

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ubistesin Adrenaline 1/200 000
40 mg/ml + 5 microgrammes/ml
solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

	1 ml de solution injectable contient	1 cartouche de 1,7 ml de solution injectable contient
Articaïne hydrochloride	40 mg	68 mg
Epinéphrine (adrénaline) sous forme d'épinéphrine (adrénaline) hydrochloride	5 microgrammes	8,5 microgrammes
Excipient à effet notoire		
Sulfite de sodium (E 221)	0,6 mg	1,02 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution claire et incolore avec un pH de 3,6 à 4,4.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anesthésie locale et loco-régionale dans les procédures dentaires.
Ubistesin Adrenaline 1/200 000 est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans (ou à partir de 20 kg de poids corporel)

4.2 Posologie et mode d'administration

Réservé à l'usage professionnel des médecins ou des dentistes.

Posologie

Pour toutes les populations, il convient d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace. La dose nécessaire doit être déterminée sur une base individuelle.

Pour une procédure de routine, la dose normale pour les patients adultes est de 1 cartouche, mais moins que le contenu d'une cartouche peut être suffisant pour une anesthésie efficace. À la discrétion du dentiste, des cartouches supplémentaires peuvent être nécessaires pour des procédures plus étendues sans dépasser la dose maximale recommandée.

Pour la plupart des procédures dentaires de routine, il est préférable d'utiliser Ubistesin Adrenaline 1/200 000.

Pour les procédures plus complexes, telles que celles nécessitant une hémostase prononcée, il est préférable d'utiliser Ubistesin Adrenaline 1/100 000.

Utilisation concomitante de sédatifs pour réduire l'anxiété du patient :

La dose maximale de sécurité des anesthésiques locaux peut être réduite chez les patients sous sédatifs en raison d'un effet additif sur la dépression du système nerveux central (voir rubrique 4.5).

Adultes et adolescents (12 à 18 ans)

Chez les adultes et les adolescents, la dose maximale d'articaïne est de 7 mg/kg avec une dose maximale absolue d'articaïne de 500 mg. La dose maximale d'articaïne de 500 mg correspond à un adulte sain de plus de 70 kg de poids corporel.

Le tableau ci-dessous illustre la dose maximale recommandée pour l'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 :

Poids du patient (kg)	Dose maximale de chlorhydrate d'articaïne (mg)	Dose d'épinéphrine (mg)	Volume total (ml) et équivalent en nombre de cartouches (1,7 ml)
40	280	0,035	7,0 (4,1 cartouches)
50	350	0,044	8.8 (5,2 cartouches)
60	420	0,053	10.5 (6,2 cartouches)
70 ou plus	490	0,061	12.3 (7,0 cartouches)

Enfants (4 à 11 ans)

La sécurité d'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 chez les enfants de 4 ans et moins n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

La quantité à injecter doit être déterminée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant et de l'ampleur de l'opération. La dose efficace moyenne d'articaïne est de 2 mg/kg et de 4 mg/kg pour les procédures simples et complexes, respectivement. La dose la plus faible permettant une anesthésie dentaire efficace doit être utilisée. Chez les enfants âgés de 4 ans (ou à partir de 20 kg de poids corporel) et plus, la dose maximale d'articaïne est de 7 mg/kg seulement avec une dose maximale absolue de 385 mg d'articaïne pour un enfant sain de 55 kg de poids corporel.

Le tableau ci-dessous illustre la dose maximale recommandée pour l'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 :

Poids du patient (kg)	Dose maximale de chlorhydrate d'articaïne (mg)	Dose d'épinéphrine (mg)	Volume total (ml) et équivalent en nombre de cartouches (1,7 ml)
20	140	0,018	3,5 (2,1 cartouches)
30	210	0,026	5,3 (3,1 cartouches)
40	280	0,035	7,0 (4,1 cartouches)
55	385	0,048	9,6

			(5,6 cartouches)
--	--	--	------------------

Populations particulières

Personnes âgées et patients souffrant de troubles rénaux :

En raison du manque de données cliniques, une précaution particulière doit être prise afin d'administrer la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace chez les personnes âgées et les patients souffrant de troubles rénaux (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Des concentrations plasmatiques élevées du produit peuvent se produire chez ces patients, en particulier après une utilisation répétée. En cas de réinjection nécessaire, le patient doit être strictement surveillé, afin d'identifier tout signe de surdosage relatif (voir rubrique 4.9).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Une précaution particulière doit être prise afin d'administrer la plus faible dose permettant une anesthésie efficace chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, en particulier après un usage répété, bien que 90 % de l'articaine soit d'abord inactivée par des estérases plasmatiques non spécifiques dans les tissus et le sang.

