

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL

Articaina con adrenalina Pierrel 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile
Articaina con adrenalina Pierrel 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Articaina con adrenalina Pierrel 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile
Ogni ml di soluzione contiene:

Articaina cloridrato	40,00 mg
Adrenalina tartrato	18,20
microgrammi equivalenti a microgrammi 10 di adrenalina	

Articaina con adrenalina Pierrel 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile
Ogni ml di soluzione contiene:

Articaina cloridrato	40,00 mg
Adrenalina tartrato	9,10
microgrammi equivalenti a mcg 5 di adrenalina	

Eccipiente con effetto noto: sodio metabisolfito
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 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 e 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Per la maggior parte delle procedure dentali di routine è preferibile utilizzare **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml +5 microgrammi/ml**.

Per procedure più complesse, ad esempio quelle che richiedono un'emostasi pronunciata, è preferibile utilizzare **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml**.

Usa 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 articaína è di 7 mg/kg, con una dose massima assoluta di 500 mg. La dose massima di 500 mg di articaína si riferisce a un adulto sano con peso corporeo superiore a 70 kg.

Nella tabella seguente è riportata la dose massima raccomandata:

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Peso corporeo del paziente(kg)	Dose massima di articaína cloridrato (mg)	Dose di adrenalina (mg)	Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8)
40	280	0,035	7,0 (3,9 cartucce)
50	350	0,044	8,8 (4,9 cartucce)
60	420	0,053	10.5 (5,8 cartucce)
70 o superiore	490	0,061	12.3 (6,8 cartucce)

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Peso corporeo del paziente(kg)	Dose massima di articaína cloridrato (mg)	Dose di adrenalina (mg)	Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8)
40	280	0,070	7,0 (3,9 cartucce)
50	350	0,088	8,8 (4,9 cartucce)
60	420	0,105	10.5 (5,8 cartucce)

70 o superiore	490	0,123	12.3 (6,8 cartucce)
----------------	-----	-------	------------------------

Agenzia Italiana del Farmaco

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

La sicurezza di **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL** 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:

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Peso corporeo del paziente(kg)	Dose massima di articaína cloridrato (mg)	Dose di adrenalina (mg)	Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8)
20	140	0,018	3,5 (1,9 cartucce)
30	210	0,026	5,3 (2,9 cartucce)
40	280	0,035	7,0 (3,9 cartucce)
55	385	0,048	9,6 (5,3 cartucce)

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Peso corporeo del paziente(kg)	Dose massima di articaína cloridrato (mg)	Dose di adrenalina (mg)	Volume totale (ml) ed equivalente in numero di cartucce (da 1,8)
20	140	0,035	3,5 (1,9 cartucce)
30	210	0,053	5,3 (2,9 cartucce)
40	280	0,070	7,0 (3,9 cartucce)
55	385	0,096	9,6 (5,3 cartucce)

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani e pazienti con patologie renali

Agenzia Italiana del Farmaco

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 **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL** 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.

Paziente 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 anestesia.

Pazienti con porfiria

Nei pazienti affetti da porfiria acuta, **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL** 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

ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 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 **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml**, soluzione iniettabile, anziché **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml**, soluzione iniettabile, in considerazione del suo contenuto di adrenalina inferiore, pari 5 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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'analgesia del blocco mandibolare.

Gli effetti dell'anestetico locale possono essere ridotti quando questo medicinale viene iniettato in un'area infiammato 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 1mmol di sodio (23mg) 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 articaina 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'articaina e dalla presenza di adrenalina, poiché questa può ridurre l'apporto di sangue perineurale e impedire l'eliminazione dell'articaina a livello locale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con l'articaina

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 variazione 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 simpaticomimetici (ad esempio, principalmente cocaina, ma anche anfetamine, fenilefrina, pseudoefedrina, ossimetazolina)

Sussiste il rischio di tossicità adrenergica.

Se è stato utilizzato un vasopressore simpaticomimetico 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 articaina 40 mg/ml con adrenalina 10 microgrammi/mle con articaina 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'articaina in donne in stato di gravidanza, se non durante il parto.

L'adrenalina e l'articaina attraversano la barriera placentare, nonostante l'articaina la attraversi in misura minore rispetto ad altri anestetici locali. Le concentrazioni sieriche dell'articaina 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, ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 microgrammi/ml deve essere utilizzato solo dopo un'attenta analisi del rapporto rischi/benefici.

