

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina**  
**Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina**

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di articaina cloridrato e 6 microgrammi di adrenalina cloridrato.

Ogni cartuccia da 1,8 ml di soluzione iniettabile contiene 72,0 mg di articaina cloridrato e 10,8 microgrammi di adrenalina cloridrato.

**Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina**

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di articaina cloridrato e 12 microgrammi di adrenalina cloridrato.

Ogni cartuccia da 1,8 ml di soluzione iniettabile contiene 72,0 mg di articaina cloridrato e 21,6 microgrammi di adrenalina cloridrato.

Eccipienti con effetti noti: Sodio metabisolfito

Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile contiene 0,514 mg di sodio per 1 ml di soluzione, corrispondenti a 0.925 mg/1,8 ml.

Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile contiene 0,514 mg di sodio per 1 ml di soluzione, corrispondenti a 0.925 mg/1,8 ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Anestesia locale e loco-regionale nell'ambito di procedure dentali.

Alfacaina è indicato nei pazienti adulti, adolescenti e pediatrici di età superiore a 4 anni (o di peso corporeo compreso pari o superiore a 20 kg (44 libbre)).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esclusivamente per l'uso professionale da parte di medici o dentisti.

## Posologia

Per tutte le popolazioni deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia. Il dosaggio necessario deve essere determinato su base individuale.

Per una procedura di routine, la dose normale per i pazienti adulti è di 1 cartuccia, ma il contenuto di meno di una cartuccia può essere sufficiente per ottenere un'anestesia efficace. A discrezione del dentista può essere necessario utilizzare più di una cartuccia per procedure più complesse, senza superare la dose massima raccomandata.

Per la maggior parte delle procedure dentali di routine è preferibile utilizzare Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml.

Per procedure più complesse, ad esempio quelle che richiedono un'emostasi pronunciata, è preferibile utilizzare Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml.

### Uso concomitante di sedativi per ridurre l'ansia del paziente:

La dose massima sicura dell'anestetico locale può essere ridotta nei pazienti sedati a causa dell'effetto additivo di depressione del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5).

### **Adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni)**

Negli adulti e negli adolescenti la dose massima di artocaina è di 7 mg/kg, con una dose massima assoluta di 500 mg. La dose massima di 500 mg di artocaina si riferisce a un adulto sano con peso corporeo superiore a 70 kg.

Nella tabella seguente è riportata la dose massima raccomandata:

#### **Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile**

<b>Peso corporeo del paziente (kg)</b>	<b>Dose massima di artocaina cloridrato (mg)</b>	<b>Dose di adrenalina (mg)</b>	<b>Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8 ml)</b>
40	280	0,042	7,0 (3,9 cartucce)
50	350	0,052	8,8 (4,9 cartucce)
60	420	0,063	10,5 (5,8 cartucce)
70 o superiore	490	0,073	12,3 (6,8 cartucce)

#### **Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile**

<b>Peso corporeo del paziente (kg)</b>	<b>Dose massima di artocaina cloridrato (mg)</b>	<b>Dose di adrenalina (mg)</b>	<b>Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8 ml)</b>
40	280	0,084	7,0 (3,9 cartucce)
50	350	0,105	8,8 (4,9 cartucce)
60	420	0,126	10,5 (5,8 cartucce)

70 o superiore	490	0,147	12,3 (6,8 cartucce)
----------------	-----	-------	------------------------

### **Bambini (età compresa tra 4 e 11 anni)**

La sicurezza di Alfacaina nei bambini di età inferiore ai 4 anni non è stata stabilita. Non vi sono dati disponibili.

La quantità da iniettare deve essere stabilita in base all'età e al peso del bambino, nonché all'entità dell'intervento. La dose media efficace è di 2 mg/kg e 4 mg/kg rispettivamente per procedure semplici e complesse. Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia. Nei bambini di 4 anni (o almeno 20 kg (44 libbre) di peso corporeo) e di età superiore, la dose massima di articaína è di soli 7 mg/kg, con una dose massima assoluta di 385 mg di articaína per un bambino sano di 55 kg di peso corporeo.