Patients souffrant d'un déficit en cholinestérase plasmatique :

Des taux élevés de produit dans le plasma peuvent se produire chez les patients présentant un déficit en cholinestérase ou sous traitement par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, car le produit est inactivé à 90 % par les estérases plasmatiques, voir rubrique 4.4 et 5.2. Il convient donc d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace.

Mode d'administration

Infiltration et utilisation péri-neurale dans la cavité buccale.

Les anesthésiques locaux doivent être injectés avec précaution en cas d'inflammation et/ou d'infection au niveau du site d'injection. La vitesse d'injection doit être très lente (1 ml/min).

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

Ce médicament ne doit être utilisé que par ou sous la surveillance de médecins ou de dentistes suffisamment formés et familiarisés avec le diagnostic et le traitement de la toxicité systémique. La disponibilité d'un équipement de réanimation et de médicaments appropriés doit être assurée avant l'induction d'une anesthésie régionale avec des anesthésiques locaux pour permettre un traitement rapide de toute urgence respiratoire et cardiovasculaire. L'état de conscience du patient doit être surveillé après chaque injection d'anesthésique local.

Lors de l'utilisation d'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 pour une anesthésie par infiltration ou par bloc régional, l'injection doit toujours être faite lentement et avec une aspiration préalable.

Pour les instructions relatives à la manipulation du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'articaine (ou à tout agent anesthésique local de type amide), à l'épinéphrine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients souffrant d'épilepsie non contrôlée par un traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'utiliser ce médicament, il est important :

- de s'informer sur les thérapies actuelles et les antécédents du patient ;

- de maintenir un contact verbal avec le patient
- de disposer d'un équipement de réanimation (voir rubrique 4.9)

Mises en garde spéciales

Ce médicament doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant les troubles suivants et le report de la chirurgie dentaire doit être envisagé si l'état est grave et/ou instable.

Les patients souffrant de troubles cardiovasculaires :

Il convient d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace en cas de :

- Formation d'impulsions cardiaques et troubles de la conduction (par exemple, bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré, bradycardie marquée)
- Insuffisance cardiaque décompensée aiguë (insuffisance cardiaque congestive aiguë)
- Hypotension
- Patients avec une tachycardie paroxystique ou arythmie absolue avec un rythme cardiaque rapide
- Patients avec une angine instable ou des antécédents d'infarctus du myocarde récent (moins de 6 mois)
- Patients ayant subi récemment (3 mois) un pontage aorto-coronarien
- Patients prenant des bêtabloquants non cardiosélectifs (par exemple le propranolol) (risque de crise d'hypertension ou de bradycardie grave) (voir rubrique 4.5)
- Patients souffrant d'hypertension non contrôlée
- Traitement concomitant avec des antidépresseurs tricycliques, car ces substances actives peuvent intensifier les effets cardiovasculaires de l'épinéphrine. (voir rubrique 4.5)

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant des troubles suivants

Patients atteints d'une maladie épileptique :

En raison de leur action convulsive, tous les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec une grande prudence.

Patients présentant un déficit en cholinestérase plasmatique :

Un déficit en cholinestérase plasmatique peut être suspecté lorsque des signes cliniques de surdosage se produisent avec la dose habituelle d'anesthésie et lorsqu'une injection vasculaire a été exclue. Dans ce cas, la prudence est de mise pour l'injection suivante et une dose réduite sera appliquée.

Patients atteints d'une maladie rénale :

Il convient d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace.

Patients atteints d'une maladie hépatique grave :

Ce médicament doit être utilisé avec prudence en raison de la présence d'une maladie hépatique, bien que 90 % de l'articaine soit d'abord inactivée par des estérases plasmatiques non spécifiques dans les tissus et le sang.

Les patients atteints de myasthénie grave traités par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

Il convient d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace.

Patients atteints de porphyrie :

Ubistesin Adrenaline 1/200 000 ne doit être utilisé chez les patients atteints de porphyrie aiguë que lorsqu'il n'existe pas d'alternative plus sûre. Des précautions appropriées doivent être prises chez tous les patients atteints de porphyrie, car ce médicament peut déclencher la porphyrie.

