

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply  
Chlorhydrate de prilocaïne, solution injectable, USP,  
dosée à 40 mg/ml

et

Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, solution injectable  
Chlorhydrate de prilocaïne et épinéphrine, solution injectable, USP,  
dosée à 40 mg/ml

(chlorhydrate de prilocaïne avec épinéphrine à 1:200 000)

Anesthésique local

Dentsply Canada  
161 Vinyl Court  
Woodbridge, Ontario  
L4L 4A3

DATE DE RÉVISION :  
Le 11 septembre 2015

N° de contrôle : 186354

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DES MÉDICAMENTS

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply Chlorhydrate de prilocaïne, solution injectable, USP,

dosée à 40 mg/ml

et

Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, solution injectable

Chlorhydrate de prilocaïne et épinéphrine, solution injectable, USP,

dosée à 40 mg/ml

(chlorhydrate de prilocaïne avec épinéphrine à 1:200 000)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anesthésique local pour infiltration et blocage nerveux

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**Mécanisme d'action**

Les préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % stabilisent la membrane neuronale et empêchent l'initiation et la transmission d'impulsions nerveuses, réalisant de ce fait une action anesthésique locale. On pense que les anesthésiques locaux du type amide agissent à l'intérieur des canaux sodiques de la membrane nerveuse.

**Délai d'action**

Dans le cas d'une anesthésie par infiltration chez des patients dentaires, la durée du délai de la Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, solution injectable, est en moyenne de deux minutes avec une durée d'anesthésie des tissus mous d'environ deux heures. Une anesthésie chirurgicale dure jusqu'à 45 minutes. Dans le cas d'une anesthésie par infiltration, le Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply a un délai d'action rapide d'environ deux à trois minutes et une durée d'anesthésie des tissus mous d'environ 1 à 1,5 heure. Le Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply possède une courte durée d'anesthésie chirurgicale d'environ 15 minutes.

Dans le cas d'un blocage du nerf alvéolaire inférieur, la durée du délai de la Prilocaine 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, solution injectable, est en moyenne de deux à quatre minutes avec une durée moyenne d'anesthésie des tissus mous d'environ trois heures, procurant 1,5 heure d'anesthésie chirurgicale.

Dans le cas d'une anesthésie du bloc mandibulaire, le Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply nécessite cinq minutes ou plus pour produire un effet complet. La durée de l'anesthésie des tissus mous est d'environ 2,5 heures alors qu'une anesthésie chirurgicale a une durée de 1 à 1,5 heure.

### **Hémodynamique**

Comme d'autres anesthésiques locaux, la prilocaïne peut également avoir des effets sur les membranes excitables dans le cerveau et le myocarde. Si des quantités excessives de médicament atteignent rapidement la circulation systémique, des symptômes et des signes de toxicité apparaîtront, en provenance des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

La toxicité du système nerveux central (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE) précède normalement les effets cardiovasculaires, car elle se produit à de plus faibles concentrations plasmatiques. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent le ralentissement de la conduction, l'inotropisme négatif et finalement l'arrêt cardiaque.

### **Pharmacocinétique et métabolisme**

La prilocaïne est liée à 40 à 55 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

La prilocaïne est rapidement redistribuée à partir du sang et présente un important volume de distribution apparent situé entre 190 et 260 litres. La demi-vie d'élimination terminale de la prilocaïne est de 1,6 heure.

La prilocaïne traverse aisément le placenta et des concentrations plasmatiques libres sont semblables à la fois chez le fœtus et la mère. En présence d'une acidose fœtale, les concentrations plasmatiques peuvent être légèrement supérieures chez le fœtus en raison du piègeage d'ions. Des renseignements concernant la demi-vie d'élimination de la prilocaïne chez les nouveau-nés ne sont pas disponibles.

Dans le foie, la prilocaïne est métabolisée principalement par hydrolyse des amides en o-toluidine et en n-propylamine. L'o-toluidine est ultérieurement hydroxylée en 2-amino-3-hydroxytoluène et en 2-amino-5-hydroxytoluène, des métabolites que l'on croit responsables de l'occurrence de la méthémoglobinémie (voir CONTRE-INDICATIONS).

Seule une faible proportion de la prilocaïne (< 5 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Des études *in vitro* et sur des animaux ont montré un métabolisme de la prilocaïne par les tissus pulmonaires et rénaux.

### INDICATIONS

Dans l'industrie de la dentisterie, les préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % sont indiquées pour l'obtention d'une anesthésie locale par infiltration ou blocage nerveux.

### CONTRE-INDICATIONS

Tout patient avec des antécédents connus d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide ou à tout autre composant de la solution. Tout patient atteint de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique.

### AVERTISSEMENTS

LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX DOIVENT ÊTRE UTILISÉS SEULEMENT PAR DES CLINICIENS QUI SONT TRÈS FAMILIARISÉS AVEC LE DIAGNOSTIC ET LA GESTION D'UNE TOXICITÉ LIÉE À UNE DOSE ET AUTRES URGENCES GRAVES QUI PEUVENT SURVENIR DANS LE BLOCAGE À UTILISER ET ENSUITE SEULEMENT APRÈS S'ÊTRE ASSURÉ DE LA DISPONIBILITÉ IMMÉDIATE D'OXYGÈNE, D'AUTRES MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION, D'UN ÉQUIPEMENT CARDIOPULMONAIRE ET DU PERSONNEL NÉCESSAIRE À UNE BONNE GESTION DES RÉACTIONS TOXIQUES ET URGENCES CONNEXES (voir également EFFETS INDÉSIRABLES et PRÉCAUTIONS). UN DÉLAI DANS LA GESTION APPROPRIÉE D'UNE TOXICITÉ LIÉE À UNE DOSE, D'UNE SOUS-VENTILATION DE TOUTE CAUSE, OU UNE SENSIBILITÉ MOINDRE PEUT MENER AU DÉVELOPPEMENT D'UNE ACIDOSE, D'UN ARRÊT CARDIAQUE ET PEUT-ÊTRE LA MORT.

Pour minimiser la probabilité d'une injection intravasculaire, une aspiration doit être effectuée avant l'injection de la solution anesthésique locale. Si du sang est aspiré, l'aiguille doit être repositionnée jusqu'à ce qu'aucun retour de sang ne soit déclenché par l'aspiration. Toutefois, il faut souligner que l'absence de sang dans la seringue ne garantit pas que l'injection intravasculaire sera évitée.

La solution injectable de Prilocaine 4 % et Épinéphrine 1:200 000 de Dentsply, contient du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut causer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme potentiellement mortelles ou moins graves chez certaines personnes sensibles. Une sensibilité au sulfite est davantage observée chez les personnes asthmatiques que les personnes non asthmatiques.

### PRÉCAUTIONS

L'innocuité et l'efficacité de préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % dépendent de la dose appropriée, de la précision de la technique, des précautions adéquates et de la promptitude à réagir dans les situations d'urgence. Des manuels classiques doivent être consultés pour des techniques et des précautions particulières pour les diverses procédures anesthésiques dentaires.

L'équipement de réanimation, l'oxygène et autres médicaments de réanimation doivent être disponibles pour un usage immédiat (voir AVERTISSEMENTS et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE). POUR ÉVITER DES TAUX PLASMATIQUES ÉLEVÉS ET DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, IL FAUT UTILISER LA DOSE LA PLUS FAIBLE QUI PRODUIT UNE ANESTHÉSIE EFFICACE. LES INJECTIONS DOIVENT ÊTRE EFFECTUÉES LENTEMENT, AVEC DES ASPIRATIONS FRÉQUENTES AVANT ET PENDANT L'INJECTION POUR ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Des doses répétées de préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % peuvent causer d'importantes augmentations dans les concentrations sanguines avec chaque dose répétée, en raison de la lente accumulation du médicament ou de ses métabolites. La tolérance aux concentrations sanguines élevées varie selon l'état du patient. Les patients âgés et affaiblis, les patients gravement malades et les enfants devraient recevoir des doses réduites proportionnelles à leur âge et à leur condition physique. Les préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % doivent également être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie, d'une conduction cardiaque altérée, de bradycardie ou d'une dysfonction hépatique, ou dans un état de choc grave.

Parce que des anesthésiques locaux de type amide tels que la prilocaïne sont métabolisés par le foie, ces médicaments, plus particulièrement à doses répétées, doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'une maladie hépatique. En raison de leur incapacité à métaboliser normalement les anesthésiques locaux, les patients atteints d'une maladie hépatique grave présentent un plus grand risque de présenter des concentrations plasmatiques toxiques. La prilocaïne doit également être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une fonction cardiovasculaire altérée, puisqu'ils peuvent être moins aptes à compenser les changements fonctionnels associés à la prolongation de la conduction A-V produite par ces médicaments. Les procédures anesthésiques locales ne doivent pas être utilisées en présence d'une inflammation ou d'une septicémie dans la région de l'injection proposée.

Les solutions contenant de l'épinéphrine doivent être utilisées avec précaution chez les patients dont les antécédents médicaux et l'évaluation physique suggèrent l'existence d'une hypertension non traitée, d'une thyrotoxicose mal maîtrisée, d'un diabète, d'une cardiopathie ischémique, d'un bloc cardiaque, d'une insuffisance vasculaire cérébrale et de troubles vasculaires périphériques. Ces solutions doivent également être utilisées avec précaution dans les zones du corps irriguées par des artères terminales, comme les doigts, ou dont l'apport sanguin est autrement compromis (voir également Interactions médicamenteuses).

Un suivi constant et minutieux des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (efficacité de la ventilation) ainsi que de l'état de conscience du patient doit être effectué après chaque injection d'anesthésique local. Il convient de se rappeler que, à de tels moments, une inquiétude, une anxiété, une incohérence du langage, des étourdissements, un engourdissement et des picotements dans la région de la bouche et des lèvres, un goût métallique, un acouphène, des vertiges, une vision floue, des tremblements, des secousses musculaires, une dépression ou de la somnolence peuvent représenter des signes précurseurs d'une toxicité du système nerveux central.

De nombreux médicaments utilisés pendant le déroulement de l'anesthésie sont considérés comme étant des agents déclenchant potentiels pour une hyperthermie maligne familiale. Il a été démontré que l'utilisation d'anesthésiques locaux de type amide lors d'une hyperthermie maligne est sûre. Toutefois, il n'existe aucune garantie qu'un blocage nerveux empêchera le développement d'une hyperthermie maligne pendant la chirurgie. Il est également difficile de prédire le besoin d'une

anesthésie générale supplémentaire. Par conséquent, un protocole standard pour la gestion d'une hyperthermie maligne doit être disponible.

Les préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % doivent être utilisées avec prudence chez les patients qui souffrent de sensibilités aux médicaments connues. Les patients allergiques aux dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (procaïne, tétracaïne, benzocaïne, etc.) n'ont pas présenté de sensibilité croisée à la prilocaïne.

### **Méthémoglobinémie**

Quelques exemples de cyanose ont été rapportés à la suite de l'administration de plus de 400 mg de prilocaïne. Il serait nécessaire d'injecter cinq cartouches de préparation de chlorhydrate de prilocaïne 4 % pour atteindre une valeur moyenne de méthémoglobine de 1 %. Puisque les valeurs de méthémoglobine inférieures à 20 % ne produisent généralement pas de symptômes cliniques d'hypoxie, l'utilisation de routine des préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % pour les procédures dentaires normales ne doit pas être associée aux effets secondaires associés à la méthémoglobinémie. Les signes cliniques habituels d'une méthémoglobinémie sont une cyanose des lits d'ongle et des lèvres. Bien que la possibilité d'une méthémoglobinémie se produisant chez des patients dentaires soit extrêmement faible, il faut se rappeler qu'une méthémoglobinémie peut être facilement traitée et rapidement inversée par l'utilisation d'une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel de bleu de méthylène administré par intraveineuse sur une période de cinq minutes (voir EFFETS INDÉSIRABLES et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % de façon concomitante avec d'autres médicaments qui sont des producteurs potentiels de méthémoglobine (par ex., des sulfonamides, des antipaludiques et certains composés nitriques).

### **Utilisation dans la région de la tête et du cou**

De petites doses d'anesthésiques locaux dans la région de la tête et du cou, y compris des blocs rétrobulbaires, dentaires et du ganglion stellaire, peuvent produire des effets indésirables causés par une injection involontaire dans une artère. Ces réactions peuvent être semblables à celles d'une toxicité systémique observée avec de plus grandes doses d'injections intravasculaires involontaires.

Des injections accidentelles dans une artère peuvent causer des symptômes cérébraux, même à de faibles doses. Une confusion, des convulsions, une dépression respiratoire ou un arrêt respiratoire ainsi qu'une stimulation ou une dépression cardiovasculaire menant à un arrêt cardiaque ont été rapportés. Les patients recevant ces blocs doivent faire un suivi de leur circulation et de leur respiration et être constamment sous surveillance.

### **Interactions médicamenteuses**

Voir également Méthémoglobinémie.

La prilocaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres agents structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide, puisque les effets toxiques sont additifs.

Il ne faut pas utiliser une solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, laquelle contient de l'épinéphrine, de façon concomitante avec des médicaments ocytotiques de l'ergot, car une hypertension persistante grave peut survenir et des accidents vasculaires cérébraux et cardiaques sont possibles. De même, une solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, ou des solutions contenant du chlorhydrate de prilocaïne et un autre vasoconstricteur doivent être utilisées avec une prudence extrême chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMO) ou des antidépresseurs de type triptyline ou imipramine, car une hypertension prolongée grave peut en résulter. Dans des situations où un traitement concomitant est nécessaire, un suivi étroit du patient est essentiel. Des phénothiazines et des butyrophénones peuvent réduire et inverser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine.

Si des sédatifs sont utilisés pour réduire l'appréhension du patient, ils doivent être utilisés en doses réduites, puisque les agents anesthésiques locaux, comme des sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central qui, en combinaison, peuvent avoir un effet additif.

Les solutions contenant de l'épinéphrine doivent être utilisées avec prudence chez les patients qui subissent une anesthésie générale avec des agents par inhalation tels que l'halothane, en raison du risque d'arythmies cardiaques graves.

### **Renseignements pour les patients**

Le patient doit être informé de la possibilité d'une perte temporaire de sensation et de la fonction musculaire après les injections par infiltration ou par bloc nerveux. Il faut recommander au patient

d'agir avec précaution pour éviter un trauma involontaire des lèvres, de la langue, de la muqueuse des joues du palais mou lorsque ces structures sont anesthésiées. Par conséquent, l'ingestion d'aliments doit être reportée jusqu'au retour d'une fonction normale. Il faut recommander au patient de consulter le dentiste si l'anesthésie persiste ou si une éruption apparaît.

### **Utilisation pendant la grossesse**

Bien que l'utilisation en toute sécurité de la prilocaïne pendant la grossesse n'ait pas été établie relativement aux effets indésirables possibles sur le développement fœtal, il est raisonnable de supposer que les préparations de prilocaïne 4 % ont été administrées chez un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer. Aucune perturbation particulière du processus de reproduction n'a été rapportée à ce jour comme, par ex., aucune incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

Une méthémoglobinémie chez le nouveau-né a été rapportée après l'administration de prilocaïne à la mère en doses de plus de 600 mg.

### **Mères allaitantes**

La prilocaïne peut être excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement faibles qu'il n'existe habituellement aucun risque que l'enfant soit touché à des doses thérapeutiques. On ignore si l'épinéphrine est excrétée dans le lait maternel, mais il est peu probable qu'elle touche l'enfant allaité.

### EFFETS INDÉSIRABLES

Des manifestations indésirables à la suite de l'administration de prilocaïne sont semblables en nature à celles observées avec d'autres agents anesthésiques locaux de type amide. En général, ces manifestations indésirables sont reliées aux doses et peuvent découler de concentrations plasmatiques supérieures causées par un surdosage, une absorption rapide ou une injection intravasculaire involontaire, ou peuvent découler d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une diminution de la tolérance du patient.

Les réactions aux préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 % sont très rares avec les doses utilisées lors de procédures dentaires. Des réactions psychogènes à l'anticipation des, ou pendant les, procédures dentaires sont toutefois communes et peuvent imiter les symptômes d'une réaction systémique généralisée aux anesthésiques locaux.

Les manifestations indésirables graves sont généralement de nature systémique. Les types suivants sont ceux qui sont les plus souvent rapportés :

### **Système nerveux central**

Les manifestations relatives au SNC sont excitatrices et/ou dépressives et peuvent être caractérisées par une paresthésie péri-buccale, des étourdissements, une nervosité, une appréhension, une euphorie, une confusion, des vertiges, de la somnolence, une hyperacousie, un acouphène, une vision floue, des vomissements, des sensations de chaleur, de froid ou d'engourdissement, des convulsions musculaires, des tremblements, des convulsions, une perte de conscience, une dépression et un arrêt respiratoires. Les manifestations excitatrices peuvent être très brèves ou ne pas se produire du tout, dans lequel cas la première manifestation de toxicité peut être une somnolence qui progresse vers une perte de conscience et un arrêt respiratoire.

La somnolence après l'administration de prilocaïne est habituellement un signe précurseur de concentrations plasmatiques élevées de prilocaïne et peut survenir en conséquence d'une absorption rapide.

### **Système cardiovasculaire**

Les manifestations cardiovasculaires sont normalement dépressives et caractérisées par une bradycardie, une hypotension, une arythmie et un collapsus cardiovasculaire, lequel peut entraîner un arrêt cardiaque.

### **Allergies**

Les réactions allergiques sont caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, un œdème ou, dans les cas les plus graves, un choc anaphylactique. Les réactions allergiques de type amide sont extrêmement rares et peuvent se produire à la suite d'une sensibilité soit à l'agent anesthésique local ou à d'autres composants dans la préparation.

### **Neurologie**

L'incidence des réactions neurologiques indésirables, par ex., un déficit neurologique persistant, associée à l'utilisation d'anesthésiques locaux est très faible. Les réactions neurologiques peuvent dépendre du médicament particulier utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du

patient. Un grand nombre de ces effets peuvent être liés à la technique d'injection, avec ou sans contribution du médicament. Les réactions neurologiques à la suite de blocages nerveux régionaux comprennent une paresthésie persistante et des perturbations sensorielles.

### **Méthémoglobinémie**

Une cyanose causée par la formation de méthémoglobine peut survenir après l'administration de prilocaïne. L'administration répétée de prilocaïne, même en doses relativement faibles, peut entraîner une méthémoglobinémie cliniquement manifeste.

La conversion de l'hémoglobine en méthémoglobine est causée par le métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, qui possède une longue demi-vie et qui tend à s'accumuler, et, à son tour, sa conversion en 4- et 6-hydroxytoluidine. La méthémoglobine a augmenté à des concentrations cliniquement significatives chez des patients qui reçoivent des doses élevées de prilocaïne. Une cyanose se produit lorsque la concentration en méthémoglobine dans le sang atteint 10 à 20 g/l (6 à 12 % de la concentration normale d'hémoglobine). La méthémoglobine s'oxyde lentement à nouveau en hémoglobine, mais ce processus peut être grandement accéléré en injectant du bleu de méthylène par intraveineuse (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

La réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène chez les patients normaux est minime ; par conséquent, une cyanose est normalement asymptomatique. Toutefois, chez les patients gravement anémiques, elle peut causer une importante hypoxémie. Il est important d'écarter d'autres causes graves de cyanose, comme une hypoxémie aiguë ou une insuffisance cardiaque. En utilisant la dose recommandée pour les adultes d'une préparation de chlorhydrate de prilocaïne 4 %, soit 1 à 2 ml (correspondant à 40 à 80 mg de chlorhydrate de prilocaïne), l'occurrence d'une méthémoglobinémie dans la pratique dentaire semble peu probable. Toutefois, il a été rapporté qu'un surdosage brut dans la pratique dentaire cause une méthémoglobinémie.

Remarque : Même de faibles concentrations de méthémoglobine peuvent perturber les lectures d'un sphygmo-oxymètre, indiquant une fausse faible saturation en oxygène.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Comme la prilocaïne est l'anesthésique amino-amide le moins toxique, elle est particulièrement utile dans des situations où une dose élevée peut être requise. Toutefois, cet avantage doit être soupesé par rapport au risque de provoquer une méthémoglobinémie.

En général, les urgences aiguës sont reliées aux doses et peuvent découler des concentrations plasmatiques supérieures causées par une dose excessive, une absorption rapide (c.-à-d., vitesse d'augmentation de la concentration plasmatique) ou une injection intravasculaire involontaire, ou peuvent découler d'une hypersensibilité ou d'une diminution de la tolérance du patient.

### **Toxicité systémique aiguë**

*Les réactions du SNC* sont excitatrices ou dépressives et peuvent être caractérisées par une nervosité, un acouphène, des convulsions musculaires, une euphorie, de la somnolence, une vision floue ou double, des vertiges, des convulsions, une perte de conscience et peut-être un arrêt respiratoire. Les réactions excitatrices peuvent être très brèves ou ne pas se produire du tout, dans lequel cas la première manifestation de toxicité est une somnolence qui évolue vers une perte de conscience et un arrêt respiratoire.

*Les réactions cardiovasculaires* sont dépressives et peuvent être caractérisées par une hypotension, une dépression myocardique, une bradycardie et peut-être un arrêt cardiaque. Les signes et symptômes d'une fonction cardiovasculaire dépressive peuvent fréquemment découler d'une réaction vaso-vagale, plus particulièrement si le patient est en position verticale. Plus rarement, ils peuvent survenir comme effet direct du médicament. Ne pas reconnaître des signes avant-coureurs tels que la transpiration, une sensation d'évanouissement, des changements de pouls ou de conscience, peut entraîner une hypoxie cérébrale progressive et une attaque ou un collapsus cardiovasculaire grave.

Les effets cardiovasculaires sont habituellement observés seulement dans les cas les plus graves et sont généralement précédés par des signes de toxicité dans le système nerveux central.

Une acidose ou une hypoxie peut augmenter le risque et la gravité des réactions toxiques chez le patient. De telles réactions mettent en cause le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

### **Traitement d'une toxicité aiguë**

Le traitement immédiat d'une toxicité systémique aiguë est le suivant :

- a) Mettre le patient en position couchée sur le dos. Soulever les jambes à 30° à 45° au-dessus du niveau horizontal.
- b) S'assurer que les voies aériennes du patient sont dégagées. Si la ventilation est inadéquate, ventiler le patient, avec de l'oxygène si possible. Ceci est important puisque la toxicité augmente avec l'acidose.

- c) Le traitement des convulsions consiste à dégager les voies respiratoires du patient et à arrêter les convulsions. Si les convulsions persistent malgré une ventilation adéquate, on doit administrer 5 à 15 mg de diazépam ou 50 à 200 mg de thiopental par intraveineuse pour arrêter les convulsions. Puisque ce traitement peut également déprimer la respiration, un moyen de supporter ou de maîtriser mécaniquement la ventilation doit être disponible.
- d) Un traitement de soutien d'une dépression circulatoire peut nécessiter l'administration de fluides intraveineux et, si cela convient, un vasopresseur (par ex., 5 à 10 mg d'éphédrine par intraveineuse et répétition, si nécessaire, après 2 à 3 min), comme la situation clinique le dicte.
- e) Si le patient ne répond pas et le pouls carotidien est totalement absent, commencer un massage cardiaque externe et la respiration artificielle bouche-à-bouche.

### **Traitement d'une méthémoglobinémie aiguë**

Si une méthémoglobinémie clinique survient, elle peut être traitée rapidement par une seule injection intraveineuse d'une solution de bleu de méthylène de 1 %, 1 mg/kg de poids corporel, sur une période de cinq minutes. La cyanose disparaîtra en environ quinze minutes. Cette dose ne doit pas être répétée, car le bleu de méthylène, en concentrations élevées, agit comme un oxydant de l'hémoglobine.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le dosage d'une solution injectable de Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et d'une solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, varie et dépend de la zone de la cavité orale à anesthésier, de la vascularité des tissus oraux et de la technique d'anesthésie. La dose totale doit être adaptée à l'âge, à la grandeur et à l'état physique du patient. Il faut administrer la dose la plus faible qui donne lieu à une anesthésie locale efficace. Les injections doivent être faites lentement, avec des aspirations fréquentes avant et pendant l'injection pour éviter une injection intravasculaire involontaire, laquelle peut avoir des effets toxiques. Pour des techniques et des procédures particulières d'anesthésie locale dans la cavité orale, consulter les manuels classiques.

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply est recommandé pour une utilisation lors d'une anesthésie par infiltration maxillaire pour des procédures qui durent environ quinze minutes. Par conséquent, le Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply est particulièrement approprié pour des procédures courtes dans les dents antérieures maxillaires. Dans le cas de longues procédures, ou celles concernant des dents antérieures maxillaires où un engourdissement des tissus mous ne constitue pas un problème pour le patient, une solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, est recommandée.

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply est également recommandé pour ces procédures dentaires dans lesquelles il est souhaitable d'utiliser un anesthésique local qui ne contient pas d'agent vasoconstricteur, par ex., chez ces patients pour qui les agents vasoconstricteurs sont contre-indiqués.

Il n'existe aucune différence clinique pratique entre la solution injectable de Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et la solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, quand elles sont utilisées pour des blocages alvéolaires inférieurs.

Adultes : Pour la plupart des procédures dentaires de routine, les doses initiales de 1 à 2 ml de Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply ou d'une solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply (40 à 80 mg de chlorhydrate de prilocaïne), offriront normalement une anesthésie majeure adéquate par infiltration ou par un bloc nerveux. Il ne faut pas administrer plus de 400 mg (10 ml) par procédure.

Enfants : Si l'enfant a moins de dix ans, il est rarement nécessaire d'administrer plus d'une demi-cartouche (0,9 à 1 ml ou 36 à 40 mg de chlorhydrate de prilocaïne) de Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply ou d'une solution de Prilocaïne 4% et Épinéphrine, à 1:200 000 de Dentsply, par procédure.

En raison du besoin particulier d'une pénétration osseuse, les anesthésiques locaux dentaires contiennent des concentrations élevées du médicament actif, par ex., 40 mg/ml de chlorhydrate de prilocaïne pour les préparations de chlorhydrate de prilocaïne 4 %. Une combinaison d'une pression élevée induite par l'utilisation d'un système de cartouche dentaire et d'une vitesse d'injection rapide peut entraîner des complications (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE) même après l'injection de petites quantités d'anesthésique local. Celles-ci sont causées par la concentration élevée, en particulier après une injection intravasculaire accidentelle, lorsque le médicament injecté peut traverser de façon rétrograde le long du vaisseau et, dans les cas d'injection par voie intra-

artérielle dans la zone de la tête et du cou, une atteinte au cerveau sans le même degré de dilution peut se produire avec une injection intraveineuse. Il faut également noter que l'épinéphrine, lorsqu'elle est ajoutée à une solution anesthésique locale, est moins active comme agent de localisation dans un environnement oral hautement vascularisé qu'ailleurs dans le corps.

Une aspiration est recommandée puisqu'elle réduit la possibilité d'une injection intravasculaire, gardant ainsi l'incidence des effets secondaires et des échecs anesthésiques à un minimum.

Pour de meilleurs résultats, il est important que les cartouches soient utilisées avec une seringue de la taille appropriée.

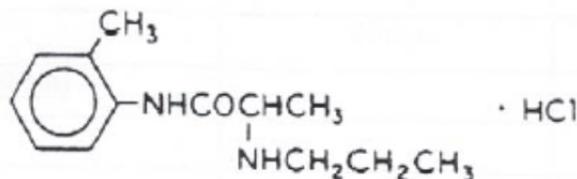
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### **Substance médicamenteuse**

Nom propre : chlorhydrate de prilocaïne

Nom chimique : propanamide, N-(2-méthylphényl)-2-(propylamino)-, monochlorhydrate

Formule structurale :



Formule moléculaire :  $C_{13}H_{20}N_2OHCl$

Masse moléculaire : 256,77

Description : Le chlorhydrate de prilocaïne est un anesthésique local de type amide. Il s'agit d'une poudre cristalline blanche inodore aisément soluble dans l'eau et l'alcool, très légèrement soluble dans le chloroforme, légèrement soluble dans l'acétone et presque insoluble dans l'éther. Le chlorhydrate de prilocaïne possède un intervalle de fusion entre 166 et 169 °C.

### **Forme pharmaceutique**

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et la solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, sont des solutions aqueuses isotoniques et stériles.

Composition (mg/ml) :

	Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply	Prilocaïne 4 % et Épinéphrine 1:200 000 de Dentsply, Solution injectable
Chlorhydrate de prilocaïne	40 mg	40 mg
Épinéphrine 1:200 000 (sous forme de bitartrate)	-	0,005 mg
Acide citrique	-	0,2 mg
Métabisulfite de sodium	-	0,5 mg
Eau pour injection	q.s.	q.s.
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour régler le pH	6,0 à 7,0	3,3 à 5,5

**Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et la solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, sont préparés sous azote.**

Procédures de stérilisation, d'entreposage et techniques :

Il ne faut pas passer les cartouches à l'autoclave, car le piston en caoutchouc sera généralement extrudé, compromettant ainsi l'intégrité du contenant.

Si une désinfection de la cartouche est souhaitée, son immersion doit être évitée en raison du risque d'effets indésirables sur la membrane en caoutchouc et le bouchon en aluminium, ainsi que du risque de contamination de la solution. La désinfection de la membrane en caoutchouc ou de toute la cartouche dentaire doit être réalisée en l'essuyant avec un tampon en coton humidifié avec un désinfectant. On recommande l'alcool isopropylique (91 %) ou l'alcool éthylique (70 %). De nombreuses marques d'alcool à friction offertes sur le marché, ainsi que des solutions d'alcool éthylique de qualité autre que USP, contiennent des agents dénaturants qui sont nuisibles au caoutchouc et qui, par conséquent, ne doivent pas être utilisées.

Des sels d'ammonium quaternaire, comme du chlorure de benzalkonium, sont électrolytiquement incompatibles avec l'aluminium. Il ne faut pas immerger les cartouches fermées hermétiquement avec des bouchons d'aluminium dans une solution qui contient ces sels.

Des comprimés anticorrosion contiennent normalement du nitrate de sodium ou d'autres agents semblables qui peuvent libérer des ions métalliques des seringues, des aiguilles et des cartouches fermées à l'aluminium. Par conséquent, il ne faut pas conserver les cartouches dans de telles solutions.

Des précautions adéquates doivent être prises pour éviter un contact prolongé entre des solutions anesthésiques locales qui contiennent de l'épinéphrine (faible pH) et des surfaces métalliques (par ex., des aiguilles ou les parties métalliques d'une seringue), puisque les ions métalliques dissous, en particulier les ions de cuivre, peuvent causer une grave irritation (gonflement, œdème) au site d'injection et accélérer la dégradation de l'épinéphrine.

Pour éviter une fuite des solutions pendant l'injection, il faut s'assurer de pénétrer dans le centre du diaphragme en caoutchouc perpendiculairement avec l'aiguille lors du chargement de la seringue. Une pénétration décentrée produit une perforation de forme ovale qui permet une fuite autour de l'aiguille.

Le craquelage des cartouches en verre est souvent le résultat d'une tentative d'utilisation d'une cartouche avec un piston extrudé. Un piston extrudé perd sa lubrification et peut être ramené de force dans la cartouche seulement avec difficulté. Les cartouches avec des pistons extrudés doivent être jetées.

Pour éviter des lésions nerveuses traumatiques menant à une paresthésie associée à un blocage du nerf dentaire, il faut utiliser une technique non traumatique. Des systèmes de cartouche dentaire peuvent générer des pressions élevées pendant l'injection ; toutefois, des anesthésiques locaux injectés peuvent se déplacer de manière rétrograde le long d'un nerf dans les cas d'injection intraneurale. En cas de lésion accidentelle du nerf traumatique, l'épinéphrine, si présente dans la solution anesthésique, peut aggraver la neurotoxicité locale en diminuant la circulation sanguine intraneurale. Pour minimiser le risque d'une injection intraneurale ainsi que des lésions fasciculaires, il faut toujours retirer l'aiguille un peu si une paresthésie se produit pendant l'injection. De plus, il faut prendre en considération une aiguille en biseau court pour des blocs régionaux (dans lequel cas un anesthésique topique peut être utilisé pour réduire la douleur de l'insertion de l'aiguille), alors qu'une aiguille plus acérée (c.-à-d., en biseau long) peut tout de même être recommandée pour une infiltration.

La préparation de chlorhydrate de prilocaïne 4 % doit être entreposée à la température ambiante (15 à 30 °C). La solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, doit être protégée de la lumière. Ne pas utiliser si la solution est rosâtre ou plus foncée que légèrement jaune, ou si elle contient un précipité.

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et la solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, ne contiennent pas d'agent de conservation et visent une utilisation unique seulement. Jeter les portions inutilisées.

#### DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Chlorhydrate de prilocaïne 4 % de Dentsply et la solution injectable de Prilocaïne 4 % et Épinéphrine à 1:200 000 de Dentsply, n'est pas offerte sur le marché actuellement.

#### PHARMACOLOGIE

La prilocaïne est un anesthésique local du type amide dont la puissance et la durée sont semblables à celles de la lidocaïne.

La prilocaïne s'avère aussi efficace que la lidocaïne dans le blocage du nerf sciatique chez les rats, le blocage du réflexe d'éternuement chez les lapins et le blocage de la puissance anesthésique sur la cornée du lapin. Avec de faibles concentrations d'épinéphrine, la durée du blocage nerveux est plus prolongée avec la lidocaïne qu'avec la prilocaïne. D'un autre côté, sans des vasoconstricteurs, la prilocaïne offre une plus longue durée de blocage nerveux que la lidocaïne.

Des études métaboliques indiquent que la prilocaïne se dégrade dans le foie beaucoup plus rapidement que la lidocaïne. De plus, les concentrations sériques de la prilocaïne à la suite d'injections intraveineuses ont diminué beaucoup plus rapidement que celles de la lidocaïne lors d'études sur les humains et les animaux.

Un des métabolites de la prilocaïne est l'o-toluidine. Cette substance s'avère produire de la méthémoglobine à la fois *in vitro* et *in vivo*. Toutefois, *in vivo*, l'o-toluidine se forme apparemment à partir d'une dégradation métabolique de la prilocaïne avec la formation résultante de méthémoglobine. Des études effectuées sur des animaux de laboratoire et l'homme indiquent que, en général, une relation dose-réponse existe entre la dose totale de prilocaïne administrée sous forme d'injection unique et la quantité de méthémoglobine formée. Des doses de 8 mg/kg administrées par intraveineuse à des chats et de 600 mg administrées dans l'espace péri-dural chez l'homme ont été requises pour produire des quantités statistiquement importantes de méthémoglobine.

## TOXICOLOGIE

La toxicité de la prilocaïne, exprimée comme la  $DL_{50}$ , est d'environ 60 % celle de la lidocaïne chez les animaux de laboratoire, telle que déterminée par les voies d'administration intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée. Par ailleurs, les études sur la tolérance réalisées avec des sujets humains ont révélé que la prilocaïne, administrée par intraveineuse en doses de 200 à 400 mg, donne lieu à une plus faible incidence et à une forme plus douce de symptômes toxiques que les doses équivalentes de lidocaïne.

Deux études sur les effets de la prilocaïne sur la reproduction et le développement fœtal ont été réalisées sur des animaux. Dans une étude, des doses de prilocaïne de 10 et de 30 mg/kg ont été injectées par voie sous-cutanée quotidiennement pendant huit mois chez des rats mâles et femelles. Pendant huit mois, les rats ont été accouplés trois fois et les portées résultantes ont été examinées. L'étude n'a révélé aucun effet tératogène pour la prilocaïne ni aucun effet indésirable sur le nombre de portées produites sur le poids moyen des nouveau-nés à la naissance, sur le poids moyen des nouveau-nés qui survivent jusqu'à l'âge de sevrage ou sur la répartition du sexe. Dans la troisième portée, le nombre moyen de nouveau-nés par portée était inférieur dans le groupe traité avec une dose élevée de prilocaïne à celui dans le groupe témoin. Dans les trois portées, la survie des nouveau-nés chez certains des groupes traités était inférieure à celle de leurs groupes témoins correspondants. Des correctifs apportés à la procédure expérimentale ont indiqué que ces différences de survie étaient au moins en partie causées par des artéfacts expérimentaux.

Dans l'autre étude, les effets de la prilocaïne sur l'organogenèse et le développement fœtal ont été étudiés chez le rat. Des doses variant de 100 à 300 mg/kg ont été injectées par voie intramusculaire chez des rates enceintes du jour 7 au jour 13 postcoïtal. Lors du vingt et unième jour de gestation, les fœtus ont été examinés. Aucune malformation externe ou squelettique n'a été observée et aucune différence importante n'a été observée dans le nombre de fœtus vivants et décédés parmi les groupes traités et les groupes témoins. Toutefois, les poids moyens des fœtus dans les groupes traités étaient inférieurs à ceux des groupes témoins. En outre, une hydronéphrose a été observée chez environ 1 % des fœtus dérivés des mères traitées, mais chez aucun des fœtus des groupes témoins. Cette dernière observation n'était pas statistiquement significative.

Dans des études toxicologiques orales chroniques chez les souris et les rats, l'o-toluidine, un métabolite de la prilocaïne, a été associé à une variété de tumeurs. Les doses utilisées dans ces études variaient entre 150 et 5200 mg/kg et la durée variait entre 73 et 103 semaines. L'importance clinique de ces résultats n'a pas été déterminée.

L'o-toluidine (0,5 µg/ml) a donné des résultats positifs lors d'études d'induction d'un phage et de réparation de l'ADN chez *Escherichia coli*. Des concentrés d'urine de rats traités à l'o-toluidine (300 mg/kg, par voie orale) étaient mutagènes à *Salmonella typhimurium* en présence d'une activation métabolique. Plusieurs autres tests, y compris des mutations inverses chez cinq différentes souches de *Salmonella typhimurium* avec ou sans activation métabolique, et des ruptures de brins simples dans l'ADN de cellules de hamsters chinois V79, ont été négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

Astrom A, Person N.

Some pharmacological properties of o-methyl- $\alpha$ -propylaminopropionanilide, a new local anaesthetic. Brit J Pharmacol 1961; 16 : 32 à 44.

Cowan A.

Further clinical evaluation of prilocaine (Citanest<sup>®</sup>) with and without epinephrine. Oral Surg 1968; 26 : 304 à 311.

Epstein S.

Clinical study of prilocaine with varying concentrations of epinephrine. J Amer Dent Assoc 1969; 78 : 85 à 90.

Epstein S, et al.

Comparison of single and multiple clinicians in double-blind evaluation of local anesthetics. International Association for Dental Research, 44<sup>e</sup> réunion générale, Washington, D.C. 1967; 62.

Eriksson E.

Prilocaine - an experimental study in man of a new local anesthetic with special regards to efficacy, toxicity and excretion. Acta Chirur Scand 1966; Suppl. 358 : 47 à 54.

Giddon DB.

Current research in local anesthesia. Anesth Progr 1969; 16 : 201.

Wiedling S.

Studies on a  $\alpha$ -N-propylamino-2-methylpropionanilide - a new local anesthetic. Acta Pharm et Toxicol 1960; 17 : 233 à 244.