Nella tabella seguente è riportata la dose massima raccomandata:

### **Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile**

<b>Peso corporeo del paziente (kg)</b>	<b>Dose massima di articaína cloridrato (mg)</b>	<b>Dose di adrenalina (mg)</b>	<b>Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartuccia (da 1,8 ml)</b>
20	140	0,021	3,5 (1,9 cartuccia)
30	210	0,031	5,3 (2,9 cartuccia)
40	280	0,042	7,0 (3,9 cartuccia)
55	385	0,058	9,6 (5,3 cartuccia)

### **Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile**

<b>Peso corporeo del paziente (kg)</b>	<b>Dose massima di articaína cloridrato (mg)</b>	<b>Dose di adrenalina (mg)</b>	<b>Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartuccia (da 1,8 ml)</b>
20	140	0,042	3,5 (1,9 cartuccia)
30	210	0,063	5,3 (2,9 cartuccia)
40	280	0,084	7,0 (3,9 cartuccia)
55	385	0,115	9,6 (5,3 cartuccia)

### **Popolazioni speciali di pazienti**

#### *Anziani e pazienti con patologie renali*

A causa della mancanza di dati clinici, è necessario adottare particolari precauzioni al fine di somministrare la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia nei pazienti anziani e in quelli affetti da patologie renali (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

In questi pazienti possono manifestarsi livelli plasmatici elevati del prodotto, soprattutto in seguito all'uso ripetuto. Se è necessario ripetere l'iniezione, il paziente deve essere attentamente monitorato per identificare eventuali segni di sovradosaggio relativo (vedere paragrafo 4.9).

#### Pazienti con compromissione epatica

È necessario adottare particolari precauzioni al fine di somministrare la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia nei pazienti con compromissione epatica, in particolare dopo l'uso ripetuto, malgrado il 90% dell'articaina sia inattivato dalle esterasi aspecifiche plasmatiche nei tessuti e nel sangue.

#### Pazienti con deficit di colinesterasi nel plasma

Possono manifestarsi livelli plasmatici elevati del prodotto in pazienti con deficit di colinesterasi o sotto trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi, poiché il prodotto viene inattivato per il 90% dalle esterasi plasmatiche (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia.

#### Modo di somministrazione

Infiltrazione e uso perineurale nel cavo orale.

Gli anestetici locali devono essere iniettati con cautela in presenza di infiammazione e/o infezione nella sede dell'iniezione. L'iniezione deve essere effettuata molto lentamente (1 ml/min).

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Questo medicinale deve essere utilizzato esclusivamente da medici o dentisti con adeguata conoscenza ed esperienza nella diagnosi e nel trattamento della tossicità sistemica, o sotto la loro supervisione. Prima di indurre l'anestesia regionale con anestetici locali è necessario garantire la disponibilità di apparecchiature e farmaci appropriati per la rianimazione, per assicurare l'immediato trattamento di eventuali emergenze respiratorie e cardiovascolari. Lo stato di coscienza del paziente deve essere monitorato dopo ogni iniezione di anestetico locale.

Quando si utilizza Alfacaina per l'anestesia mediante infiltrazione o loco-regionale, l'iniezione deve essere sempre effettuata lentamente e previa aspirazione.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'articaina (o agli anestetici locali di tipo ammidico), all'adrenalina o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Pazienti affetti da epilessia non controllata dal trattamento.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di utilizzare questo medicinale, è importante:

- chiedere al paziente quali siano le sue attuali terapie e la sua storia clinica;
- mantenere un contatto verbale con il paziente;

- avere a disposizione un'apparecchiatura di rianimazione (vedere paragrafo 4.9).

### **Avvertenze speciali**

Questo medicinale deve essere utilizzato con particolare cautela nei pazienti affetti dalle seguenti patologie e, in caso di patologie gravi e/o instabili, è opportuno valutare il rinvio dell'intervento dentale.

#### Pazienti con patologie cardiovascolari

Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia in caso di:

- disturbi nella formazione e nella conduzione degli impulsi cardiaci (ad esempio blocco atrioventricolare di II o III grado, bradicardia marcata);
- scompenso cardiaco acuto (insufficienza cardiaca congestizia acuta);
- ipotensione;
- pazienti con tachicardia parossistica o aritmie assolute con frequenza cardiaca accelerata;
- pazienti con angina instabile o anamnesi di infarto miocardico recente (meno di 6 mesi);
- pazienti sottoposti a bypass coronarico recente (3 mesi);
- pazienti che assumono betabloccanti non cardioselettivi (ad esempio propranololo) (rischio di crisi ipertensive o bradicardia grave) (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti con ipertensione non controllata;
- trattamento concomitante con antidepressivi triciclici, poiché tali sostanze attive possono intensificare gli effetti cardiovascolari dell'adrenalina (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti dalle seguenti patologie:

#### Pazienti con epilessia

A causa della loro azione convulsivante, tutti gli anestetici locali devono essere utilizzati con molta cautela.

#### Pazienti con deficit di colinesterasi nel plasma

È possibile sospettare un deficit di colinesterasi nel plasma se si manifestano segni clinici di sovradosaggio con il dosaggio abituale di anestetico e quando è stata esclusa un'iniezione vascolare. In questo caso, è necessario prestare attenzione per l'iniezione successiva e utilizzare una dose ridotta.