Les patients recevant un traitement concomitant avec des anesthésiques halogénés par inhalation :

Il convient d'utiliser la dose la plus faible du médicament permettant une anesthésie efficace (voir rubrique 4.5).

Les patients recevant un traitement avec des antiplaquettaires/anticoagulants :

Ubistesin Adrenaline 1/200 000 doit être administré avec prudence aux patients qui utilisent des médicaments antiplaquettaires/anticoagulants ou qui souffrent de troubles de la coagulation, en raison du risque plus élevé de saignement. Le risque de saignement plus élevé est davantage associé à la procédure qu'au médicament.

Patients âgés :

Des taux plasmatiques élevés de produit peuvent se produire chez les patients âgés, en particulier après un usage répété. En cas de réinjection nécessaire, le patient doit faire l'objet d'une surveillance stricte, afin d'identifier tout signe de surdosage relatif (voir rubrique 4.9). Par conséquent, la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace doit être utilisée.

L'utilisation d'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 plutôt que d'Ubistesin Adrenaline 1/100 000 doit être envisagée en raison de sa teneur en épinéphrine plus faible, à savoir 5 microgrammes/ml chez :

- Patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, antécédents d'infarctus du myocarde, arythmie cardiaque, hypertension)
- Patients souffrant de troubles de la circulation cérébrale, antécédents d'accidents vasculaires cérébraux :
Il est recommandé de reporter de six mois le traitement dentaire à l'articaine/épinéphrine après un accident vasculaire cérébral en raison du risque accru d'accidents vasculaires cérébraux récurrents.
- Patients souffrant de diabète non contrôlé :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence en raison de l'effet hyperglycémiant de l'épinéphrine.
- Patients atteints de thyrotoxicose :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence en raison de la présence d'épinéphrine.
- Patients atteints d'un phéochromocytome :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence en raison de la présence d'épinéphrine.
- Patients présentant une sensibilité au glaucome aigu à angle fermé :
Ce médicament doit être utilisé avec prudence en raison de la présence d'épinéphrine.

Il convient d'utiliser la dose la plus faible permettant une anesthésie efficace.

Ce médicament doit être utilisé de manière sûre et efficace dans des conditions appropriées : L'épinéphrine entrave la circulation du sang dans les gencives, ce qui peut provoquer une nécrose tissulaire locale.

De très rares cas de lésions nerveuses prolongées ou irréversibles et de perte gustative ont été signalés après une analgésie par bloc mandibulaire.

Les effets anesthésiques locaux peuvent être réduits lorsque ce médicament est injecté dans une zone enflammée ou infectée.

La dose doit également être réduite en cas d'hypoxie, d'hyperkaliémie et d'acidose métabolique.

Le risque de traumatisme par morsure (lèvres, joues, muqueuses et langue) existe, en particulier chez les enfants ; il faut dire au patient d'éviter de mâcher du chewing-gum ou de manger jusqu'à ce que la sensation normale soit rétablie.

Ce médicament contient du sulfite de sodium (E221), qui peut rarement provoquer des sévères réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par cartouche, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement "sans sodium".

S'il existe un risque de réaction allergique, choisissez un autre médicament pour l'anesthésie (voir rubrique 4.3).

Précautions d'emploi

Risque associé à une injection intravasculaire accidentelle :

L'injection intravasculaire accidentelle peut provoquer des niveaux soudains et élevés d'épinéphrine et d'articaïne dans la circulation systémique. Cela peut être associé à des réactions indésirables graves, telles que des convulsions, suivies d'une dépression du système nerveux central et cardiorespiratoire et d'un coma, évoluant vers un arrêt respiratoire et circulatoire.

Ainsi, pour s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin pendant l'injection, l'aspiration doit être effectuée avant l'injection du médicament d'anesthésie locale. Toutefois, l'absence de sang dans la seringue ne garantit pas que l'injection intravasculaire a été évitée.

Risque associé à l'injection intraneurale :

L'injection intraneurale accidentelle peut entraîner le déplacement rétrograde du médicament le long du nerf.

Afin d'éviter l'injection intraneurale et de prévenir les lésions nerveuses liées aux blocages nerveux, l'aiguille doit toujours être légèrement retirée si une sensation de choc électrique est ressentie par le patient pendant l'injection ou si l'injection est particulièrement douloureuse. En cas de lésions nerveuses causées par l'aiguille, l'effet neurotoxique pourrait être aggravé par la neurotoxicité chimique potentielle de l'articaïne et la présence d'épinéphrine, car elle peut altérer l'apport sanguin périneural et empêcher le lavage local de l'articaïne.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec l'articaïne

Interactions nécessitant des précautions d'utilisation :

Autres anesthésiques locaux :

La toxicité des anesthésiques locaux est additive.

La dose totale de tous les anesthésiques locaux administrés ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée des médicaments utilisés.

Sédatifs (dépresseurs du système nerveux central, par exemple benzodiazépine, opioïdes) :

Si des sédatifs sont utilisés pour réduire l'appréhension du patient, des doses réduites d'anesthésiques doivent être utilisées car les agents anesthésiques locaux, comme les sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central qui, en combinaison, peuvent avoir un effet additif (voir rubrique 4.2).

Interactions avec l'épinéphrine

Interactions nécessitant des précautions d'utilisation :

Anesthésiques volatils halogénés (par exemple, l'halothane) :

Des doses réduites de ce médicament doivent être utilisées en raison de la sensibilisation du cœur aux effets arythmogènes des catécholamines : risque d'arythmie ventriculaire grave. Il est recommandé de discuter avec l'anesthésiste avant l'administration d'un anesthésique local pendant l'anesthésie générale.

Agents bloquants adrénergiques postganglioniques (par exemple, guanadrel, guanéthidine et alcaloïdes de rauwolfia) :

Des doses réduites de ce médicament doivent être utilisées sous une surveillance médicale stricte avec une aspiration soigneuse en raison d'une possible augmentation de la réponse aux vasoconstricteurs adrénergiques : risque d'hypertension et autres effets cardiovasculaires.

Bloqueurs bêta-adrénergiques non sélectifs (par exemple, propranolol, nadolol) :

Des doses réduites de ce médicament doivent être utilisées en raison d'une possible augmentation de la pression artérielle et d'un risque accru de bradycardie.

(TCA) Antidépresseurs tricycliques (par exemple, amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline, maprotiline et protriptyline) :

La dose et la vitesse d'administration de ce médicament doivent être réduites en raison d'un risque accru d'hypertension grave.

Inhibiteurs de la COMT (inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase) (par exemple, entacapone, tolcapone) :

Des arythmies, une augmentation de la fréquence cardiaque et des variations de la pression artérielle peuvent survenir. Une quantité réduite d'épinéphrine en anesthésie dentaire doit être administrée aux patients sous inhibiteurs COMT.

Inhibiteurs MAO (à la fois sélectifs A (par exemple le moclobémide) et non sélectifs (par exemple le phénelzine, le tranlylcypromine ou le linézolide) :

Si l'utilisation simultanée de ces agents ne peut être évitée, la dose et le taux d'administration de ce produit doivent être réduits, et le produit doit être utilisé sous une surveillance médicale stricte en raison d'une possible potentialisation des effets de l'épinéphrine conduisant au risque de crise d'hypertension.

Médicaments provoquant des arythmies (par exemple, les antiarythmiques comme la digitaline, la quinidine) :

La dose d'administration de ce médicament doit être réduite en raison du risque accru d'arythmie lorsque l'épinéphrine et les glucosides digitaliques sont administrés en même temps aux patients. Il est recommandé de procéder à une aspiration soigneuse avant l'administration.

Médicaments ocytociques de type ergot (par exemple, méthysergide, ergotamine, ergonovine) :

Utiliser ce médicament sous une surveillance médicale stricte en raison de l'augmentation additive ou synergique de la pression artérielle et/ou de la réponse ischémique.

Vasopresseurs sympathomimétiques (par exemple, principalement la cocaïne mais aussi les amphétamines, la phényléphrine, la pseudoéphédrine, l'oxymétazoline) :

Il existe un risque de toxicité adrénergique. Si un vasopresseur sympathomimétique a été utilisé dans les 24 heures, le traitement dentaire prévu doit être reporté.

Phénothiazines (et autres neuroleptiques) :

À utiliser avec prudence chez les patients prenant des phénothiazines, compte tenu du risque d'hypotension due à une éventuelle inhibition de l'effet de l'épinéphrine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées sur des animaux avec de l'articaïne 40 mg/ml + épinéphrine 10 microgrammes/ml ainsi qu'avec de l'articaïne seule n'ont pas montré d'effets indésirables sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la naissance ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Des études sur les animaux ont montré que l'épinéphrine est toxique pour la reproduction à des doses supérieures à la dose maximale recommandée (voir rubrique 5.3).

