой, сахарным диабетом, гипертиреозом, а также при наличии выраженного беспокойства, целесообразно применение препарата Убистезин, так как по сравнению с препаратом Убистезин форте он содержит меньшие дозы эпинефрина.

Принимать пищу можно лишь после прекращения действия местной анестезии (восстановления чувствительности).
Для того, чтобы избежать риска развития побочных реакций необходимо применять минимальные эффективные дозы препарата и до введения препарата проводить двухэтапную аспирационную пробу (см. раздел 4.2).

Регионарная и местная анестезия должна проводиться опытными специалистами в соответствующем образом оборудованном помещении при доступности готового к немедленному использованию оборудования и препаратов, необходимых для проведения мониторинга сердечной деятельности и реанимационных мероприятий.

Персонал, выполняющий анестезию, должен быть квалифицированным и обучен технике выполнения анестезии, должен быть знаком с диагностикой и лечением системных токсических реакций, нежелательных явлений и других осложнений.

Дети
Детей и их родителей следует предупреждать о риске случайного повреждения мягких тканей зубами (прикусывание) из-за длительного снижения чувствительности тканей вследствие действия препарата.

Вспомогательные вещества
Препарат содержит натрия сульфит, поэтому его применение противопоказано у пациентов бронхиальной астмой и повышенной чувствительностью к сульфитам, так как возможно развитие острых аллергических реакций, таких как бронхоспазм (см. раздел 4.3).
Следует учитывать, что в 1 мл раствора препарата содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Противопоказанные комбинации

С кардионеселективными бета-адреноблокаторами, например, пропранололом
Риск развития гипертонического криза и выраженной брадикардии.

Взаимодействие, которое следует принимать во внимание

С трициклическими антидепрессантами или ингибиторами моноаминоксидазы (МАО)
Действие вазоконстрикторов (адреномиметиков), повышающих артериальное давление, например, эпинефрина, может усиливаться трициклическими антидепрессантами или ингибиторами МАО. Подобные наблюдения были описаны для концентраций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

норэпинефрина 1:25000 и эпинефрина 1:80000 при их применении в качестве вазоконстрикторов. Хотя концентрация в препарате Убистезин значительно ниже (1:200000), тем не менее, следует учитывать возможность усиления гипертензивного действия эпинефрина.

С лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС)
Местноанестезирующие средства усиливают действие лекарственных средств, угнетающих ЦНС. Наркотические анальгетики усиливают действие местноанестезирующих средств, однако повышают риск угнетения дыхания.

С гепарином, ацетилсалициловой кислотой
При проведении инъекции препарата Убистезин пациентам, получающим гепарин или ацетилсалициловую кислоту, возможно развитие кровотечений в месте инъекции.

С ингибиторами холинэстеразы
Замедление метаболизма местноанестезирующих лекарственных средств, в результате чего возможно пролонгирование и выраженное усиление действия артикаина.

С гипогликемическими средствами для приема внутрь
Эпинефрин может ингибировать высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы и уменьшать эффекты гипогликемических средств для приема внутрь.

С некоторыми средствами для ингаляционной анестезии (галотан)
Галотан может повышать чувствительность миокарда к катехоламинам и увеличивать риск развития нарушений сердечного ритма после инъекций препарата Убистезин.

С дезинфицирующими растворами, содержащими тяжелые металлы
При обработке места инъекции местного анестетика дезинфицирующими растворами, содержащими тяжелые металлы, повышается риск развития местных реакций – отека, болезненности.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность
Артикаин и эпинефрин проникают через плацентарный барьер. Концентрация артикаина в сыворотке крови у новорожденных (после введения препарата матери) составляет приблизительно 30% от концентрации артикаина в сыворотки крови матери.
Ввиду недостаточности клинических данных, решение о применении препарата врачом стоматологом может быть принято только в том случае, если потенциальная польза от его применения для матери оправдывает потенциальный риск для плода. При необходимости применения артикаина во время беременности предпочтительнее применять препарат Убистезин, учитывая более низкое содержание в нем эпинефрина, а не препарат Убистезин форте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При случайном внутрисосудистом введении эпинефрин может уменьшать кровоснабжение матки.

Лактация

При краткосрочном применении препарата в период грудного вскармливания, как правило, не требуется прекращать грудное вскармливание, так как в грудном молоке не обнаруживается клинически значимых концентраций артикаина и эпинефрина.