#### Pazienti con malattia renale

Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia.

#### Pazienti con malattia epatica grave

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela in presenza di malattia epatica, sebbene il 90% dell'articaina venga inattivato dalle esterasi aspecifiche plasmatiche nei tessuti e nel sangue.

#### Pazienti con miastenia grave trattati con inibitori dell'acetilcolinesterasi

Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia.

#### Pazienti con porfiria

Nei pazienti affetti da porfiria acuta, Alfacaina deve essere utilizzato solo se non è disponibile un'alternativa più sicura. Sono necessarie precauzioni appropriate in tutti i pazienti affetti da porfiria, poiché questo medicinale può innescare la malattia.

#### Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con anestetici alogenati per inalazione

Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti sottoposti a trattamento con antiplastrinici/anticoagulanti

Alfacaina deve essere somministrato con cautela nei pazienti trattati con farmaci antiplastrinici/anticoagulanti o affetti da disturbi della coagulazione, a causa del maggiore rischio di emorragie. Il più alto rischio di sanguinamento è associato alla procedura piuttosto che al medicinale.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani possono manifestarsi livelli plasmatici elevati del prodotto, soprattutto in seguito all'uso ripetuto. Se è necessario ripetere l'iniezione, il paziente deve essere attentamente monitorato per identificare eventuali segni di sovradosaggio relativo (vedere paragrafo 4.9). Pertanto, deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia.

È opportuno valutare l'utilizzo di Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile anziché Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile, in considerazione del suo contenuto di adrenalina inferiore pari a 6 microgrammi/ml nei seguenti casi:

- Pazienti con patologie cardiovascolari (ad esempio insufficienza cardiaca, malattia coronarica cardiaca, storia di infarto miocardico, aritmia cardiaca, ipertensione).

- Pazienti con disturbi della circolazione cerebrale, ictus pregressi

Si raccomanda di rinviare il trattamento dentale con articaina/adrenalina di 6 mesi in seguito a un ictus, a causa del maggiore rischio di ictus ricorrenti.

- Pazienti con diabete non controllato

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela a causa dell'effetto ipoglicemizzante dell'adrenalina.

- Pazienti con tireotossicosi

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela per la presenza di adrenalina.

- Pazienti con feocromocitoma

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela per la presenza di adrenalina.

- Pazienti con predisposizione al glaucoma acuto ad angolo chiuso

Questo medicinale deve essere utilizzato con cautela per la presenza di adrenalina.

Deve essere usata la dose efficace più bassa in grado di indurre l'anestesia.

***Questo medicinale deve essere utilizzato in modo sicuro ed efficace in condizioni appropriate:***

L'adrenalina riduce il flusso sanguigno nelle gengive, e questo può causare necrosi dei tessuti a livello locale.

Sono stati segnalati casi molto rari di lesione nervosa e perdita del gusto prolungate o irreversibili in seguito all'anestesia del blocco mandibolare.

Gli effetti dell'anestetico locale possono essere ridotti quando questo medicinale viene iniettato in un'area infiammata o infetta.

La dose deve essere ridotta anche in caso di ipossia, iperpotassiemia e acidosi metabolica.

Sussiste il rischio di traumi da morso (di labbra, guance, mucose e lingua), specialmente nei bambini; è opportuno consigliare al paziente di evitare di masticare chewing gum o di mangiare fino al recupero della normale sensibilità.

Questo medicinale contiene metabisolfito di sodio, un solfito che raramente può causare reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per cartuccia; ciò significa che è praticamente “privo sodio”.

Se vi è il rischio di una reazione allergica, scegliere un medicinale diverso per l’anestesia (vedere paragrafo 4.3).

## **Precauzioni di impiego**

### *Rischi associati all’iniezione intravascolare accidentale*

L’iniezione intravascolare accidentale può causare un aumento improvviso dei livelli di adrenalina e articaína nella circolazione sistemica. Questo può essere associato a reazioni avverse gravi, come convulsioni, seguite da depressione cardiorespiratoria e del sistema nervoso centrale e coma, che evolvono in arresto respiratorio e circolatorio.

Pertanto, per assicurarsi che l’ago non penetri in un vaso sanguigno durante l’iniezione, è necessario aspirare prima di iniettare il medicinale per anestesia locale. Tuttavia, l’assenza di sangue nella siringa non garantisce che l’iniezione intravascolare sia stata evitata.

### *Rischi associati all’iniezione intraneurale*

L’iniezione intraneurale accidentale può causare la risalita del farmaco lungo il nervo.