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de l'articaïne chez les femmes enceintes, sauf pendant l'accouchement. L'épinéphrine et l'articaïne traversent la barrière placentaire, bien que l'articaïne le fasse dans une moindre mesure que d'autres anesthésiques locaux. Les concentrations sériques d'articaïne mesurées chez les nouveau-nés représentaient environ 30% des taux maternels. En cas d'administration intravasculaire accidentelle à la mère, l'épinéphrine peut réduire la perfusion utérine.

Pendant la grossesse, Ubistesin Adrenaline 1/200 000 ne doit être utilisé qu'après une analyse minutieuse du rapport bénéfice/risque.

En raison de sa faible teneur en épinéphrine, l'utilisation d'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 est préférable à celle d'Ubistesin Adrenaline 1/100 000.

Allaitement

En raison de la chute rapide des taux sériques et de l'élimination rapide, on ne trouve pas de quantités d'articaïne cliniquement significatives dans le lait maternel. L'épinéphrine passe dans le lait maternel mais a également une courte demi-vie. Il n'est généralement pas nécessaire de suspendre l'allaitement pour une utilisation de courte durée, à partir de 5 heures après l'anesthésie.

Fertilité

Des études sur les animaux avec 40 mg/ml d'articaïne + 10 microgrammes/ml d'épinéphrine n'ont pas montré d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Aux doses thérapeutiques, on ne s'attend pas à des effets néfastes sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La combinaison de chlorhydrate d'articaïne et de chlorhydrate d'épinéphrine en solution pour injection peut avoir une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements (y compris des vertiges, des troubles de la vision et de la fatigue) peuvent survenir après l'administration d'Ubistesin Adrenaline 1/200 000 (voir rubrique 4.8 du RCP). Les patients ne doivent donc pas quitter le cabinet dentaire avant d'avoir retrouvé leurs capacités (généralement dans les 30 minutes) après l'intervention dentaire.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité :

Les effets indésirables suivant l'administration d'articaïne / d'épinéphrine sont similaires à ceux observés avec d'autres anesthésiques locaux de type amide / vasoconstricteurs. Ces effets indésirables sont, en général, liés à la dose. Ils peuvent également résulter d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une tolérance réduite du patient. Les troubles du

système nerveux, la réaction locale au point d'injection, l'hypersensibilité, les troubles cardiaques et les troubles vasculaires sont les effets indésirables les plus fréquents. Les effets indésirables graves sont généralement systémiques.

b) Liste des effets indésirables sous forme de tableau :

Les effets indésirables signalés proviennent de déclarations spontanées, d'études cliniques et de la littérature.

La classification des fréquences suit la convention :

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rare ($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe d'organes (système MedDRA)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Gingivite
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques ¹ , anaphylactiques/anaphylactoïdes ⁵
Affections psychiatriques	Rare	Nervosité (agitation)/anxiété ⁴
	Indéterminée	Humeur euphorique
Affections du système nerveux	Fréquent	Neuropathie : Névrалgie (douleur neuropathique) Hypoesthésie / engourdissement (oral et péri-oral, facial) ³ Hyperesthésie Dysesthésie (orale et péri-orale), y compris Dysgueusie (par exemple, goût métallique, perturbation du goût) Ageusia Allodynia Thermohyperesthési Maux de tête
	Peu fréquent	Sensation de brûlure
	Rare	Trouble du nerf facial ² (paralysie, paralysie et parésie) Syndrome de Horner (ptose des paupières, énoptalmie, miose) Somnolence (endormissement) Nystagmus
	Très rare	Paresthésie ³ (hypoesthésie persistante et perte gustative, paresthésie transitoire) après un blocage des nerfs mandibulaires ou alvéolaires inférieurs
	Indéterminée	Presyncope/syncope (niveau déprimé ou perte de conscience, vertiges) Convulsion/convulsion grand mal
Affections oculaires	Rare	Diplopie (paralysie des muscles oculomoteurs)