Фертильность

В исследованиях артикаина 40 мг/мл + эпинефрина 10 мкг/мл на животных не было продемонстрировано влияния препарата на фертильность.

Неблагоприятные эффекты на фертильность человека не ожидаются при применении терапевтических доз препарата.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Решение о том, когда пациент после стоматологического вмешательства сможет вернуться к управлению транспортными средствами и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, должен принимать врач.

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Приводимый перечень нежелательных реакций основан на данных опубликованных клинических исследований, результатах пострегистрационного применения препарата и литературных данных.

Классификация частоты проявления: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

*Неизвестно**: могут развиться аллергические и аллергоподобные реакции. В месте инъекции они могут проявляться в виде отечности или воспаления слизистой оболочки. Проявлениями, не связанными с местом введения, могут быть гиперемия кожных покровов, зуд, конъюнктивит, ринит и ангионевротический отек. Ангионевротический отек может проявляться отеком верхней и/или нижней губы, щек, отеком голосовых связок с ощущением «комка в горле» и затруднением глотания, крапивницей и затруднением дыхания. Любые из этих проявлений могут прогрессировать до анафилактического шока.

Психические нарушения

Нечасто: беспокойство

Неизвестно:* тревожность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны нервной системы
Часто: головная боль
Нечасто: парестезии, головокружение, гипестезия
Редко: дисгевзия, периферическая нейропатия, сонливость, обморок.
Неизвестно:* судороги, угнетение сознания, потеря сознания, агевзия, большие судорожные припадки, гипергевзия, гипестезия лица, гипотонус, паралич VI черепного нерва, паралич IV черепного нерва, предобморочное состояние, тремор, сенсорное расстройство
Нарушения со стороны органа зрения
Редко: блефароспазм
*Неизвестно**: диплопия, снижение остроты зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта
Нечасто: головокружение, боль в ухе
*Неизвестно**: звон в ушах
Нарушения со стороны сердца
Редко: сердцебиение, тахикардия
*Неизвестно**: аритмия, брадикардия, остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов
Редко: кровотечение, бледность
*Неизвестно**: артериальная гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Редко: отек слизистой околоносовых пазух
*Неизвестно**: апноэ, дисфония, диспноэ, отек гортани, отек глотки, отек легких
Желудочно-кишечного нарушения
Нечасто: гингивит, тошнота, рвота
Редко: диарея, боли в животе, хейлит, запор, сухость во рту, диспепсия, язвенный стоматит, тошнота/рвота, гиперсаливация, чувствительность зуба, стоматит
*Неизвестно**: гипестезия полости рта, отек тканей ротовой полости, парестезии полости рта
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей
Нечасто: гипергидроз, кожный зуд, сыпь
*Неизвестно**: ангионевротический отек, крапивница, эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани
Редко: боль в спине, мышечная скованность, тризм
*Неизвестно**: остеонекроз
Общие нарушения и реакции в месте введения
Часто: боль, болезненность, отек
Нечасто: отек лица, отечность в месте введения, боль в месте введения, гематома в месте введения
Редко: астения, озноб, утомляемость, недомогание, жажда
*Неизвестно**: некроз тканей в месте введения, воспаление слизистой, отек слизистой, повышение температуры тела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение или снижение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений

Редко: признаки ишемии миокарда на ЭКГ, патологические изменения жизненно важных функций, положительный результат исследования на наличие аллергии

*Неизвестно**: не поддающееся измерению артериальное давление, снижение частоты сердечных сокращений

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Часто: боль во время процедуры

Редко: повреждение полости рта, неправильный путь введения препарата, повреждение нерва

*Неизвестно**: повреждение десны, осложнение со стороны раны, повреждение V черепного нерва

**Все НЛР с частотой «неизвестно» выявлены при применении в клинике после регистрации.*

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск НЛР при применении препарата Убистезин с целью местной анестезии в стоматологии очень низкий.

Описание отдельных нежелательных реакций

Два вида НЛР представляют особый клинический интерес, однако они не являются наиболее частыми. Приводимые ниже данные преимущественно основаны на результатах мониторинга применения препарата после регистрации.

Нарушения со стороны нервной системы

Нарушения со стороны нервной системы в стоматологии могут иметь различные причины, в том числе они быть обусловлены основным стоматологическим заболеванием, непосредственно процедурой либо являться НЛР на местный анестетик. При наблюдаемой частоте в 2 случая (1,15 из них были несерьезными) на 10 миллионов проданных картриджей, риск данных нарушений представляется низким. В данное обсуждение включены серьезные нежелательные явления, поскольку клиническая значимость их обусловлена риском необратимого повреждения нервов.