Per evitare un’iniezione intraneurale e prevenire lesioni nervose correlate ai blocchi nervosi, l’ago deve essere fatto arretrare leggermente se il paziente avverte una sensazione di scarica elettrica durante l’iniezione o se l’iniezione è particolarmente dolorosa. In caso di lesioni nervose dovute all’inserimento dell’ago, l’effetto neurotossico potrebbe essere aggravato dalla potenziale neurotossicità chimica dell’articaína e dalla presenza di adrenalina, poiché questa può ridurre l’apporto di sangue perineurale e impedire l’eliminazione dell’articaína a livello locale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Interazioni con l’articaína**

#### **Interazioni che richiedono precauzioni per l’uso**

##### **Altri anestetici locali**

La tossicità degli anestetici locali è additiva.

La dose totale di tutti gli anestetici locali somministrati non deve superare la dose massima raccomandata dei farmaci utilizzati.

##### **Sedativi (depressori del sistema nervoso centrale, ad esempio benzodiazepine, oppiacei)**

In caso di utilizzo di sedativi per ridurre l’apprensione del paziente, è necessario utilizzare dosi ridotte di anestetici, poiché gli anestetici locali, come i sedativi, sono depressori del sistema nervoso centrale che, utilizzati in associazione, possono avere un effetto additivo (vedere paragrafo 4.2).

### **Interazioni con l’adrenalina**

#### **Interazioni che richiedono precauzioni per l’uso**

### **Anestetici alogenati volatili (ad esempio alotano)**

È necessario utilizzare dosi ridotte di questo medicinale a causa della sensibilizzazione del cuore agli effetti aritmogeni delle catecolamine: sussiste il rischio di aritmia ventricolare grave. Si raccomanda di consultare l'anestesista prima di somministrare anestetici locali durante l'anestesia generale.

### **Agenti bloccanti adrenergici postganglionici (ad esempio guanadrel, guanetidina e alcaloidi della rauwolfia)**

È necessario utilizzare dosi ridotte di questo medicinale sotto stretto controllo medico, aspirando con cautela a causa del possibile aumento della risposta ai vasocostrittori adrenergici: sussiste il rischio di ipertensione e altri effetti cardiovascolari.

### **Bloccanti non selettivi beta-adrenergici (ad esempio propranololo, nadololo)**

È necessario utilizzare dosi ridotte di questo medicinale a causa del possibile aumento della pressione arteriosa e del maggiore rischio di bradicardia.

### **Antidepressivi triciclici (TCA) (ad esempio amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, maprotilina e protriptilina)**

È necessario ridurre la dose e la velocità di somministrazione di questo medicinale a causa del maggiore rischio di ipertensione grave.

### **Inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT) (ad esempio entacapone, tolcapone)**

Possono verificarsi aritmie, aumento della frequenza cardiaca e variazioni della pressione arteriosa. Nei pazienti trattati con inibitori delle COMT è necessario somministrare una quantità ridotta di adrenalina per l'anestesia dentale.

### **Inibitori delle MAO (sia selettivi delle MAO-A (ad esempio moclobemide), sia non selettivi (ad esempio fenelzina, tranilcipromina, linezolid))**

Se non è possibile evitare l'uso concomitante di questi agenti, è necessario ridurre la dose e la velocità di somministrazione di questo medicinale e utilizzare il medicinale sotto stretto controllo medico a causa di un possibile potenziamento degli effetti dell'adrenalina, con conseguente rischio di crisi ipertensive.

### **Farmaci che causano aritmie (ad esempio antiaritmici come digitale, quinidina)**

È necessario ridurre la dose somministrata di questo medicinale a causa del maggiore rischio di aritmia in caso di somministrazione concomitante di adrenalina e glucosidi della digitale nei pazienti. Si raccomanda di aspirare con cautela prima della somministrazione del medicinale.

### **Farmaci ossitocici dell'ergot (ad esempio metisergide, ergotamina, ergonovina)**

Questo medicinale deve essere utilizzato sotto stretto controllo medico a causa dell'aumento additivo o sinergico della pressione arteriosa e/o della risposta ischemica.

### **Vasopressori simpatomimetici (ad esempio, principalmente cocaina, ma anche anfetamine, fenilefrina, pseudoefedrina, ossimetazolina)**

Sussiste il rischio di tossicità adrenergica.

Se è stato utilizzato un vasopressore simpatomimetico nell'arco delle 24 ore, è necessario rinviare il trattamento dentale programmato.

### **Fenotiazine (e altri neurolettici)**

Utilizzare con cautela in pazienti trattati con fenotiazine, in considerazione del rischio di ipotensione a causa di una possibile inibizione dell'effetto dell'adrenalina.



## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Gli studi condotti sugli animali con articaína 40 mg/ml + adrenalina 12 microgrammi/ml e con articaína da sola non hanno evidenziato effetti avversi sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'adrenalina è tossica per la riproduzione a dosi superiori rispetto alla dose massima raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

Non vi sono esperienze sull'uso dell'articaína in donne in stato di gravidanza, se non durante il parto. L'adrenalina e l'articaína attraversano la barriera placentare, nonostante l'articaína la attraversi in misura minore rispetto ad altri anestetici locali. Le concentrazioni sieriche dell'articaína misurate nei neonati sono state pari al 30% circa dei livelli materni. In caso di somministrazione intravascolare accidentale nella madre, l'adrenalina può ridurre la perfusione uterina.

Durante la gravidanza, Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml deve essere utilizzato solo dopo un'attenta analisi del rapporto rischi/benefici.

È preferibile utilizzare Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile anziché Alfacaina 40 mg + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile, in considerazione del suo contenuto di adrenalina inferiore.

### Allattamento

Come conseguenza del rapido calo dei livelli sierici e della rapidità di eliminazione, non sono riscontrabili quantità clinicamente rilevanti di articaína nel latte materno. L'adrenalina passa nel latte materno, ma ha un'emivita breve.

Generalmente non è necessario sospendere l'allattamento in caso di utilizzo a breve termine, a partire dalle 5 ore successive all'anestesia.

### Fertilità

Gli studi condotti sugli animali con articaína 40 mg/ml + adrenalina 12 microgrammi/ml non hanno evidenziato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono previsti effetti avversi sulla fertilità umana alle dosi terapeutiche.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La combinazione di articaína cloridrato e adrenalina cloridrato soluzione iniettabile può alterare in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Possono verificarsi capogiri (compresi vertigini, disturbi visivi e affaticamento) dopo la somministrazione di Alfacaina (vedere paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto). Pertanto, al termine della procedura dentale i pazienti non devono lasciare lo studio dentale prima del pieno recupero delle proprie capacità (generalmente entro 30 minuti).

## 4.8 Effetti indesiderati

### **a) Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse in seguito alla somministrazione di articaína/adrenalina sono simili a quelle osservate con altri anestetici/vasocostrittori locali di tipo ammidico. Tali reazioni avverse sono generalmente dose-dipendenti. Possono anche essere la conseguenza di ipersensibilità, idiosincrasia

o ridotta tolleranza da parte del paziente. Patologie del sistema nervoso, reazioni nella sede dell'iniezione, ipersensibilità, patologie cardiache e vascolari sono le reazioni avverse più frequenti. Le reazioni avverse gravi sono generalmente di tipo sistemico.

#### b) Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate provengono dalle segnalazioni spontanee, dagli studi clinici e dalla letteratura.

La classificazione della frequenza segue la convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Comune	Gengivite
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	Rara	Reazioni allergiche <sup>1</sup> , anafilattiche/anafilattoidi
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Rara	Nervosismo/ansia <sup>4</sup>
	Non nota	Euforia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Neuropatia: Nevralgia (dolore neuropatico) Ipoestesia/intorpidimento (orale e periorale) <sup>4</sup> Iperestesia Diestesia (orale e periorale), <i>compresa</i> Disgeusia (ad esempio sapore metallico, alterazione del gusto) Ageusia Allodinia Termoiperestesia Cefalea
	Non comune	Sensazione di bruciore
	Rara	Disturbi dei nervi facciali <sup>2</sup> (blocco, paresi e paralisi) Sindrome di Horner (blefaroptosi, enoftalmo, miosi). Sonnolenza Nistagmo
	Molto rara	Parestesia <sup>3</sup> (ipoestesia e perdita del gusto persistenti) in seguito al blocco dei nervi mandibolari o alveolari inferiori
<b>Patologie dell'occhio</b>	Rara	Diplopia (paralisi dei muscoli oculomotori) <sup>4</sup> Compromissione visiva (cecità temporanea) <sup>4</sup> Ptosi Miosi Enoftalmo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Rara	Iperacusia Tinnito <sup>4</sup>

<b>Patologie cardiache</b>	Comune	Bradycardia Tachicardia
	Rara	Palpitazioni
	Non nota	Disturbi della conduzione (blocco atrioventricolare)
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Ipotensione (con possibile collasso circolatorio)
	Non comune	Iperensione
	Rara	Vampate di calore
	Non nota	Iperemia locale/regionale Vasodilatazione Vasocostrizione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Rara	Broncospasmo/asma Dispnea <sup>2</sup>
	Non nota	Disfonia (raucedine) <sup>1</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Gonfiore della lingua, delle labbra, delle gengive
	Non comune	Stomatite, glossite Nausea, vomito, diarrea
	Rara	Esfoliazione (fessurazione)/ulcerazione delle gengive/della mucosa orale
	Non nota	Disfagia Gonfiore delle guance Glossodinia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Eruzione cutanea Prurito
	Rara	Angioedema (edema su viso/lingua/labbra/gola/laringe/periorbitale) Orticaria
	Non nota	Eritema Iperidrosi
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non comune	Dolore al collo
	Rara	Contrazioni muscolari <sup>4</sup>
	Non nota	Peggioramento delle manifestazioni neuromuscolari nella sindrome di Kearns-Sayre Trisma
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Non comune	Dolore nella sede dell'iniezione

	Rara	Esfoliazione/necrosi nella sede dell'iniezione Affaticamento, astenia (debolezza)/brividi
	Non nota	Gonfiore locale Sensazione di caldo Sensazione di freddo

### c) Descrizione di reazioni avverse specifiche

<sup>1</sup> Le reazioni allergiche non devono essere scambiate con gli episodi sincopali (palpitazioni cardiache dovute all'adrenalina).

<sup>2</sup> È stato descritto un ritardo di 2 settimane nell'insorgenza di paralisi facciale in seguito alla somministrazione di articaina in combinazione con adrenalina; la condizione è rimasta invariata 6 mesi dopo.

<sup>3</sup> Queste neuropatie possono manifestarsi con vari sintomi di sensazioni anomale. La parestesia può essere definita come una sensazione spontanea anomala generalmente non dolorosa (ad esempio bruciore, puntura, formicolio o prurito) che permangono oltre la durata prevista dell'anestesia. La maggior parte dei casi di parestesia segnalati in seguito a trattamento dentale è di natura transitoria e si risolve nell'arco di giorni, settimane o mesi.

La parestesia persistente, nella maggior parte dei casi conseguente a blocco dei nervi mandibolari, è caratterizzata da un recupero lento o incompleto o dall'assenza di recupero.

<sup>4</sup> Alcuni eventi avversi, come agitazione, ansia/nervosismo, tremore, disturbi del linguaggio possono essere dei campanelli d'allarme di una depressione del SNC. In presenza di questi segnali, è necessario chiedere al paziente di iperventilare e tenerlo in osservazione (vedere paragrafo 4.9 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

### d) Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza è risultato simile nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 18 anni, rispetto agli adulti. Tuttavia, sono state osservate con maggiore frequenza lesioni tessutali accidentali, specialmente nei bambini di età compresa tra 3 e 7 anni, a causa dell'anestesia prolungata dei tessuti molli.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Tipi di sovradosaggio

L'espressione sovradosaggio di un anestetico locale, in senso ampio, è spesso utilizzata per descrivere:

- un sovradosaggio assoluto;
- un sovradosaggio relativo, ad esempio:
  - l'iniezione accidentale in un vaso sanguigno o
  - un assorbimento rapido anomalo nella circolazione sistemica o
  - un ritardo nel metabolismo e nell'eliminazione del farmaco.

In caso di sovradosaggio relativo, i pazienti generalmente manifestano i sintomi entro i primi minuti, mentre in caso di sovradosaggio assoluto i segni di tossicità si manifestano successivamente dopo l'iniezione, a seconda della sede dell'iniezione.

### **Sintomi**

A causa di un sovradosaggio (assoluto o relativo), poiché lo stato di eccitazione può essere transitorio o assente, le prime manifestazioni possono essere rappresentate da sonnolenza che sfocia in stato di incoscienza e arresto respiratorio.

#### Sintomi dovuti all'articaina

I sintomi sono dose-dipendenti e hanno una gravità progressiva nell'ambito delle manifestazioni neurologiche (presincope, sincope, cefalea, irrequietezza, agitazione, stato confusionale, disorientamento, capogiri (stordimento), tremore, stupor, depressione profonda del SNC, perdita di coscienza, coma, convulsioni (comprese crisi tonico-cloniche), disturbi del linguaggio (ad esempio disartria, logorrea), vertigini, disturbi dell'equilibrio (squilibri), delle manifestazioni oculari (midriasi, visione offuscata, problemi di messa a fuoco), seguite da tossicità vascolare (pallore (locale, regionale, generale)), respiratoria (apnea (arresto respiratorio), bradipnea, tachipnea, sbadigli, depressione respiratoria) e infine cardiaca (arresto cardiaco, depressione miocardica). L'acidosi acuisce gli effetti tossici degli anestetici locali.

