

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
ET INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml)

(chlorhydrate d'articaine 40 mg/ml et épinéphrine dosée à 1/ 100 000 sous forme de bitartrate d'épinéphrine)

ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml)

(chlorhydrate d'articaine à 40 mg/ml et épinéphrine dosée à 1/ 200 000 sous forme de bitartrate d'épinéphrine)

Solutions injectables

Anesthésique local dentaire

Dentsply Canada
161 Vinyl Court
Woodbridge, Ontario
L4L 4A3, Canada

N° de contrôle de soumission : 207235

Date de préparation :
26 novembre 2003

Date de révision :
14 juin 2018

TABLE DES MATIÈRES

1ÈRE PARTIE : INFORMATIONS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Pédiatrie	3
1.2 Gériatrie	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie	4
3.2 Posologie recommandée et ajustement de la posologie	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORME GALÉNIQUE, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	7
6.1 Cas particuliers	11
6.1.1 Femmes enceintes	11
6.1.2 Allaitement	11
6.1.3 Enfants	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES	11
7.1 Description générale des effets indésirables	12
7.2 Effets indésirables observés lors d'essais cliniques	14
7.3 Pharmacovigilance	14
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
8.1 Description générale	14
9 MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
9.1 Mécanisme d'action	15
9.2 Pharmacodynamie	15
9.3 Pharmacocinétique	16
10 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	16
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
2ÈME PARTIE : DONNÉES SCIENTIFIQUES	18
12 DONNÉES PHARMACEUTIQUES	18
13 ESSAIS CLINIQUES	19
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
NOTICE D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS	22

1^{ÈRE} PARTIE : INFORMATIONS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1 INDICATIONS

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont indiquées chez les adultes et les enfants de plus de 4 ans pour :

- les anesthésies par infiltration
- les anesthésies par blocage nerveux en médecine dentaire clinique

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (enfants de 4 à 17 ans) :

Santé Canada a examiné les données qui lui ont été soumises et a confirmé l'innocuité et l'efficacité de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) chez les enfants ; par conséquent, Santé Canada a consenti à ce que ces médicaments soient indiqués pour les enfants.

Les doses administrées aux enfants doivent être réduites en fonction de leur âge et de leur poids. L'utilisation de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) chez les enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (patients de plus de 65 ans) : Les études et expériences cliniques montrent que l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments chez les patients de plus de 65 ans sont susceptibles de varier.

Les doses administrées aux personnes âgées doivent être réduites en fonction de leur âge et de leur condition physique.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à toute autre substance présente dans ce médicament, y compris toute substance non active, ou tout composant du contenant, ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux sulfites, en particulier chez les patients asthmatiques dépendant d'un traitement stéroïdien et sujets aux bronchospasmes et aux chocs anaphylactiques. Référez-vous à la section FORME GALÉNIQUE, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour consulter la liste détaillée de tous les composants.

Comme pour tous les vasoconstricteurs, l'épinéphrine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- chez les enfants de moins de 4 ans
- l'utilisation des vasoconstricteurs (l'épinéphrine) est contre-indiquée pour les anesthésies des doigts, des orteils, de l'extrémité du nez, des oreilles et du pénis compte tenu des risques d'ischémie (nécrose) associés
- chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé
- chez les patients souffrant de problèmes cardiovasculaires, notamment d'une hypertension aiguë ou d'un état de choc grave, d'un blocage cardiaque ou d'une autre maladie cardiaque grave, en particulier d'une tachycardie ou d'une arythmie
- chez les patients ayant des antécédents récents (3 à 6 mois) d'infarctus du myocarde
- chez les patients ayant subi un pontage coronarien récent (3 mois)
- chez les patients prenant des bêtabloquants non cardiosélectifs (p. ex., du propranolol) (en raison du risque de crise d'hypertension ou de bradycardie aiguë)
- chez les patients souffrant d'un phéochromocytome
- chez les patients souffrant d'une thyrotoxicose
- chez les patients traités actuellement ou récemment avec des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO)
- chez les patients prenant des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle et des médicaments par inhalation, tels que l'halotane
- chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique/rénale grave
- chez les patients souffrant d'asthme bronchique

Par ailleurs, les vasoconstricteurs ne doivent pas être utilisés en cas d'inflammation et/ou de septicémie au niveau de la zone d'injection envisagée.

L'administration de ces médicaments par voie intravasculaire est contre-indiquée.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie

Comme pour tous les anesthésiques locaux, la posologie varie en fonction de la zone à anesthésier, de la vascularisation des tissus, du nombre de segments du système nerveux à bloquer, de la tolérance du sujet et de la technique d'anesthésie. La posologie doit correspondre à la dose minimale permettant de garantir une anesthésie efficace.

Pour prévenir les effets indésirables systémiques graves associés à des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques locaux ou d'épinéphrine, il convient d'administrer le médicament en évitant toute injection intravasculaire. La dose devant être administrée est la dose minimale permettant de garantir une anesthésie efficace.

L'injection doit être effectuée lentement ou par doses progressives avec des aspirations fréquentes avant et pendant l'injection pour éviter toute injection intravasculaire. Après chaque injection, les signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (ventilation raisonnable), ainsi que l'état de conscience doivent être surveillés. Les niveaux de concentration de l'articaïne ou des métabolites dans le sang peuvent augmenter substantiellement en cas d'administration répétée. La tolérance à des taux élevés dans le sang varie selon l'état du patient.

3.2 Posologie recommandée et ajustement de la posologie

Chez l'adulte

Il est recommandé de ne pas dépasser 7 mg/kg par rapport au poids de l'adulte ou de ne pas dépasser une dose totale de 500 mg (correspondant à 12,5 ml de produit ou 7 cartouches) pour un adulte en bonne santé pesant 70 kg.

La dose maximale est de 0,175 ml de solution par kilogramme.

Posologie recommandée chez l'adulte

Type de procédure	ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml)	
	Volume (ml)	Dose totale (mg)
Infiltration	0,5 à 2,5	20 à 100
Blocage nerveux	0,5 à 3,6	20 à 144
Chirurgie orale	1,0 à 5,4	40 à 216

Les volumes suggérés ci-dessus sont uniquement donnés à titre indicatif pour un adulte normal en bonne santé. Il est possible d'administrer des doses différentes à condition de ne pas dépasser la dose maximale recommandée. La durée de l'effet anesthésique au cours de laquelle l'intervention peut être réalisée (analgésie pulpaire) est d'environ une heure, et elle varie selon la technique employée et le type de procédure.

Il est recommandé de diminuer la dose pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique/rénale grave.

Pédiatrie (enfants de 4 à 17 ans)

La dose administrée aux enfants doit être réduite en fonction de l'âge et du poids. Il n'existe pas d'expérience documentée en pédiatrie pour les enfants de moins de 4 ans. La dose ne doit pas dépasser 5 mg/kg par rapport au poids de l'enfant pour les enfants de 4 à 12 ans, et elle ne doit pas dépasser 275 mg d'articaine pour un enfant en bonne santé pesant 55 kg.

En général, une dose de 0,25 à 1 ml est suffisante pour les enfants pesant entre 20 à 30 kg ; chez les enfants pesant de 30 à 45 kg, une dose de 0,5 à 2 ml suffit généralement.

L'utilisation de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) chez les enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandée.