Большинство этих НЛР были обратимы.

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности редко репортировали в процессе применения препарата после его регистрации (2,86 случаев на 10 миллионов проданных картриджей). Данные реакции преимущественно были несерьезные, однако невозможно полностью исключить развитие угрожающих жизни реакций. При подозрении на реакции гиперчувствительности рекомендуется выполнение исследований на наличие аллергии, в том числе к индивидуальным компонентам лекарственного средства.

Сульфит натрия в редких случаях может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.

Дети

Профиль безопасности детей и подростков от 4 до 18 лет сопоставим с профилем безопасности взрослых. Однако, вследствие пролонгированной анестезии мягких тканей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ротовой полости у детей более часто отмечались случайные повреждения мягких тканей (у 16 % детей), особенно в возрасте от 3 до 7 лет.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза, указанных ниже:

Государство-член Евразийского экономического союза	**Российская Федерация**
Адрес: индекс, город, улица, номер здания	109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства-члена Евразийского экономического союза	Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон	Справочная: +7 (499) 578-02-20
Электронная почта	pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт	https://roszdravnadzor.gov.ru/

Государство-член Евразийского экономического союза	**Республика Беларусь**
Адрес: индекс, город, улица, номер здания	220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83, корпус 15, 8 этаж
Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства-члена Евразийского экономического союза	Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Телефон	Фармаконадзор: +375-17-242-00-29
Электронная почта	rcpl@rceth.by
Сайт	https://www.rceth.by/

Государство-член Евразийского экономического союза	**Республика Казахстан**
Адрес: индекс, город, улица, номер здания	010000, город Нур-Султан, ул. Амангелді Иманова, д.13
Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства-члена Евразийского экономического союза	РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Телефон	8 (7172) 78-98-28
Электронная почта	pdlc@dari.kz
Сайт	https://www.ndda.kz/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9 Передозировка

При первых проявлениях токсического действия, таких как головокружение, моторное возбуждение или ступор во время введения препарата, следует прекратить его введение и перевести пациента в горизонтальное положение с приподнятыми конечностями. Следует обеспечить проходимость дыхательных путей и мониторировать показатели гемодинамики (число сердечных сокращений и артериальное давление). Рекомендуется всегда, даже если симптомы интоксикации кажутся нетяжелыми, поставить внутривенный катетер для того, чтобы в случае необходимости, иметь возможность немедленно провести внутривенное введение необходимых лекарственных средств.

При нарушениях дыхания, в зависимости от их тяжести, рекомендуется подача кислорода, а при возникновении показаний к проведению искусственного дыхания – проведение эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких.

Введение аналептиков центрального действия противопоказано.

Мышечные подергивания и генерализованные судороги могут быть купированы внутривенным введением барбитуратов короткого или ультракороткого действия. Рекомендовано вводить эти препараты медленно, под постоянным врачебным контролем (риск гемодинамических расстройств и угнетения дыхания) и с одновременной подачей кислорода и мониторированием гемодинамических показателей.

Часто брадикардия или резкое снижение артериального давления могут устраняться при простом переведении пациента в горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями.

При тяжелых нарушения кровообращения и шоке, вне зависимости от их причины, введение препарата должно быть прекращено и пациент должен быть переведен в горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями. Должны проводиться подача кислорода, внутривенное введение электролитных растворов, глюкокортикостероидов (250-1000 мг метилпреднизолона), при необходимости, плазмозаменителей, альбумина.

При развитии циркуляторного коллапса и усилении брадикардии показано медленное внутривенное введение раствора эпинефрина (0,0025-0,1 мг) под контролем сердечного ритма и артериального давления. При необходимости введения доз, превышающих 0,1 мг, эпинефрин следует вводить инфузионно, отрегулировав скорость введения под контролем числа сердечных сокращений и артериального давления.

Тяжелые тахикардии и тахиаритмии могут купироваться введением антиаритмических препаратов, за исключением кардионеселективных бета-адреноблокаторов (см. раздел 4.3).

Повышение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией при необходимости должно снижаться с помощью вазодилятаторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: местноанестезирующее средство + альфа- и бета-адреномиметик

Код АТХ: N01BB58.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Убистезин – применяемый для местной инфильтрационной и проводниковой анестезии в стоматологии, является комбинированным препаратом, в состав которого входит артикаин (местноанестезирующее средство амидного типа) и эпинефрин (адреналин) (сосудосуживающее средство). Эпинефрин добавляется в состав препарата для пролонгирования действия анестезии.

Артикаин оказывает местноанестезирующее действие за счет блокады потенциал-зависимых натриевых каналов в клеточной мембране нейронов, что приводит к обратимому угнетению проводимости импульсов по нервному волокну и обратимой потере чувствительности.

Препарат Убистезин оказывает быстрое (латентный период – от 1 до 3 мин) и сильное анестезирующее действие и имеет хорошую тканевую переносимость. Продолжительность анестезии составляет не менее 45 мин.

Различия в фармакодинамических свойствах у взрослой популяции и педиатрической популяции не наблюдались.

5.2 Фармакокинетические свойства

Артикаин быстро и практически сразу после введения метаболизируется (путем гидролиза) неспецифическими плазменными эстеразами в тканях и крови (90%); остальные 10% дозы артикаина метаболизируются микросомальными ферментами печени. Образующийся при этом главный метаболит артикаина – артикаиновая кислота-не обладает местноанестезирующей активностью и системной токсичностью, что позволяет проводить повторные введения препарата.
Концентрация артикаина в крови в области альвеол зуба после подслизистого введения в сотни раз превышают концентрации артикаина в системном кровотоке. Связывание артикаина с белками плазмы крови составляет приблизительно 95%.
Артикаин выводится через почки, главным образом, в виде артикаиновой кислоты. После подслизистого введения период полувыведения составляет приблизительно 25 мин.
Артикаин проникает через плацентарный барьер, практически не выделяется с грудным молоком.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия сульфит (Е221)
Натрия хлорид
Раствор хлористоводородной кислоты 14 % (для коррекции pH)
Раствор натрия гидроксида 9 % (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

2 года
Применять незамедлительно после вскрытия картриджа.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1,7 мл в картриджи из бесцветного нейтрального стекла (тип I, Евр. Ф.), укупоренные с двух концов пробкой и диском из бромбутиловой резины (тип I). Диск зафиксирован кольцом из алюминиевой фольги.
По 50 картриджей в банке жестяной с прокладками из вспененного полиэтилена. Инструкция по применению прикреплена к крышке банки жестяной, которая дополнительно укупорена полупрозрачной пластмассовой крышкой.
В инструкции по применению указан небольшой двухмерный технический штрих-код, не являющийся средством идентификации, предназначенным для системы мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения и закрытый круглым белым стикером на полупрозрачной пластмассовой крышке.

Размеры упаковки: 50 картриджей.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Чтобы избежать риска заражения (например, гепатитом), следует использовать новую стерильную иглу для наполнения нового стерильного шприца раствором препарата.
Не следует применять данный лекарственный препарат, если раствор мутный или изменил цвет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Картриджи следует вынимать из банки жестяной с осторожностью во избежание порезов.
При использовании только части содержимого картриджа остаток должен быть утилизирован.
Весь неиспользованный остаток препарата и сопутствующие материалы должны быть утилизированы непосредственно после первого применения в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия (Germany)
3М Дойчланд ГмбХ (3M Deutschland GmbH)
41453, Carl-Schurz-Strasse 1, Neuss
Телефон: + 49 (0) 8152 700 0
Факс: + 49 (0) 8152 700 1366
Адрес электронной почты: info3MESPE@3M.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация,
АО «3М Россия»,
108811, Москва, п. Московский, Киевское шоссе, 22-й км, домовл. 6, стр. 1
Телефон: + 7 (495) 784 74 74
+ 7 (800) 250 84 74
Факс: + 7 (495) 784 74 75
Адрес электронной почты: nzinich@mmm.com

Для приема сообщений о нежелательных реакциях:
Телефон: 8 (800) 600-56-23
Адрес электронной почты: safety@raifarm.com

Республика Беларусь
Представительство АО «3М (East) AG» в Республике Беларусь
220089, г. Минск, проспект Дзержинского 57, офис 27
Телефон: +375 17 372 70 06
Факс: +375 17 372 66 35

Республика Казахстан
ТОО «3М Казахстан»
050051 г. Алматы, ул. Фонвизина 17а, Бизнес Центр «Коктем», 3-й этаж
Телефон: +7 (727) 333 0000
Факс: +7 (727) 333 0001
Адрес электронной почты: azhunusova@mmm.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2022 № 12007
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(Й)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Убистезин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.