#### Sintomi dovuti all'adrenalina

I sintomi sono dose-dipendenti e hanno una gravità progressiva nell'ambito delle manifestazioni neurologiche (irrequietezza, agitazione, presincope, sincope), seguite da tossicità vascolare (pallore (locale, regionale, generale)), respiratoria (apnea (arresto respiratorio), bradipnea, tachipnea, depressione respiratoria) e infine cardiaca (arresto cardiaco, depressione miocardica).

### **Trattamento del sovradosaggio**

Prima di somministrare l'anestesia regionale mediante anestetici locali, è necessario garantire la disponibilità di apparecchiature e farmaci per la rianimazione, per assicurare l'immediato trattamento di eventuali emergenze respiratorie e cardiovascolari.

La gravità dei sintomi del sovradosaggio deve far sì che il medico/dentista metta in atto protocolli che prevedano la necessità di proteggere tempestivamente le vie aeree e praticare la ventilazione assistita.

Lo stato di coscienza del paziente deve essere monitorato dopo ogni iniezione di anestetico locale.

Se si manifestano segni di tossicità sistemica acuta, l'iniezione dell'anestetico locale deve essere immediatamente interrotta. Se necessario, mettere il paziente in posizione supina.

I sintomi del SNC (convulsioni, depressione del SNC) devono essere trattati immediatamente mediante un appropriato supporto respiratorio/per le vie aeree e la somministrazione di farmaci anticonvulsivanti.

Un'ossigenazione, una ventilazione e un supporto circolatorio ottimali, unitamente al trattamento dell'acidosi, possono prevenire l'arresto cardiaco.

In caso di depressione cardiovascolare (ipotensione, bradicardia), è opportuno considerare l'opportunità di effettuare un trattamento appropriato con fluidi endovenosi, agenti vasopressori e/o inotropi. Nei bambini, la dose somministrata deve essere adeguata all'età e al peso.

In caso di arresto cardiaco è necessario iniziare immediatamente la rianimazione cardiopolmonare.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso/Anestetici locali/ Ammidi / Articaina, combinazioni  
Codice ATC: N01BB58

### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici:

L'articaina, un anestetico locale di tipo ammidico, blocca in modo reversibile la conduzione nervosa tramite un meccanismo noto, osservato comunemente con altri anestetici locali di tipo ammidico. Questo meccanismo consiste nel ridurre o impedire il forte aumento transitorio di permeabilità delle membrane eccitabili al sodio ( $\text{Na}^+$ ) normalmente prodotto mediante una leggera depolarizzazione della membrana. Questo induce l'azione anestetica. Man mano che l'azione anestetica si sviluppa progressivamente nel nervo, la soglia di eccitabilità elettrica aumenta gradualmente, il tasso di aumento del potenziale d'azione si riduce e la conduzione degli impulsi rallenta. La costanza di dissociazione ( $\text{pKa}$ ) stimata dell'articaina è di 7,8.

L'adrenalina, come vasocostrittore, agisce direttamente sui recettori  $\alpha$ -adrenergici e  $\beta$ -adrenergici, con una predominanza degli effetti sui recettori  $\beta$ -adrenergici. L'adrenalina prolunga la durata degli effetti dell'articaina e riduce il rischio di assorbimento eccessivo di articaina nella circolazione sistemica.

Efficacia e sicurezza clinica: Alfacaina ha un inizio d'azione di 1,5-1,8 minuti per l'anestesia per infiltrazione e di 1,4-3,6 minuti per l'anestesia loco-regionale.

La durata dell'effetto anestetico di articaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml varia da 60 a 75 minuti per l'anestesia pulpale e da 180 a 360 minuti per l'anestesia dei tessuti molli.

La durata dell'effetto anestetico di articaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml varia da 45 a 60 minuti per l'anestesia pulpale e da 120 a 300 minuti per l'anestesia dei tessuti molli.

Non sono state osservate differenze nelle proprietà farmacodinamiche tra la popolazione adulta e quella pediatrica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### • Articaina

Assorbimento: in tre studi clinici pubblicati che hanno descritto il profilo farmacocinetico della combinazione di articaina cloridrato 40 mg/ml con adrenalina 12 o 6 microgrammi/ml, i valori di  $T_{\text{max}}$  erano compresi tra 10 e 12 minuti, e i valori di  $C_{\text{max}}$  erano compresi tra 400 e 2.100 ng/ml.

Negli studi clinici condotti su pazienti pediatrici, il valore di  $C_{\text{max}}$  era di 1.382 ng/ml e il valore di  $T_{\text{max}}$  era di 7,78 minuti dopo infiltrazione di una dose di 2 mg/kg di peso corporeo.

Distribuzione: è stato osservato un legame proteico elevato dell'articaina all'albumina sierica umana (68,5-80,8%) e con le  $\alpha/\beta$ -globuline (62,5-73,4%). Il legame alla  $\gamma$ -globulina (8,6-23,7%) era molto più basso. L'adrenalina è un vasocostrittore aggiunto all'articaina per rallentare l'assorbimento nella circolazione sistemica e quindi mantenere una concentrazione tissutale attiva più prolungata dell'articaina. Il volume di distribuzione nel plasma era di circa 4 l/kg.

Biotrasformazione: l'articaina è soggetta a idrolisi del gruppo carbossilico da parte di esterasi aspecifiche nei tessuti e nel sangue. Poiché tale idrolisi è molto rapida, il 90% circa dell'articaina viene inattivato mediante questo processo. L'articaina viene inoltre metabolizzata nei microsomi del fegato. L'acido articanico è il principale prodotto del metabolismo dell'articaina indotto dal citocromo P450; questo viene successivamente metabolizzato formando acido articanico glucuronide.

**Eliminazione:** dopo l'iniezione dentale, l'emivita di eliminazione dell'articaina era di circa 20-40 minuti. In uno studio clinico è stato osservato che le concentrazioni plasmatiche di articaina e acido articaico diminuivano rapidamente dopo l'iniezione sottomucosale. È stata rilevata una bassissima presenza di articaina nel plasma nelle 12-24 ore successive all'iniezione. Nelle 8 ore successive alla somministrazione è stato eliminato nelle urine più del 50% della dose, di cui il 95% sotto forma di acido articaico. Nelle 24 ore è stato eliminato nelle urine il 57% (68 mg) e il 53% (204 mg) circa della dose. L'eliminazione renale dell'articaina non trasformata è stata solo del 2% dell'eliminazione totale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità cronica, genotossicità e tossicità riproduttiva.

A dosi sovraterapeutiche, l'articaina ha proprietà cardiodepressive e può esercitare effetti vasodilatatori.

L'adrenalina possiede effetti simpatomimetici.

Le iniezioni sottocutanee di articaina combinata ad adrenalina hanno indotto effetti avversi a partire da 50 mg/kg/die nei ratti e da 80 mg/kg/die nei cani dopo 4 settimane di somministrazioni ripetute giornaliere. Tuttavia, questi risultati sono di scarsa rilevanza per l'uso clinico come somministrazione acuta.

Negli studi di embriotossicità condotti con l'articaina non è stato osservato un aumento del tasso di mortalità fetale o delle malformazioni a dosi E.V. giornaliere massime di 20 mg/kg nei ratti e 12,5 mg/kg nei conigli.

È stata osservata teratogenicità negli animali trattati con adrenalina solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima, il che indica una scarsa rilevanza per l'uso clinico. Gli studi sulla tossicità riproduttiva condotti con articaina 40 mg/ml + adrenalina 12 microgrammi/ml somministrata per via sottocutanea in dosi fino a 80 mg/kg/die non hanno rivelato effetti avversi sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale o sullo sviluppo pre o postnatale.

Non è stato osservato un effetto genotossico nel corso degli studi in vitro e in vivo condotti con l'articaina da sola o in uno studio in vivo condotto con articaina in combinazione con adrenalina.

Sono emersi risultati contraddittori dagli studi sulla genotossicità in vitro e in vivo condotti con l'adrenalina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Sodio metabisolfito, Acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi a confezionamento integro correttamente conservato. **Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.**

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Conservare le cartucce nella scatola esterna ben chiusa al riparo dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartucce sterili da 1,8 ml in vetro trasparente ad alta resistenza idrolitica (tipo I) con stantuffo in gomma.

Chiusura della cartuccia costituita da ghiera di alluminio e guarnizione in gomma

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per evitare il rischio di infezione (ad esempio la trasmissione dell'epatite), le siringhe e gli aghi usati per aspirare la soluzione devono essere sempre nuovi e sterili.

Questo medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione è torbida o cambia colore.

Le cartucce sono monouso. In caso di utilizzo parziale di una cartuccia, soluzione residua deve essere gettata.

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura della cartuccia.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DENTSPLY SIRONA ITALIA S.R.L.

Piazza dell'Indipendenza, 11 B

00185 Roma

(Italia)

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Alfacaina 40 mg/ml + 6 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina:** Astuccio contenente 100 cartucce da 1,8 ml confezionate in blister da 10 - AIC 028418010

**Alfacaina 40 mg/ml + 12 microgrammi/ml, soluzione iniettabile con adrenalina:** Astuccio contenente 100 cartucce da 1,8 ml confezionate in blister da 10 - AIC 028418022

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

03/03/1992 – 03/03/1997

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**