Classe d'organes (système MedDRA)	Fréquence	Effets indésirables
		Déficiences visuelles (cécité temporaire, acuité visuelle réduite) Ptose Miose Enophtalmie Mydriase Douleur oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Hyperacousie Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie Tachycardie
	Rare	Palpitations
	Indéterminée	Troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque)
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension (avec possibilité de collapsus circulatoire)
	Peu fréquent	Hypertension
	Rare	Bouffées de chaleur, pâleur
	Indéterminée	Hyperémie locale / régionale Vasodilatation Vasoconstriction
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme / asthme Dyspnée
	Indéterminée	Dysphonie (enrouement)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Gonflement de la langue, des lèvres, des gencives
	Peu fréquent	Stomatite, glossite Nausées, vomissements, diarrhées
	Rare	Exfoliation gingivale / muqueuse buccale (mue) / ulcération
	Indéterminée	Dysphagie Gonflement des joues Glossodynie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée Prurit
	Rare	Angio-œdème (visage / langue / lèvre / gorge / larynx / œdème périorbitaire) Urticaire
	Indéterminée	Erythème Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Douleur au cou
	Rare	Contractions musculaires ⁴
	Indéterminée	Aggravation des manifestations neuromusculaires

Classe d'organes (système MedDRA)	Fréquence	Effets indésirables
		dans le syndrome de Kearns-Sayre Trismus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Réaction au point d'injection
	Rare	Exfoliation/nécrose au point d'injection Fatigue, asthénie (faiblesse) / frissons
	Indéterminée	Gonflement local Sensation de chaleur Sensation de froid

c) Description des effets indésirables sélectionnés

- ¹ Les réactions allergiques ne doivent pas être confondues avec les épisodes syncopaux (palpitations cardiaques dues à l'épinéphrine). Le terme "réaction allergique" recouvre également les termes préférés suivants : hypersensibilité, y compris la réaction d'hypersensibilité de type intraveineuse, et test d'allergie positif.
- ² Un retard de 2 semaines dans l'apparition de la paralysie faciale a été décrit à la suite de l'administration d'articaine combinée à de l'épinéphrine, et l'état est resté inchangé 6 mois plus tard.
- ³ Ces pathologies neurales peuvent se manifester par divers symptômes de sensations anormales. La paresthésie peut être définie comme une sensation spontanée anormale, généralement non douloureuse (par exemple, brûlure, piquûre, picotement ou démangeaison), qui se produit bien au-delà de la durée prévue de l'anesthésie. La plupart des cas de paresthésie signalés à la suite d'un traitement dentaire sont transitoires et se résolvent en quelques jours, semaines ou mois.
Les paresthésies persistantes, qui suivent le plus souvent des blocages nerveux dans la mandibule, se caractérisent par une guérison lente, incomplète ou insuffisante.
- ⁴ Plusieurs événements indésirables, comme l'agitation, l'anxiété/la nervosité, les tremblements, les troubles de la parole peuvent être des signes avant-coureurs d'une dépression du SNC. En présence de ces signes, il faut demander aux patients d'hyperventiler et instaurer une surveillance (voir rubrique 4.9 du RCP).
- ⁵ Le terme "réaction anaphylactique" recouvre les termes préférés suivants : choc anaphylactique et hypersensibilité de type I.

d) Population pédiatrique

Le profil de sécurité était similaire chez les enfants et les adolescents de 4 à 18 ans par rapport aux adultes. Cependant, des lésions accidentelles des tissus mous ont été observées plus fréquemment, en particulier chez les enfants de 3 à 7 ans, en raison de l'anesthésie prolongée des tissus mous.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
 Division Vigilance:
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Types de surdosage

Le surdosage d'anesthésiques locaux au sens large est souvent utilisé pour décrire :

- un surdosage absolu,
- un surdosage relatif tel que :
 - une injection par inadvertance dans un vaisseau sanguin, ou
 - une absorption anormalement rapide dans la circulation systémique, ou
 - un retard du métabolisme et de l'élimination du médicament.

En cas de surdosage relatif, les patients présentent généralement des symptômes dans les premières minutes. Alors qu'en cas de surdosage absolu, les signes de toxicité, selon le site d'injection, apparaissent plus tard après l'injection.

Symptômes

En raison d'un surdosage (absolu ou relatif), l'excitation pouvant être passagère ou absente, les premières manifestations peuvent être une somnolence se transformant en inconscience et en arrêt respiratoire.

En raison de l'articaine :

Les symptômes sont dose-dépendants et ont une gravité progressive dans le domaine des manifestations neurologiques (présyncope, syncope, céphalée, nervosité, agitation, état de confusion, désorientation, vertige (étourdissement), tremblements, stupeur, dépression profonde du SNC, perte de conscience, coma, convulsion (y compris crise tonico-clonique), trouble de la parole (par exemple, dysarthrie, logorrhée), vertiges, trouble de l'équilibre (déséquilibre)), manifestations oculaires (mydriase, vision trouble, trouble de l'accommodation) suivies d'une toxicité vasculaire (pâleur (locale, régionale, générale)), respiratoire (apnée (arrêt respiratoire), bradypnée, tachypnée, bâillements, dépression respiratoire) et enfin cardiaque (arrêt cardiaque, dépression myocardique).

L'acidose exacerbe les effets toxiques des anesthésiques locaux.

En raison de l'épinéphrine :

Les symptômes sont dose-dépendants et ont une gravité progressive dans le domaine des manifestations neurologiques (nervosité, agitation, présyncope, syncope) suivies de la toxicité vasculaire (pâleur (locale, régionale, générale)), respiratoire (apnée (arrêt respiratoire), bradypnée, tachypnée, dépression respiratoire) et enfin cardiaque (arrêt cardiaque, dépression myocardique).

Traitement du surdosage

La présence d'un équipement et des médicaments nécessaires à une réanimation doit être vérifiée avant la mise en œuvre de l'anesthésie régionale grâce à des anesthésiques locaux afin de permettre une prise en charge rapide d'une urgence respiratoire et cardiovasculaire. La gravité des symptômes de surdosage doit conduire les médecins/dentistes à mettre en place rapidement des protocoles prévoyant la nécessité de sécuriser les voies aériennes et de fournir une ventilation assistée.

L'état de conscience du patient doit être surveillé après chaque injection d'anesthétique.

Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'injection de l'anesthésique local doit être interrompue immédiatement.

Changer la position du patient pour qu'il soit en position allongée si nécessaire.

Les symptômes associés au SNC (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités rapidement par un support ventilatoire/une assistance respiratoire adéquat(e) et l'administration d'anticonvulsivants.

Une oxygénation et une ventilation optimales, une assistance circulatoire et un traitement de l'acidose peuvent prévenir l'arrêt cardiaque.

Si une dépression cardiovasculaire se produit (hypotension, bradycardie), il faut envisager une prise en charge appropriée, comme l'administration de liquides par voie intraveineuse, de vasopresseurs et/ou d'agents inotropes. Les enfants doivent recevoir des doses adaptées à leur âge et leur poids.

En cas d'arrêt cardiaque, il convient de commencer immédiatement une réanimation cardio-pulmonaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Système nerveux / Anesthésiques locaux / Anesthésiques, locaux / Amides / Articaïne, combinaisons

Code ATC : N01BB58

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

L'articaïne, un anesthésique local à base d'amide, bloque de manière réversible la conduction nerveuse par un mécanisme bien connu et couramment observé avec d'autres anesthésiques locaux à base d'amide. Celui-ci consiste à diminuer ou à empêcher la forte augmentation transitoire de la perméabilité des membranes excitables au sodium (Na⁺) qui est normalement produite par une légère dépolarisation de la membrane. Ces actions conduisent à l'action anesthésique. Au fur et à mesure que l'action anesthésique se développe dans le nerf, le seuil d'excitabilité électrique augmente progressivement, le taux d'augmentation du potentiel d'action diminue et la conduction des impulsions ralentit. Le pKa de l'articaïne a été estimé à 7,8.

L'épinéphrine, en tant que vasoconstricteur, agit directement sur les récepteurs adrénergiques α - et β - ; les effets adrénergiques β prédominent. L'épinéphrine prolonge la durée de l'effet de l'articaïne et réduit le risque d'une absorption excessive de l'articaïne dans la circulation systémique.

Efficacité et sécurité cliniques :

Ubistesin Adrenaline 1/200 000 a une durée d'action de 1,5 à 1,8 min pour l'infiltration et de 1,4 à 3,6 min pour le blocage nerveux.

La durée de l'anesthésie avec Ubistesin Adrenaline 1/200 000 est de 45 à 60 minutes pour l'anesthésie pulpaire et de 120 à 300 minutes pour l'anesthésie des tissus mous.

Aucune différence de propriétés pharmacodynamiques n'a été observée entre la population adulte et la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

• Articaïne

Absorption : Dans trois études cliniques publiées décrivant le profil pharmacocinétique de la

combinaison de chlorhydrate d'articaine 40 mg/ml avec de l'épinéphrine 10 ou 5 microgrammes/ml, les valeurs T_{max} étaient comprises entre 10 et 12 minutes, avec des valeurs C_{max} allant de 400 à 2100 ng/ml.

Dans les essais cliniques réalisés chez les enfants, la C_{max} était de 1382 ng/ml et la T_{max} de 7,78 min après infiltration d'une dose de 2 mg/kg de poids corporel.

Distribution : Une forte liaison protéique de l'articaine a été observée avec l'albumine sérique humaine (68,5-80,8%), et les α/β -globulines (62,5-73,4%). La liaison à γ -globuline (8,6-23,7 %) était beaucoup plus faible. L'épinéphrine est un vasoconstricteur ajouté à l'articaine pour ralentir l'absorption dans la circulation systémique et ainsi prolonger le maintien de la concentration en tissu actif de l'articaine. Le volume de distribution dans le plasma était d'environ 4 l/kg.

Biotransformation : L'articaine est soumise à l'hydrolyse de son groupe carboxyle par des estérases non spécifiques dans le tissu et dans le sang. Comme cette hydrolyse est très rapide, environ 90 % de l'articaine est inactivée de cette manière. L'articaine est en outre métabolisée dans les microsomes du foie. L'acide articaïnique est le principal produit du métabolisme de l'articaine induit par le cytochrome P450, qui est ensuite métabolisé pour former le glucuronide de l'acide articaïnique.

Élimination : Après une injection dentaire, la demi-vie d'élimination de l'articaine était d'environ 20 à 40 minutes. Lors d'un essai clinique, les concentrations plasmatiques d'articaine et d'acide articaïnique ont montré qu'elles diminuaient rapidement après une injection sous-muqueuse. Très peu d'articaine a été détectée dans le plasma entre 12 et 24 heures après l'injection. Plus de 50 % de la dose a été éliminée dans les urines, dont 9 5% sous forme d'acide articaïnique, dans les 8 heures suivant l'administration. Dans les 24 heures, environ 57 % (68 mg) et 53 % (204 mg) de la dose ont été éliminés dans les urines. L'élimination rénale de l'articaine sous forme inchangée ne représentait qu'environ 2 % de l'élimination totale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité chronique, de toxicité pour la reproduction et de génotoxicité.

Aux doses supratherapeutiques, l'articaine a des propriétés cardio-dépressives et peut exercer des effets vasodilatateurs. L'épinéphrine présente des effets sympathomimétiques. Des injections sous-cutanées d'articaine associées à de l'épinéphrine ont induit des effets indésirables à partir de 50 mg/kg/jour chez le rat et 80 mg/kg/jour chez le chien après 4 semaines d'administrations quotidiennes répétées. Cependant, ces résultats sont peu pertinents pour son utilisation clinique en tant qu'administration aiguë.

Dans les études d'embryotoxicité avec l'articaine, aucune augmentation du taux de mortalité fœtale ou de malformations n'a été observée à des doses quotidiennes par voie intraveineuse allant jusqu'à 20 mg/kg chez le rat et 12,5 mg/kg chez le lapin.

Une tératogénécité a été observée chez les animaux traités à l'épinéphrine uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique.

Les études de toxicité pour la reproduction menées avec de l'articaine 40 mg/ml + de l'épinéphrine 10 microgrammes/ml administrés par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg/jour n'ont révélé aucun effet néfaste sur la fertilité, le développement embryonnaire/foetal, ou le développement pré et postnatal.

Aucun effet de génotoxicité n'a été observé lors d'études in vitro et in vivo menées avec de l'articaïne seul ou dans une étude in vivo menée avec de l'articaïne en combinaison avec de l'épinéphrine.

Des résultats contradictoires ont été relevés lors d'études de génotoxicité in vitro et in vivo avec l'épinéphrine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfite de sodium (E221)

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique 14% (pour ajustement du pH)

Solution d'hydroxide de sodium 9% (pour ajustement du pH)

Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

A utiliser immédiatement après l'ouverture de la cartouche.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche de verre non coloré neutre I.

Bouchon et disque en caoutchouc fabriqués en caoutchouc butyl.

Opercule en aluminium en alliage aluminium-fer-silicium.

Boîte en fer-blanc avec 50 cartouches contenant chacune 1,7 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour éviter tout risque d'infection (par exemple, la transmission d'une hépatite), la seringue et les aiguilles utilisées pour aspirer la solution doivent toujours être neuves et stériles.

Ce médicament ne doit pas être utilisé si la solution est trouble ou décolorée.

Les cartouches doivent être soigneusement retirées de la boîte afin d'éviter les blessures par coupure

Les cartouches sont destinées à un usage unique. Si seulement une partie d'une cartouche est utilisée, le reste doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE242995

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 décembre 2002
Date de dernier renouvellement : 16 Janvier 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 06/2026.