Gériatrie (patients de plus de 65 ans)

La dose envisagée (c.-à-d., la quantité minimale pour une anesthésie suffisante) devra être ajustée chez les patients âgés et dont la santé est fragile dans la mesure où la clairance et le volume de distribution de l'articaine après une anesthésie par infiltration sont nettement inférieurs par rapport aux adultes en bonne santé.

4 SURDOSAGE

L'administration du produit anesthésique local doit être arrêtée dès les premiers signes d'un quelconque effet indésirable.

Le chlorhydrate d'articaïne associé à l'épinéphrine peut causer des effets toxiques graves en cas de concentrations plasmatiques élevées résultant d'un surdosage ou d'une injection intravasculaire involontaire, d'une absorption trop rapide (par exemple, une inflammation ou une vascularisation élevée des tissus) ou d'une surdose. Les effets toxiques rapportés d'une surdose sont identiques à ceux observés avec les autres anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine, et ils sont généralement causés par une concentration systémique excessive provoquée par un surdosage, une absorption extrêmement rapide et, plus couramment, par une injection intravasculaire involontaire.

Une injection intravasculaire peut entraîner une toxicité systémique en quelques secondes ou minutes. La toxicité systémique due à un surdosage se manifeste généralement plus tardivement (de 15 à 60 minutes après l'injection) compte tenu de l'augmentation plus lente de la concentration dans le sang.

Effets de l'articaïne

Les premières manifestations sur le système nerveux peuvent notamment se traduire par une impression de goût métallique dans la bouche, des acouphènes, des vertiges, des nausées, des vomissements, de l'agitation, de l'anxiété et une tachypnée. Certains effets plus graves sur le système nerveux central peuvent se traduire par de la somnolence, de la confusion, des tremblements, des contractions musculaires, des crises tonico-cloniques, des convulsions, un coma et une paralysie respiratoire. Les effets cardiovasculaires graves peuvent notamment se traduire par de l'hypotension, des troubles de la conduction cardiaque, une bradycardie et un collapsus cardiovasculaire.

Effets de l'épinéphrine

Les principaux effets cardiovasculaires de l'épinéphrine se traduisent notamment par une transpiration excessive, des maux de tête, de l'hypertension, des douleurs provoquées par une angine de poitrine, une tachyarythmie et un arrêt cardiaque.

Traitement

Consultez les guides de pratiques cliniques en vigueur, ainsi que les centres antipoison pour obtenir des informations actualisées sur la prise en charge des toxicités systémiques des anesthésiques locaux. Le traitement des patients subissant des effets toxiques consiste à maintenir les voies respiratoires dégagées, à assurer une bonne ventilation à l'aide d'oxygène, et à assister ou contrôler la respiration selon les besoins. Ces mesures seront suffisantes dans la gestion de la plupart des réactions. En cas de dépression respiratoire, il est possible d'utiliser un vasopresseur, tel que l'éphédrine ou le métaraminol, ainsi que des solutés intraveineux.

La réanimation après un arrêt cardiaque peut nécessiter des efforts prolongés. L'utilisation d'une émulsion lipidique en intraveineuse devra être envisagée en cas de nécessité ; pour les cas réfractaires, un pontage cardiopulmonaire peut s'avérer nécessaire.

En cas de convulsions persistantes malgré l'oxygénothérapie, de petites doses d'un barbiturique à durée d'action ultra-courte (thiopental ou thiamylal) ou d'un barbiturique à durée d'action courte (pentobarbital ou sécobarbital) peuvent être administrées par voie intraveineuse de façon progressive.

Les patients ayant montré un quelconque signe de toxicité systémique d'anesthésique local doivent être surveillés pendant au moins 12 heures dans la mesure où la dépression

cardiovasculaire peut persister ou réapparaître après le traitement.

Il est recommandé de ne pas dépasser 7 mg/kg par rapport au poids de l'adulte ou de ne pas dépasser une dose totale de 500 mg (correspondant à 12,5 ml de produit ou 7 cartouches) pour un adulte en bonne santé pesant 70 kg.

La dose maximale est de 0,175 ml de solution par kilogramme.

Pour la prise en charge d'un cas suspecté de surdosage, contactez votre centre régional antipoison.

5 FORME GALÉNIQUE, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme galénique : L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont disponibles sous forme de solutions injectables.

Voie d'administration	Forme galénique/dosage/composition			Excipients :		
		Chlorhydrate d'articaïne	Épinéphrine*	Chlorure de sodium	Métabisulfite de sodium	Eau pour injection
Infiltration sous-muqueuse	ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 mg/ml	40	0,010	1,00	0,55	-
	ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/200 000 mg/ml	40	0,005	1,00	0,55	-

Hydroxyde de sodium et/ou acide hydrochlorique pour ajuster le pH entre 3 et 4,5.
* Sous forme de bitartrate d'épinéphrine

Contenant : L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont disponibles en cartouches dentaires de 1,8 ml et par boîte de 100.

6 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux nécessitent un dosage approprié, une technique d'administration adaptée et des précautions et mesures anticipées d'urgence suffisantes.

Les anesthésiques locaux doivent uniquement être utilisés par des cliniciens formés au diagnostic et à la prise en charge de cas de toxicité et d'autres cas d'urgence graves liés à l'administration de doses d'anesthésique.

Des produits et équipements de réanimation doivent être immédiatement accessibles avant toute utilisation d'un anesthésique local (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES ET SURDOSAGE)

Les patients devront être avertis de la nécessité de faire preuve de prudence en mastiquant ou en exerçant une pression avec la mâchoire jusqu'au retour des sensations normales afin d'éviter tout traumatisme involontaire des tissus mous oraux ou buccaux.

Certains cas de paresthésie persistante des structures buccales avec une récupération lente, incomplète ou nulle ont été signalés suite à un blocage nerveux.

Risques cardiovasculaires

Comme pour tous les anesthésiques locaux associés à l'épinéphrine, une concentration plasmatique trop élevée peut entraîner une dépression myocardique pouvant conduire à un blocage cardiaque, une arythmie cardiaque, une tachycardie, une bradycardie, une modification de la tension artérielle (généralement une hypotension) et éventuellement un arrêt cardiaque mortel.

L'utilisation de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) n'est pas recommandée chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées pour l'anesthésie des extrémités du corps (doigts, orteils, nez, pénis, etc.) (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) doivent être utilisées avec prudence chez certains patients :

- Les patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique ;
- Les patients actuellement ou récemment traités avec des médicaments connus pour modifier la tension artérielle (par exemple, les phénothiazines) compte tenu des risques d'hypotension ou d'hypertension grave et prolongée.

Les antécédents médicaux des patients doivent être vérifiés si le médicament est contre-indiqué compte tenu de leur état de santé.

Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition de symptômes de collapsus cardiovasculaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients devront être prudents s'ils doivent conduire un véhicule ou utiliser une machine potentiellement dangereuse.

Systeme endocrinien et metabolisme

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées chez les patients souffrant d'une thyrotoxicose (voir la section CONTRE-INDICATIONS). L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients dont les antécédents médicaux et l'examen physique suggèrent l'existence d'un diabète traité avec des hypoglycémifiants oraux (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'utilisation du chlorhydrate d'articaïne associée à l'épinéphrine en cas d'hyperthyroïdie peut avoir d'autres incidences sur le cœur (tachycardie, arythmie, augmentation du débit cardiaque et ischémie cardiaque).

Hématologie

Comme tous les anesthésiques locaux, le chlorhydrate d'articaïne est susceptible d'entraîner une méthémoglobinémie. Il a été observé qu'il existait un risque accru en cas d'anesthésie péridurale, mais ce risque reste mineur lors de la pratique de soins dentaires si les instructions d'utilisation sont respectées.

Les concentrations en méthémoglobine inférieures à 20 % n'entraînent généralement aucun symptôme clinique. Le signe clinique le plus courant de la méthémoglobinémie est la cyanose du lit unguéal et des lèvres. Le taux de méthémoglobine peut être rapidement diminué grâce à une injection en intraveineuse d'une dose de bleu de méthylène de 1 à 2 mg/kg en fonction du poids du patient pendant une période de 5 minutes.

Troubles hépatiques/rénaux

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique/rénale grave (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Il est recommandé d'administrer une dose plus faible à ces patients (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Immunologie

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées chez les patients souffrant d'asthme bronchique (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Le métabisulfite de sodium présent dans ces médicaments peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées chez les patients qui prennent certains médicaments (inhibiteurs MAO, etc.) (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Neurologie

Comme pour tous les anesthésiques locaux associés à l'épinéphrine, une concentration plasmatique trop élevée peut entraîner des réactions systémiques au niveau du système nerveux central caractérisées par un état d'excitation et/ou de dépression (voir la section SURDOSAGE). Les injections intravasculaires, même à petites doses, au niveau de la tête ou du cou peuvent entraîner une toxicité pour le système nerveux central. En cas d'acidose et/ou

d'hypoxie, le risque de toxicité pour l'appareil cardiovasculaire et le système nerveux central est accru.

Les premiers effets neurologiques incluent une sensation de picotement autour de la bouche, des acouphènes et des troubles de l'élocution. Des étourdissements et des tremblements, ainsi qu'une altération de l'état mental donnant lieu à une confusion ou de l'agitation peuvent également se manifester. Cependant, les toxicités systémiques des anesthésiques locaux ne s'accompagnent pas toujours de ces signes symptomatiques. La phase d'excitation neurologique conduit à des convulsions généralisées susceptibles d'entraîner une phase de dépression comateuse et respiratoire.

Leur prise en charge immédiate implique de prendre des mesures de sécurité et de réanimation dont l'importance est cruciale comme dans tous cas d'urgence. En premier lieu, il convient d'arrêter toute injection de l'anesthésique local, de sécuriser les voies respiratoires ainsi que d'assurer une bonne respiration et une bonne circulation. En cas d'arrêt cardiaque, une procédure de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) doit être entreprise. Alternativement, si le cœur continue à battre, de l'oxygène pur doit être administré et les voies respiratoires doivent être sécurisées, si nécessaire. Il convient de s'assurer de la présence d'une voie intraveineuse ou d'en établir une. Les troubles compulsifs doivent être rapidement traités, à l'aide notamment d'un benzodiazépine ou d'un thiopental.

Les injections intravasculaires involontaires et fortuites peuvent avoir des conséquences mortelles. Il est primordial d'effectuer une aspiration pour contrôler le reflux sanguin avant toute injection d'articaine afin d'éviter tout risque d'injection intravasculaire. En cas de reflux sanguin lors de l'aspiration, l'aiguille doit être doucement retirée et repositionnée.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Précautions péri-opératoires

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) devront autant que possible ne pas être utilisées simultanément à l'administration d'autres anesthésiques.

Précautions respiratoires

Il est recommandé d'utiliser l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) chez les patients souffrant de bronchite chronique ou d'emphysème pulmonaire.

Sensibilité/résistance

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes dont la sensibilité à ce médicament est connue. Une sensibilité croisée entre les anesthésiques de la classe des amides a été signalée.

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine contient du métabisulfite de sodium. Les sulfites peuvent provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles. La sensibilité aux sulfates a une prévalence générale inconnue et probablement faible, mais elle est plus fréquente chez les patients souffrant d'asthme bronchique. Elle peut se manifester par des œdèmes, des frissons, des éruptions cutanées, des érythèmes et de l'arthralgie, ainsi que par des réactions graves, telles que de la dyspnée, des chocs anaphylactiques et des collapsus circulatoires.

En, cas de présomption d'une allergie aux anesthésiques locaux de la classe des amides, le patient doit être examiné en étudiant préalablement ses antécédents détaillés qui pourront permettre de déterminer si des tests cutanés et de réaction allergique sont nécessaires.

De nombreux médicaments utilisés pendant les procédures anesthésiques sont considérés comme des agents susceptibles de déclencher une hyperthermie maligne chez les personnes génétiquement prédisposées. Il a été démontré que l'utilisation des anesthésiques locaux de la classe des amides chez les patients atteints d'une hyperthermie maligne ne présente pas de danger. Cependant, il n'existe aucune garantie que le blocage nerveux empêchera le développement de l'hyperthermie maligne pendant l'intervention chirurgicale. Il est également difficile de prévoir si une anesthésie générale supplémentaire sera nécessaire. Par conséquent, un protocole standard de prise en charge des patients ayant des antécédents d'hyperthermie maligne doit être à disposition.

6.1 Cas particuliers

6.1.1 Femmes enceintes

Peu d'informations (voire aucune) sont disponibles concernant l'innocuité du chlorhydrate d'articaïne associé à l'épinéphrine chez les femmes enceintes. Les études de reprotoxicité menées sur les animaux sont insuffisantes. L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) peuvent être utilisées chez les patientes enceintes uniquement si les bénéfices potentiels justifient les éventuels risques auxquels sera exposé le fœtus.

6.1.2 Allaitement

Le chlorhydrate d'articaïne associé à l'épinéphrine est rapidement métabolisé et éliminé, et il est donc peu probable qu'il soit transporté dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont rejetés dans le lait maternel, il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsque des produits à base d'articaïne sont administrés à des femmes qui allaitent. Après une pratique de soins consécutive à une administration d'un produit à base d'articaïne, les femmes qui allaitent leur enfant pourront tirer et jeter leur lait maternel environ 4 heures après l'injection d'articaïne (pour minimiser le risque d'ingestion par l'enfant) avant de reprendre l'allaitement.

6.1.3 Enfants

L'utilisation de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) chez les enfants de moins de 4 ans est contre-indiquée (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les personnes qui soignent les jeunes enfants doivent être informées du risque de lésion accidentelle des tissus mous causée par des auto-morsures résultant d'un engourdissement prolongé des tissus mous (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Description générale des effets indésirables

Effets indésirables observés lors des essais cliniques :

Les effets indésirables rapportés proviennent d'essais cliniques effectués aux États-Unis et au Royaume-Uni. Sur les 1 325 patients ayant participé aux principaux essais cliniques, 882 patients ont reçu une injection de chlorhydrate d'articaine dosée à 4 % (40 mg/ml) associée à de l'épinéphrine (adrénaline) dosée à 1/100 000.

Effets indésirables observés lors des essais contrôlés avec une incidence d'au moins 1 % chez les patients ayant reçu une injection de chlorhydrate d'articaine dosée à 4 % (40 mg/ml) associée à de l'épinéphrine (adrénaline) dosée à 1/100 000.

Partie de l'organisme	Nombre de patients ayant reçu une injection de chlorhydrate d'articaine dosée à 4% (40 mg/ml) associée à de l'épinéphrine dosée à 1/100 000.
Nombre de patients	882 (100 %)
Ensemble du corps	
Œdème du visage	13 (1 %)
Maux de tête	31 (4 %)
Infection	10 (1 %)
Douleurs	114 (13 %)
Système digestif	
Gingivite	13 (1 %)
Système nerveux	
Paresthésie	11 (1 %)

La liste qui suit recense les effets indésirables et concomitants observés chez au moins un patient, mais qui sont rencontrés dans moins d'un pour cent des cas en général, et considérés comme pertinents sur le plan clinique.

- *Ensemble du corps* – douleur abdominale, blessure accidentelle, asthénie, douleur dorsale, douleur au niveau de la zone d'injection, malaise, douleur cervicale.
- *Système cardiovasculaire* – hémorragie, migraine, syncope, tachycardie.
- *Système digestif* – constipation, diarrhée, dyspepsie, glossite, hémorragie gingivale, ulcération buccale, nausée, stomatite, œdème de la langue, troubles dentaires, vomissements.
- *Systèmes sanguin et lymphatique* – ecchymose, lymphadénopathie.
- *Système métabolique et nutritionnel* – œdème, sensation de soif.
- *Système musculo-squelettique* – arthralgie, myalgie, ostéomyélite.
- *Système nerveux* – vertiges, sécheresse de la bouche, paralysie faciale, hyperesthésie, salivation excessive, nervosité, neuropathie, paresthésie, somnolence.
- *Système respiratoire* – pharyngite, rhinite.
- *Peau et appendices* – prurit, troubles cutanés.
- *Troubles sensoriels* – douleur à l'oreille, altération du goût.
- *Système génito-urinaire* – dysménorrhée.

Effets indésirables causés par l'articaine

Des réactions de toxicité (se traduisant par un taux anormalement élevé de produit anesthésique local dans le sang) peuvent apparaître immédiatement après une injection intravasculaire ou plus tard suite à un surdosage avéré consécutif à une injection d'une quantité excessive de solution anesthésique.

Les symptômes sont notamment les suivants :

- Symptômes traduisant un effet sur le système nerveux central : nervosité, tremblements, bâillement, frémissements, appréhension, nystagmus, logorrhée, maux de tête, nausées, bourdonnement dans les oreilles. Lorsque ces symptômes apparaissent, ils doivent être traités rapidement pour éviter toute aggravation.
- Symptômes respiratoires : tachypnée, puis bradypnée pouvant conduire à un épisode d'apnée.
- Symptômes cardiovasculaires : diminution de la force de contraction du myocarde, ralentissement du rythme cardiaque et baisse de la tension artérielle.

Effets indésirables courants (≥ 1 % et < 10 %)

Maux de tête, œdème du visage, gingivite. Une perturbation de la transmission nerveuse (paresthésie, hypoesthésie et dysesthésie) peut se manifester après une administration d'articaine. Ces effets disparaissent généralement au bout de deux semaines.

Effets indésirables rares (≥ 0,1 % et < 1 %)

Nausées

Troubles généraux et réactions au niveau de la zone d'administration

Les effets indésirables associés à l'ASTRACAINE® dentaire 4 % (chlorhydrate d'articaine) avec épinéphrine (bitartrate d'épinéphrine) répondent aux mêmes caractéristiques que celles qui sont associées aux anesthésiques locaux de la classe des amides et/ou aux vasoconstricteurs.

Les effets indésirables peuvent résulter d'une concentration plasmatique élevée suite à un dosage excessif, une absorption rapide ou une injection intravasculaire fortuite, et également d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une diminution de la tolérance du patient. De telles réactions sont de nature systémique et affectent le système nerveux central et/ou le système cardiovasculaire.

Un gonflement local, des douleurs au niveau de la zone d'injection, une ulcération, une exfoliation et une nécrose sont susceptibles d'apparaître suite à un traumatisme des tissus au niveau de la zone d'injection. Des lésions des tissus mous peuvent apparaître pendant la période d'insensibilisation causée par l'anesthésique.

D'autres réactions locales, telles que des lésions ischémiques ou des nécroses, peuvent également apparaître éventuellement en raison de spasmes vasculaires.

Système nerveux central

Les effets sur le système nerveux central se traduisent par des phases d'excitation et/ou de dépression qui peuvent se caractériser dans un premier temps par des nausées, des vomissements, des maux de tête, de l'anxiété, de l'agitation, de la nervosité, des étourdissements, des vertiges, une vision trouble et des tremblements, puis par de la somnolence, des convulsions, une perte de conscience et, éventuellement, un arrêt respiratoire. Les phases d'excitation peuvent être très brèves ou ne pas se manifester ; dans ces cas de figure, les premiers signes de toxicité sont susceptibles de se traduire par de la somnolence, une perte de conscience et un arrêt respiratoire.

Des cas de gonflement ainsi que des cas de paresthésie persistante des lèvres et des tissus de la bouche ont été signalés suite au blocage du nerf alvéolaire inférieur.

Système cardiovasculaire

Les réactions cardiovasculaires se traduisent par des phases de dépression qui peuvent se caractériser par de l'hypotension, une dépression myocardique, une vasodilatation, une vasoconstriction, de l'hypertension, une bradycardie, une tachycardie, des palpitations, un blocage auriculo-ventriculaire, un collapsus circulatoire et éventuellement un arrêt cardiaque.

Allergies

Les réactions allergiques et phénomènes d'hypersensibilité se traduisent par des érythèmes, des frissons, des douleurs abdominales, des bronchospasmes, une dyspnée, des éruptions cutanées, des lésions cutanées, de l'urticaire, des prurits, des œdèmes ou des réactions anaphylactoïdes avec collapsus circulatoire. Les allergies au métabisulfite de sodium sont rares ; elles sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques dépendant d'un traitement stéroïdien et peuvent causer différentes réactions, depuis une crise d'asthme légère jusqu'à un choc anaphylactique mortel. La recherche d'une hypersensibilité à l'aide de tests cutanés donne des résultats contestables.

7.2 Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques se déroulent dans des conditions très particulières, les taux observés au cours des essais cliniques pour les effets indésirables peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique, et ils ne doivent pas être comparés aux résultats obtenus lors d'essais cliniques d'autres médicaments. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques doivent servir à identifier les effets indésirables du médicament, ainsi que les taux approximatifs qui s'y rapportent.

7.3 Pharmacovigilance

Des effets indésirables se traduisant par une paresthésie persistante des lèvres, de la langue et des tissus buccaux, avec une récupération lente, incomplète ou nulle, ont été signalés consécutivement à l'utilisation du chlorhydrate d'articaine. Ces effets ont été signalés après la commercialisation du médicament, principalement à la suite de blocages nerveux dans la mandibule, et ils ont affecté le nerf trijumeau et ses branches.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Description générale

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) sont contre-indiquées en cas de prise simultanée de certains médicaments (voir la section CONTRE-INDICATIONS) :

- Les bêtabloquants non cardiosélectifs (p. ex., le propranolol)
- Les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO)
- Les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle, ainsi que certains médicaments administrés par inhalation, tels que l'enflurane, l'halotane ou autres anesthésiques halogénés dans la mesure où ils sont susceptibles d'accroître la sensibilité du myocarde aux catécholamines, tels que l'épinéphrine. Une arythmie cardiaque liée à la dose administrée d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml) peut se manifester pendant ou immédiatement après l'administration d'un anesthésique halogéné. Les médicaments

- qui peuvent produire de la méthémoglobine (par exemple, les sulfonamides).
- Les autres anesthésiques locaux ou agents structurellement associés aux anesthésiques locaux de la classe des amides, par exemple certains médicaments anti-arythmiques, tels que la mexilétine et les antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone).
 - Les phénothiazines et les butyrophénones
 - Les médicaments hypoglycémisants : l'hyperglycémie induite par l'épinéphrine peut nuire au maintien de l'équilibre des taux de glycémie chez les patients diabétiques traités avec des médicaments hypoglycémisants.
 - Les relaxants musculaires anti-épileptiques
 - Les glycosides cardiotoniques (p. ex., la digoxine) : l'épinéphrine peut interagir avec les glycosides cardiotoniques et provoquer de l'arythmie cardiaque.
 - Les agents bloquants des neurones adrénergiques (p. ex., la guanéthidine) dans la mesure où ils contiennent de l'épinéphrine.
 - La quinidine : associée à l'épinéphrine, elle peut provoquer de l'arythmie.
 - La cimétidine
 - L'amiodarone
 - La phénytoïne et autres antiépileptiques comme le phénobarbital, la primidone et la carbamazépine
 - Les hormones thyroïdiennes qui sont susceptibles de renforcer les effets de l'épinéphrine

9 MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mécanisme d'action

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % (chlorhydrate d'articaine) avec épinéphrine (bitartrate d'épinéphrine) est un anesthésique local de la classe des amides. Comme tous les anesthésiques locaux, ce médicament empêche le déclenchement et la transmission de l'influx nerveux grâce à une importante augmentation transitoire de la perméabilité de la membrane aux ions sodium.

L'épinéphrine agit sur les récepteurs adrénergiques de type alpha dans le système vasculaire des muqueuses pour provoquer une vasoconstriction, diminuant ainsi le flux sanguin dans la zone d'injection. La clairance locale de l'articaine est réduite, ce qui prolonge la durée de son action, diminue la concentration sérique maximale, réduit le risque de toxicité systémique et augmente la fréquence des blocs de conduction complets avec de faibles concentrations d'anesthésique local.

9.2 Pharmacodynamie

Chez l'animal

Lors d'un test d'efficacité des anesthésies de conduction sur le nerf sciatique exposé de la grenouille, il a été démontré que l'articaine était plus active que la lidocaïne et la procaïne.

L'articaine s'est montrée nettement plus efficace que la lidocaïne et la procaïne lors d'un test d'efficacité des anesthésies par infiltration effectué sur des papules de cobayes.

L'administration intraveineuse de 5 mg/kg d'articaine, de lidocaïne et de procaïne à des chats anesthésiés a entraîné une baisse de la tension artérielle qui était liée à la vitesse d'injection. La lidocaïne a eu un effet hypotenseur plus important que l'articaine ou la procaïne.

Aucune formation de méthémoglobine n'a été observée chez le chat ou le rat après une administration intrapéritonéale de 20, 40 ou 60 mg/kg d'articaine.

L'injection d'articaine à 4 % associée à de l'épinéphrine dosée à 10 mg/ml dans le trou mentonnier postérieur chez le chien a entraîné une baisse du flux sanguin intra-pulpaire en raison d'une forte vasoconstriction, mais elle a eu peu d'effet sur le flux sanguin mandibulaire.

L'articaine a eu un effet inotrope négatif transitoire sur le cœur du cobaye isolé et perfusé, ainsi qu'un effet vasodilatateur sur l'oreille de lapin isolée, sous perfusion et après vasoconstriction.

Des études au niveau de la membrane cellulaire ont montré que l'activité biologique des anesthésiques locaux est liée à leur capacité à pénétrer la membrane cellulaire.

Il a été démontré que l'articaine bloque les canaux sodium et potassium à des niveaux de concentration plus faibles que ceux des autres anesthésiques locaux de la classe des amides.

9.3 Pharmacocinétique

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est de 10 à 15 minutes après l'injection sous-muqueuse d'articaine à 4 % dosée à 80 mg, sans tenir compte de l'épinéphrine. La valeur C_{max} moyenne est d'environ 400 µg/l pour l'articaine avec épinéphrine dosée à 1/ 200 000 et de 580 µg/l pour l'articaine sans épinéphrine. L'élimination de l'articaine suit un rythme exponentiel avec une demi-vie atteinte au bout de 20 minutes.

Le volume de distribution (V_d) est de $1,67 \pm 0,32$ l/kg (application intra-orale).

Après 3 injections sous-muqueuses d'articaine dosée à 80 mg sans épinéphrine, la valeur C_{max} de l'articaine a été atteinte en 10 minutes après chaque injection. La première valeur maximale moyenne était d'environ 620 µg/l, la deuxième était de 890 µg/l et la troisième était de 960 µg/l. La concentration plasmatique maximale en acide articaïnique a été obtenue 75 minutes après la première injection et 35 minutes après la dernière injection. La valeur moyenne C_{max} était d'environ 6 300 µg/l.

L'articaine a été principalement éliminée dans l'urine sous forme de métabolites d'acide articaïnique ($64,2 \pm 14,4$ %), puis sous forme de glucuronides d'acide articaïnique ($13,4 \pm 5,0$ %) et enfin sous forme de molécules mères. La clairance rénale de l'articaine est de $1,35 \pm 0,83$ l/h, tandis que celle de l'acide articaïnique est de $7,18 \pm 1,81$ l/h. Le métabolite d'acide articaïnique a une demi-vie de 2 à 2,5 heures. Le taux de récupération totale dans l'urine varie de 50 % à 92 % pendant une période de 36 heures.

10 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée sont des produits sous forme liquide.

Température : Stocker le médicament à une température contrôlée (de 20 à 25 °C).

Exposition à la lumière : Protéger le médicament de la lumière.

Autres conditions : Conserver le médicament en lieu sûr hors de la portée des enfants.

Jeter immédiatement l'aiguille et la seringue après usage dans un contenant prévu pour la mise au rebut d'objets tranchants.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser la solution si sa couleur tend vers le rose ou le jaune foncé, ou si elle contient un précipité.

Les solutions ASTRACAIN[®] dentaire 4 % (chlorhydrate d'articaine) avec épinéphrine (bitartrate d'épinéphrine) ne contiennent pas de conservateur et sont destinées à un usage unique. Jeter les quantités non utilisées.

Produits administrés par voie parentérale

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, les solutions préparées pour l'injection doivent être inspectées visuellement avant leur administration afin de vérifier la clarté du produit, la présence de particules ou de précipité dans la solution, ainsi que toute décoloration ou fuite si la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si celle-ci est trouble, contient des particules ou un précipité ou est décolorée, ou si une fuite est détectée.

2^{ÈME} PARTIE : DONNÉES SCIENTIFIQUES

12 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

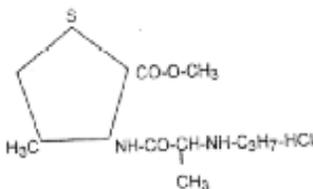
Chlorhydrate d'articaïne

Dénomination exacte : Chlorhydrate d'articaïne

Nom chimique : Acide méthyle-3-[2-(propylamino)-propionamido]-2-thiophénecarboxylate, chlorhydrate d'ester méthylique

Formule et masse moléculaires : C₁₃ H₂₀N₂O₃S-HCl 320.83

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate d'articaïne est une poudre blanche, inodore et cristalline, soluble dans l'eau et l'alcool. Le point de fusion est d'environ 175 °C.

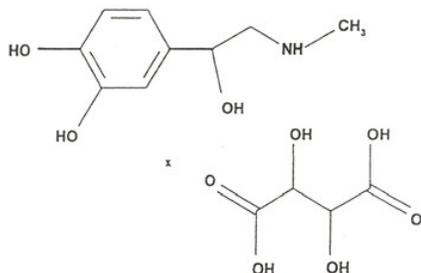
Bitartrate d'épinéphrine

Dénomination exacte : Bitartrate d'épinéphrine

Nom chimique : 1) (-)-3, 4-dihydroxy-"-(méthylamino) méthyle] alcool benzylique (+) tartrate (1:1) sel
2) 1, 2-benzènediol, 4-[1-hydroxy-2(méthylamino) éthyle]-, (R)-, [R-(R*, R*)] -2, 3-dionate de dihydroxybutane (1:1) sel

Formule et masse moléculaires : C₉H₁₃NO₃·C₄H₆O₆ 333.30

Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : Le bitartrate d'épinéphrine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanche grisâtre. Elle est facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther. Le point de fusion se situe entre 147 °C et 152 °C.

13 ESSAIS CLINIQUES

Une étude randomisée en double aveugle du chlorhydrate d'articaine et du chlorhydrate de prilocaïne tous deux associés à de l'épinéphrine dosée à 5 µg/ml a été menée sur des volontaires en bonne santé. L'anesthésie maxillaire et mandibulaire après infiltration buccale ou labiale a été évaluée sur 4 dents de chaque sujet, et les deux médicaments ont été utilisés sur les dents contre-latérales. Les résultats ont montré des taux de réussite légèrement plus élevés pour les anesthésies pratiquées avec de l'articaine dans les arcs mandibulaires et maxillaires postérieurs et antérieurs, mais il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les deux produits.

Les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate d'articaine à 4 % associé à de l'épinéphrine dosée à 5 µg/ml après injection intra-orale et intramusculaire sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données pharmacocinétiques moyennes après administration intra-orale et intramusculaire de 240 mg d'articaine.

Paramètre	Administration intra-orale (moyenne ± ETM)	Administration intramusculaire (moyenne ± ETM)
C _{max} (mg/ml)	1,17 ± 0,14	0,81 ± 0,21
T _{max} (min.)	16,94 ± 2,53	26,23* ± 4,14
AUC (mg.h/ml)	84,07 ± 9,01	86,91 ± 15,58
T _{1/2} (min.)	25,28 ± 3,3	39,76* ± 3,08
V _d (l/kg)	1,67 ± 0,32	2,69 ± 0,49
Cl (ml/min/kg)	52,49 ± 5,99	60,26 ± 11,46

* différence significative (p <0,05).

ETM : Erreur-type de la moyenne

C_{max} : Concentration maximale

T_{max} : Temps maximum

AUC : Surface sous la courbe

T_{1/2} : Demi-vie d'élimination

V_d : Volume de distribution

Cl : Clairance

Les différences de valeurs C_{max}, T_{max} et T_{1/2} entre les deux méthodes d'administration sont liées aux caractéristiques distinctes de vascularisation de la muqueuse buccale.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë de l'articaine sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Étude de toxicité aiguë de l'articaïne

Espèce	Voie	DL50 (mg/kg)
Souris	IV	37,0
Rat	IV	23,2
	IM	278
	PO	978
Lapin	IV (solution à 4 %)	19,6
	IV (solution à 3 %)	20,6
Chien	IV	> 56
	IM	> 160
IV : Intraveineuse IM : Intramusculaire PO : Voie orale LD50 : Dose létale		

Les symptômes observés avant la mort des animaux sur lesquels les produits ont été testés comprennent les suivants : tremblements musculaires, vacillements, contractions, convulsions, dépression respiratoire et œdème pulmonaire.

Les études de toxicité aiguë sur l'administration par voie intraveineuse et l'injection intra-orale de chlorhydrate d'articaïne associé à de l'épinéphrine dosée à 5 µg/ml chez le rat et le lapin ont montré que l'ajout de vasoconstricteurs n'avait pas d'effet significatif sur la toxicité.

Toxicité à long terme

Les études de toxicité à long terme de l'articaïne sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Études de toxicité à long terme de l'articaïne

Espèce (âge, sexe et nombre)	Dosage (mg/kg)	Durée	Voie	Observations
Rat sprague-dawley, 10 M et 10 F, par groupe d'animaux de 4 mois.	0 25 50 100	5 jours par semaine pendant 5 semaines	IM	- hémorragie localisée dans le tissu sous-cutané au niveau de la zone d'injection. - à 100 mg/kg, 30 % des animaux sont morts principalement suite à un œdème pulmonaire. - augmentation du poids des glandes surrénales chez les mâles
Rat sprague-dawley, 10 M et 10 F, par groupe d'animaux de 4 mois.	0 3 6 12	5 jours par semaine pendant 5 semaines	IV	- Aucun effet significatif avec les doses de 3 et 6 mg/kg. - Excitation, agitation, protrusion des yeux, et tremblements et convulsions occasionnels après l'injection de 12 mg/kg.
Chiens beagles, 2 M et 1 F, ou 1 M et 2 F, par groupe d'animaux de 7 à 8 mois.	25 50	Tous les jours pendant 30 jours	IM	- Salivation, tremblements, pertes d'équilibre et convulsions persistant pendant 45 minutes après l'injection de 50 mg/kg. - Aucun changement lié au médicament observé lors de l'autopsie ou de l'examen histologique.

Espèce (âge, sexe et nombre)	Dosage (mg/kg)	Durée	Voie	Observations
Chiens beagles, 2 M et 1 F, ou 1 M et 2 F, par groupe d'animaux de 7 à 8 mois.	5 10	Tous les jours pendant 30 jours	IV	- Avec une dose de 10 mg/kg, vomissements chez 1 animal à 2 reprises. - 1 cas de spasmes aux doses supérieures - Aucun changement lié au médicament observé lors de l'autopsie ou de l'examen

M : Mâle

F : Femelle

IV : Intraveineuse

IM : Intramusculaire

Les symptômes de toxicité étaient similaires à ceux observés avec d'autres anesthésiques locaux de la classe des amides.

Reproduction et tératologie

Les doses quotidiennes d'articaïne de 0 ; 0,8 ; 4,0 ; ou 20 mg/kg administrées par voie intraveineuse à des groupes de 20 à 28 rats gravides entre le 7^e et le 16^e jour de gestation n'ont pas affecté le développement fœtal. Aucune anomalie des organes internes ou du squelette n'a été constatée.

Les doses quotidiennes d'articaïne de 0 ; 0,8 ; 3,8 ; ou 12,5 mg/kg administrées par voie intraveineuse à des lapins à robe argent-jaune entre le 7^e et le 19^e jour de gestation n'ont pas eu d'effet néfaste sur la mère ou le fœtus.

Tolérance des tissus

La tolérance locale à l'articaïne à 6 % sans vasoconstricteur, ou à une dose de 20 µg/ml d'épinéphrine ou de 48 µg/ml de norépinéphrine, a été évaluée chez des lapins ayant reçu des injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses. La tolérance aux injections intraveineuses était plus élevée, et une nécrose cellulaire a été observée dans certains cas après injection intramusculaire ou sous-cutanée. Des nécroses peuvent également apparaître après injection d'une solution saline normale.

VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE CE MÉDICAMENT

NOTICE D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

**ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée dosée à 1/100 000 (0,01 mg/ml) et
ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine dosée à 1/200 000 (0,005 mg/ml)
Solution injectable**

Veillez lire attentivement cette notice avant que de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine ne vous soient administrées. Cette notice est une présentation résumée et ne contient pas toutes les informations détaillées qui concernent ce médicament. Consultez votre professionnel de santé pour obtenir plus d'informations sur votre état de santé et votre traitement, et demandez-lui si de nouvelles informations sur l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine sont disponibles.

Qu'est-ce que l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine, et dans quel cas les utiliser ?

- Ces médicaments sont utilisés pour diminuer la douleur au cours de soins dentaires chez les adultes et chez les enfants de plus de 4 ans.

Comment agissent l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine ?

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine contiennent de l'articaïne et de l'épinéphrine.

L'articaïne est un anesthésique local. Elle appartient à la famille des amides. Elle bloque les messages nerveux au niveau de la zone d'injection et insensibilise la partie du corps traitée de façon à ce que vous ne ressentiez aucune douleur au cours des soins dentaires.

L'épinéphrine est un vasoconstricteur. Elle rétrécit les vaisseaux sanguins au niveau de la zone d'injection. Elle limite les saignements et prolonge les effets du médicament.

Quelle est la composition d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine ?

Substances actives : chlorhydrate d'articaïne, épinéphrine (sous forme de bitartrate d'épinéphrine).

Excipients : chlorure de sodium, métabisulfite de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique si nécessaire (pour ajuster le Ph).

L'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine existent sous les formes posologiques suivantes :

Solution injectable :

ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée (0,01 mg/ml) : chlorhydrate d'articaïne 40 mg/ml et épinéphrine dosée à 1/100 000 (sous forme de bitartrate d'épinéphrine).

ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée (0,005 mg/ml) : chlorhydrate d'articaïne 40 mg/ml et épinéphrine dosée à 1/200 000 (sous forme de bitartrate d'épinéphrine).

N'utilisez pas d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine :

- chez les enfants de moins de 4 ans ;
- si une anesthésie des doigts, des orteils, de l'extrémité du nez, des oreilles et du pénis est nécessaire ; si l'injection du produit à ces endroits entraîne un risque d'ischémie (nécrose), c'est-à-dire une insuffisance de l'apport sanguin à cette partie du corps ;
- si vous êtes allergique aux substances suivantes :
 - l'articaïne ou tout autre anesthésique local de la classe des amides ;
 - l'épinéphrine ;
 - toute autre substance présente dans l'Astracaine ;
 - les sulfites – cette contre-indication est particulièrement importante en cas de problèmes d'asthme et si vous êtes traité avec des médicaments stéroïdes ; si vous êtes particulièrement sujet à des réactions allergiques graves (choc anaphylactique) ou à des troubles respiratoires (bronchospasme) ;
- en cas de glaucome (si votre tension oculaire est élevée) ;
- en cas de problème cardiaque ;
 - si vous êtes sujet à de l'hypertension artérielle non contrôlée ;
 - si vous souffrez de troubles de la conduction cardiaque ou si vous êtes sujet aux états de choc ;
 - en cas de maladie cardiaque ;
 - si vos battements cardiaques sont anormaux (problème de rythme cardiaque), en particulier si votre rythme cardiaque est rapide ;
- si vous avez eu une crise cardiaque au cours des 3 à 6 derniers mois ;
- si vous avez subi un pontage aorto-coronaire au cours des 3 derniers mois ;
- si vous prenez des médicaments pour le cœur appelés bêtabloquants, tels que le propranolol – vous vous exposeriez à un risque d'hypertension grave ;
- si vous avez une tumeur produisant de l'épinéphrine dans la glande surrénale (phéochromocytome) ;
- si vos taux d'hormones thyroïdiennes sont élevés (thyrotoxicose, également appelée hyperthyroïdie) ;
- si vous prenez actuellement des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) pour traiter une dépression ou une maladie de Parkinson ;
- si vous prenez des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle – ces médicaments sont utilisés pour traiter les maux de tête violents ;
- si vous vous apprêtez à subir une anesthésie générale par inhalation avec des produits tels que l'halotane ;
- si vous avez une maladie hépatique et rénale ;
- si vous faites de l'asthme bronchique ;
- en cas de gonflement ou d'infection au niveau de la zone d'injection envisagée.

Pour contribuer à éviter les effets indésirables et garantir une utilisation adaptée de ces médicaments, consultez un professionnel de santé avant que de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine ne vous soient administrées. Signalez toute maladie ou tout problème de santé que vous pourriez avoir, notamment :

- toute réaction allergique à une anesthésie locale que vous auriez connue dans le passé ;
- toute maladie cardiaque, en particulier en cas de trouble du rythme cardiaque, de rythme cardiaque irrégulier (rythme cardiaque lent ou rapide) et d'hypertension ;
- toute maladie artérielle périphérique (MAP) caractérisée par un trouble cardiaque causé par une

réduction du flux sanguin dans une ou plusieurs artères coronaires ;

- toute prise de médicaments pouvant causer des changements dans la tension artérielle (tels que les médicaments de la classe des phénothiazines) ;
- toute maladie diabétique et prise de médicaments pour traiter cette maladie ;
- tout problème d'hyperthyroïdie ;
- toute maladie pulmonaire, telles que l'asthme bronchique, la bronchite chronique ou l'emphysème pulmonaire ;
- tout traitement en cours avec des médicaments anticoagulants ;
- toute maladie hépatique et rénale ;
- tout trouble neurologique ou psychiatrique ;
- tout problème d'épilepsie ;
- toute situation de grossesse ;
- toute situation où vous allaitez un nourrisson ou un bébé – dans ce cas, vous pouvez tirer et jeter votre lait maternel environ 4 heures après la pratique des soins dentaires. Cela contribuera à minimiser les quantités de médicament transmises à votre nourrisson.

Autres avertissements à prendre en considération

Conduite d'un véhicule ou utilisation d'une machine : Vous devez être prudent lorsque vous conduisez ou utilisez des machines dangereuses.

Anesthésiques locaux : comme tous les autres anesthésiques locaux, l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine sont susceptibles d'entraîner une méthémoglobinémie. La méthémoglobinémie est une maladie du sang se traduisant par un apport insuffisant d'oxygène aux cellules. Les soins dentaires sont rarement à l'origine de cette maladie lorsqu'ils sont pratiqués selon les règles préconisées.

Épinéphrine : l'Astracaine contient de l'épinéphrine. En raison de son mode d'action, l'épinéphrine est susceptible de provoquer des réactions locales, telles que de l'urticaire, des éruptions cutanées et des démangeaisons.

Signalez à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prenez, y compris tous les traitements médicamenteux, les minéraux, les compléments naturels et toutes les vitamines, ou tous les médicaments issus de la médecine parallèle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine :

- Certains médicaments pour le cœur appelés bêtabloquants (tels que le propranolol).
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression :
 - antidépresseurs tricycliques (tels que l'imipramine, l'amitriptyline, la doxépine, la miansérine, la trazodone et la lofépramine)
 - Les inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) (tels que l'iproniazide, le moclobémide, la toloxatone)
 - Les médicaments sérotoninergiques et noradrénergiques (tels que le milnacipran et la venlafaxine)
- Les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle – ces médicaments sont utilisés pour traiter les maux de tête violents.
- Les produits utilisés pour les anesthésies générales (tels que l'enflurane et l'halothane).

- Les sulfonamides ou autres médicaments qui peuvent produire de la méthémoglobine.
- Les autres anesthésiques locaux ou produits structurellement associés aux anesthésiques locaux de la classe des amides (tels que la mexilétine et la quinidine).
- Les médicaments de la classe des phénothiazines et des butyrophénones utilisés dans le traitement de troubles psychiatriques.
- Certains médicaments administrés par voie orale permettant de traiter les maladies diabétiques, y compris les médicaments utilisés pour diminuer le taux de glucose dans le sang (médicaments hypoglycémifiants) – l’hyperglycémie induite par l’épinéphrine peut nuire au maintien de l’équilibre des taux de glycémie chez les patients diabétiques traités avec des médicaments hypoglycémifiants.
- Les glycosides cardiotoniques (tels que la digoxine) – l’épinéphrine peut interagir avec les glycosides cardiotoniques et provoquer de l’arythmie cardiaque.
- La guanéthidine et les médicaments similaires, en particulier ceux utilisés dans le traitement du glaucome, en raison du risque d’hypertension artérielle.
- La quinidine – un médicament utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque – associé à l’épinéphrine, il peut provoquer de l’arythmie.
- La cimétidine – un médicament utilisé dans le traitement et la prévention de certains types d’ulcères et de reflux gastro-oesophagien pathologique (RGO).
- L’amiodarone – un médicament utilisé dans le traitement des problèmes de rythme cardiaque irrégulier.
- Les médicaments utilisés dans le traitement de l’épilepsie (tels que le phénobarbital, la primidone et la carbamazépine).
- Les hormones thyroïdiennes – elles peuvent amplifier les effets de l’épinéphrine.

Comment l’ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l’ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine vous seront-elles administrées ?

- Le produit vous sera administré par votre dentiste.
- Il vous sera administré par injection.
- Il vous sera administré à l’intérieur de la bouche avant la dispense des soins dentaires.

Avant de vous dispenser les soins, votre dentiste prendra les mesures suivantes :

- Il contrôlera vos antécédents médicaux et les autres médicaments que vous prenez.
- Il procédera à une injection préalable d’une très petite dose de médicament afin de s’assurer que vous n’êtes pas allergique à ce médicament.
- Il s’assurera que des équipements et médicaments appropriés sont à portée de main avant de commencer les soins.
- Il arrêtera immédiatement l’injection de ce médicament si un quelconque effet indésirable se manifeste.

Après la dispense des soins, évitez de prendre des boissons chaudes ou de mastiquer jusqu’à ce que l’effet anesthésiant ait disparu. Vous éprouverez des difficultés à vous rendre compte si le liquide est trop chaud, ou si vous vous mordez involontairement la langue, l’intérieur de la joue ou les lèvres. Les enfants sont plus susceptibles de se mordre la/les zone(s) insensibilisée(s) avant que les effets anesthésiants disparaissent. Il peut en résulter des blessures aux lèvres, à l’intérieur de la joue et/ou à la langue.

Posologie courante (chez l'adulte et les enfants de plus de 4 ans) :

- Votre dentiste déterminera la dose adaptée à votre cas. Cette dose varie en fonction de votre l'âge, de votre état de santé et des soins dispensés.

Surdosage :

Les premiers signes d'un surdosage d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée ou d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine sont les suivants :

- Sensations de vertige ou d'étourdissement
- Engourdissement des lèvres et autour de la bouche
- Engourdissement de la langue
- Problèmes auditifs
- Problèmes de vue (vision)

Si vous pensez que vous avez reçu une dose trop importante d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée ou d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine, contactez immédiatement un professionnel de santé, le service d'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets indésirables possibles liés à l'utilisation d'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine ?

La liste des effets indésirables ci-dessous ne mentionne pas tous les effets indésirables que vous êtes susceptible de rencontrer après que l'on vous a administré de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et de l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine. Si vous rencontrez un quelconque effet indésirable qui ne figure pas sur la liste ci-dessous, contactez un professionnel de santé.

Effets indésirables possibles :

- Impression de goût métallique dans la bouche
- Sifflement ou bourdonnement dans les oreilles
- Vertiges
- Nausées
- Vomissements
- Agitation ou nervosité
- Anxiété
- Respiration anormalement rapide
- Transpiration
- Maux de tête
- Tension artérielle élevée
- Douleurs thoraciques
- Accélération du rythme cardiaque
- Mal de dos
- Douleurs au niveau de la zone d'injection
- Douleurs au niveau du cou et des oreilles
- Troubles digestifs

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Contactez un professionnel de santé.		Cessez toute prise de médicament et appelez immédiatement un médecin.
	Seulement dans des cas graves	Dans tous les cas	
RARE			
Douleurs abdominales	✓		
Blessure accidentelle au niveau de la zone anesthésiée	✓		
Asthénie : fatigue physique, manque d'énergie	✓		
Malaise : sensation désagréable, sensation de fatigue et de faiblesse	✓		
Migraine			✓
Évanouissement			✓
Constipation, diarrhée	✓		
Gonflement de la bouche, des lèvres ou de la langue, gingivite, troubles dentaires, sécheresse de la bouche, plaies dans la bouche, saignement des gencives, salivation excessive, perte des mouvements volontaires au niveau du visage (paralysie)	✓		
Gonflement ou hypertrophie des ganglions lymphatiques		✓	
Œdème : gonflement	✓		
Sensation de soif	✓		
Douleurs articulaires et musculaires, infection osseuse		✓	

Mal de gorge		✓	
Rhinite : congestion et écoulement nasal, éternuement			✓
Neuropathie : sensation de faiblesse, engourdissement et douleur dans les mains, dans les pieds ou dans d'autres parties du corps		✓	
Somnolence		✓	
Démangeaisons de la peau, troubles cutanés, décoloration de la peau causée par des contusions, hypersensibilité de la peau	✓		
Chez les femmes : règles douloureuses	✓		
INCONNU			
Tachycardie : accélération du rythme cardiaque			✓
Hypoesthésie : insensibilité persistante au niveau de la zone de l'injection ou du visage			✓
Paresthésie : sensation persistante de picotement ou de fourmillement au niveau de la zone d'injection			✓
Troubles du rythme cardiaque			✓
Augmentation ou diminution de la tension artérielle			✓
Difficultés à respirer			✓
Bradycardie : baisse du rythme cardiaque			✓
Troubles de la vision, difficultés à entendre ou à voir (par exemple, vision trouble ou dédoublée, cécité), somnolence			✓
Convulsions			✓

Expressivité excessive et incontrôlable	✓		
Inflammation au niveau du site d'injection (y compris rougeurs, gonflements et/ou fortes démangeaisons)			✓
Réactions allergiques : yeux rouges, écoulement nasal, gonflement au niveau du visage et/ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante			✓

Si vous rencontrez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui ne figure pas sur la liste ci-dessus ou s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, contactez un professionnel de santé.

Signaler les effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet indésirable que vous supposez être associé à l'utilisation de produits médicaux à Santé Canada :

- En vous rendant sur la page Internet dédiée aux déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment transmettre une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopie ; ou
- en appelant gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin de savoir comment réagir face à des effets indésirables que vous rencontrez. Le Programme Canada Vigilance ne fournit aucun conseil médical.

Stockage :

Ce médicament sera conservé par votre dentiste.

Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine concentrée et l'ASTRACAINE® dentaire 4 % avec épinéphrine :

- Contactez un professionnel de santé.
- Vous trouverez la monographie complète de ce produit qui a été préparée pour les professionnels de la santé et comprend la présente notice d'information sur le médicament pour les patients en vous rendant sur le site Internet de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-eng.php>) ; ou sur le site Internet du promoteur www.dentsplysirona.com ou en appelant le 1-800-263-1437.

Cette notice a été préparée par DENTSPLY Canada Limited

Dernière mise à jour : le 14 juin 2018.