È preferibile utilizzare **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 5 microgrammi/ml** soluzione iniettabile anziché **ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 40 mg/ml + 10 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 articaina 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 articaina 40 mg/ml + adrenalina 10 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 articaina cloridrato e adrenalina tartrato 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 ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL (vedere paragrafo 4.8). 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 articaina/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 ($\geq 1/1.000$, $1/1.000$); 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
Infezioni e infestazioni	Comune	Gengivite
Patologie del sistema immunitario	Rara	Reazioni allergiche ¹ anafilattiche/anafilattoidi
Disturbi psichiatrici	Rara	Nervosismo/ansia ⁴
	Non nota	Euforia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia: Nevralgia (dolore neuropatico) Ipoestesia/intorpidimento (orale e periorale) ⁴ 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 ² (blocco, paresi e paralisi) Sindrome di Horner (blefaroptosi, enoftalmo, miosi). Sonnolenza Nistagmo
	Molto rara	Parestesia ³ (ipoestesia e perdita del gusto persistenti) in seguito al blocco dei nervi mandibolari o alveolari inferiori
Patologie dell'occhio	Rara	Diplopia (paralisi dei muscoli oculomotori) ⁴ Compromissione visiva (cecità temporanea) ⁴ Ptosi Miosi Enoftalmo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Rara	Iperacusia Tinnito ⁴
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia Tachycardia
	Rara	Palpitazioni
	Non nota	Disturbi della conduzione (blocco

		atrioventricolare)
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione (con possibile collasso circolatorio)
	Non comune	Iperensione
	Rara	Vampate di calore
	Non nota	Iperemia locale/regionale Vasodilatazione Vasocostrizione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rara	Broncospasmo/asma Dispnea ²
	Non nota	Disfonia (raucedine) ¹
Patologie gastrointestinali	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
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea Prurito
	Rara	Angioedema (edema su viso/lingua/labbra/gola/laringe/peri orbitale) Orticaria
	Non nota	Eritema Iperidrosi
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore al collo
	Rara	Contrazione muscolari ⁴
	Non nota	Peggioramento delle manifestazioni neuromuscolari nella sindrome di Kearns-Sayre Trisma
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	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

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

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

³Queste 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 conseguentemente a blocco dei nervi mandibolari, è caratterizzata da un recupero lento o incompleto o dall'assenza di recupero.

⁴Alcuni 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 i 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

<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'articaína

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso/Anestetici locali/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 (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 costante di dissociazione (pKa) stimata dell'articaina è di 7,8.

L'adrenalina, come vasocostrittore, agisce direttamente sui recettori α -adrenergici e β -adrenergici, con una predominanza degli effetti sui recettori β -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: ARTICAINA CON ADRENALINA PIERREL 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 con adrenalina 1:100.000 varia da 60 a 75 minuti per l'anestesia pulpare e da 180 a 360 minuti per l'anestesia dei tessuti molli.

La durata dell'effetto anestetico di articaina 40 mg/ml con adrenalina 1:200.000 varia da 45 a 60 minuti per l'anestesia pulpare 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 10 o 5 microgrammi/ml, i valori di T_{max} erano compresi tra 10 e 12 minuti, e i valori di C_{max} erano compresi tra 400 e 2.100 ng/ml. Negli studi clinici condotti su pazienti pediatrici, il valore di C_{max} era di 1.382 ng/ml e il valore di T_{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 α/β -globuline (62,5-73,4%). Il legame alla γ -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 specifiche 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 articainico è il principale prodotto del metabolismo dell'articaina indotto dal citocromo P450; questo viene successivamente metabolizzato formando acido articainico 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 rilevano i rischi particolari per l'uomo alle dosi terapeutiche sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità cronica, tossicità riproduttiva e genotossicità.

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

L'adrenalina possiede effetti simpaticomimetici.

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 somministrazione 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 esposizione considerate sufficientemente in accesso 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 10 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, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni a confezionamento integro correttamente conservato.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

La cartuccia è disponibile nei seguenti confezionamenti:

Astuccio di cartone contenente n° 100 cartucce sterili da 1,8 ml in vetro trasparente ad alta resistenza idrolitica (tipo I) con stantuffo in gomma bromobutilica.

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 usato se la soluzione è torbida o cambia colore.

Le cartucce sono monouso. In caso di utilizzo parziale di una cartuccia, la 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 alla normativa locale vigente.

Il riutilizzo dell'iniettore può generare un rischio di contaminazione del dispositivo e può causare infezioni al paziente, tra cui, ma non limitatamente, la trasmissione di malattie infettive da un paziente a un altro. La contaminazione del dispositivo può causare danni anche gravi al paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile – 100 Cartucce da 1,8 ml - AIC n° 031815018

40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile – 100 Cartucce da 1,8 ml - AIC n° 031815020

40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile - 50 Cartucce da 1,8 ml - AIC 031815071

40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile - 50 Cartucce da 1,8 ml – AIC 031815083

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile – 100 Cartucce da 1,8 ml - AIC n° 031815018

40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile – 100 Cartucce da 1,8 ml - AIC n° 031815020

Maggio 2008

40 mg/ml + 10 microgrammi/ml soluzione iniettabile - 50 Cartucce da 1,8 ml – AIC n° 031815071

40 mg/ml + 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile - 50 Cartucce da 1,8 ml – AIC n° 031815083

Novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO