

Septanest N

(articaine hydrochloride 4% with 1:200,000 epinephrine)

Septanest SP

(articaine hydrochloride 4% with 1:100,000 epinephrine)

Local Anaesthetic for Dental Use

CLINICAL PHARMACOLOGY

SEPTANEST (articaine hydrochloride) is a local anaesthetic that has the reversible effect of blocking the conduction of painful sensations. SEPTANEST decreases nerve conduction by diminishing the sodium ion influx during the action potential period. The epinephrine is a vasoconstrictor added to SEPTANEST to slow down the passage into the general circulation and thus ensure the prolonged maintenance of an active tissue concentration. The anaesthesia is obtained rapidly (1 to 3 minutes) and lasts from 45 to 75 minutes per cartridge.

Injected in the mouth by the submucosal route with a solution containing 1:200,000 epinephrine, articaine reaches the blood concentration peak about 17 minutes after the injection. The half-life elimination is very short: about 25 minutes. Articaine is excreted mainly through the urine with total elimination of 76% and 89% following intramuscular and intravenous administration, respectively. Two unidentified metabolites of articaine are detected in the urine following intramuscular injection accounting for 87% and 2% of the administered dose. No metabolites are detected in the blood following intravenous administration.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

SEPTANEST (articaine hydrochloride) is indicated for infiltration anaesthesia and nerve block anaesthesia in clinical dentistry. This includes local or loco-regional dental anaesthesia suitable for operations such as: single extractions, with no complications, multiple extractions, extractions of impacted teeth, trephining, apical resections, removal of cysts, alveolectomies, preparation of cavity, biopulpectomies, and maxillo-facial surgery. SEPTANEST is also suitable for muco-gingival operations and other surgical operations on the bone when long lasting ischaemia and analgesia are required.

CONTRAINDICATIONS

SEPTANEST (articaine hydrochloride) is contraindicated in patients with known allergies to dental anaesthetics. SEPTANEST is also contraindicated in patients with sepsis near the proposed injection site, severe shock, paroxysmal tachycardia, frequent arrhythmia, neurological disease, severe hypertension or in patients with asthma who may have bronchospastic allergic reactions induced by sulphites.

Since SEPTANEST contains epinephrine the caution required of any vasoconstrictor drug is in order.

WARNINGS

SEPTANEST, along with other local anaesthetics, is capable of producing methaemoglobinaemia. The clinical signs of methaemoglobinaemia are cyanosis of the nail beds and lips, fatigue and weakness. If methaemoglobinaemia does not respond to administration of oxygen, administration of methylene blue intravenously 1 to 2 mg/kg body weight over a 5 minute period is recommended.

SEPTANEST contains sulphites which can cause or aggravate anaphylactic-type reactions.

Intravascular injection is strictly contraindicated; therefore, it is imperative to ensure that the needle being used for the injection does not go into a vessel.

Toxic reactions may occur in the case of overdose or accidental intravenous injection.

The American Heart Association has made the following recommendations regarding the use of local anaesthetics with vasoconstrictors in patients with ischemic disease: "Vasoconstrictor agents should be used in local anesthetic solutions during dental practice only when it is clear that the procedure will be shortened or the analgesia rendered more profound. When a vasoconstrictor is indicated, extreme care should be taken to avoid intravascular injection. The minimum possible amount of vasoconstrictor should be used." (Kaplan, E.L., editor: Cardiovascular disease in dental practice, Dallas 1986, American Heart Association.)

PRECAUTIONS

General

Each time a local anaesthetic is used, anti-convulsant medicines (benzodiazepines or barbiturates which can be injected), myorelaxants, atropine and vasopressors, resuscitating equipment (in particular a source of oxygen) enabling artificial ventilation, should be available. The safety and effectiveness of local anaesthetics depend upon proper dosage, correct technique, adequate precautions, and readiness for emergencies. In persons with known or suspected drug allergies or sensitivities to amide-type local anaesthetics, SEPTANEST should be given cautiously.

The following precautions apply to all anaesthetics: avoid injection into an inflamed or infected area. Injections should always be made slowly with frequent aspirations in order to verify the absence of intravascular injection. The lowest dosage (volume and concentration) that produces the desired results should be used to avoid high plasma levels and serious systemic side effects. The actual dosage and maximum dosage must be individualized, based on the age, size, and physical status of the patient and the expected rate of systemic absorption from the injection site. In highly vascular tissue, absorption is greater than other areas. Avoid excessive premedication with sedatives, tranquilizers, and anti-emetic agents, especially in small children and elderly patients.

Patients with Special Diseases and Conditions

In patients with peripheral vascular disease or injection into areas with limited blood supply, the use of a local anaesthetic containing a vasoconstrictor should be made with caution.

Due to the presence of epinephrine, SEPTANEST is not advised for diabetic subjects.

It is strongly recommended to question the patient to find out his background, ongoing treatment, possible allergic antecedents. Allergic-type reactions, including nausea, diarrhea, wheezing respirations, acute asthmatic attacks, impaired consciousness, or shock may occur in patients with bronchial asthma due to hypersensitivity to the sulfite component.

Use in Pregnancy

Safe use of local anaesthetics during pregnancy prior to labor has not been established with respect to adverse effects on fetal development. Careful consideration should be given before administering these drugs in pregnant women.

Use in Children

The use of SEPTANEST in children under the age of 4 years is not recommended. (See **Dosage and Administration**).

Drug Interactions

In patients receiving MAO inhibitors or tricyclic antidepressants, extreme care should be used with solutions containing a vasoconstrictor, e.g. epinephrine, because prolonged hypertension may result.

Concurrent use or immediately following the administration of chloroform, halothane, cyclopropane, trichloroethylene or related anaesthetics may sensitize the heart to epinephrine and may cause dose-related cardiac arrhythmias.

ADVERSE REACTIONS

Reactions to SEPTANEST (articaine hydrochloride) are characteristic of amide-type local anaesthetics.

Adverse reactions of this group of drugs are generally dose-related and may result from high plasma concentrations of anaesthetic caused by inadvertent intravascular administration, overdose, or rapid absorption from the injection site as well as reduced patient tolerance, idiosyncrasy, or hypersensitivity.

High plasma concentrations of anaesthetic affect the central nervous system and cardiovascular system. Generally, high plasma concentrations of the drug initially produce CNS stimulatory effects manifested by anxiety, apprehension, restlessness, nervousness, disorientation, confusion, dizziness, blurred vision, tremors, twitching, shivering and seizures, followed by CNS depression manifested by drowsiness, unconsciousness, and respiratory arrest. Nausea, vomiting, chills, miosis and tinnitus may also occur.

The adverse cardiovascular effects are depressant and include myocardial depression, cardiac arrhythmias, hypotension, cardiovascular collapse, cardiac arrest, and tachypnea, then bradypnea, which could lead to apnea.

Allergic reactions may be manifested by dermatologic reactions, edema, urticaria and other allergy symptoms.

Persistent paresthesias of the lips, tongue, and oral tissues have been reported with use of articaine hydrochloride, with slow, incomplete, or no recovery. These post-marketing events have been reported chiefly following nerve blocks in the mandible and have involved the trigeminal nerve and its branches.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

The type of toxic reaction is unpredictable and depends on factors such as dosage, rate of absorption and clinical status of patient. Two types of reactions that effect stimulation and/or depression of the central cortex and medulla may result from systemic absorption.

Slow onset symptoms following overdose include stimulation leading to nervousness, dizziness, blurred vision, nausea, tremors, convulsions, hypotension, cardiovascular depression and respiratory arrest.

Rapid onset symptoms following overdose include depression leading primarily to respiratory arrest, cardiovascular collapse and cardiac arrest. Since cardiac arrest symptoms may occur rapidly and with little warning, treatment should be readily available.

Treatment

Toxic effects require symptomatic treatment, there is no specific cure:

- For all symptoms: secure and maintain a patent airway, administer oxygen.
- Circulatory depression: immediately resuscitate with oxygen and intravenously administer a vasopressor agent to maintain blood pressure. Cardiac massage or external cardiac stimulation is indicated if cardiac arrest occurs.
- For convulsions that do not respond to respiratory support, administration of curare-like drugs is indicated, e.g. succinylcholine chloride, 40 mg intravenously or ultrashort acting barbiturates such as thiopental, 30 to 50 mg per minute. Since barbiturates may cause circulatory depression, succinylcholine chloride is preferred. I.V. muscle relaxants and barbiturates should only be administered by those familiar with their use.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

SEPTANEST N (articaine 4% with 1:200,000 epinephrine)

SEPTANEST SP (articaine 4% with 1:100,000 epinephrine)

As with all local anaesthetics the dosage varies and depends upon the area to be anaesthetized, the vascularity of the tissues, the number of numeral segments to be blocked, individual tolerance and the technique of anaesthesia.

Adults

- For most common operations, one infiltration with 1.7 mL SEPTANEST is sufficient. In all cases, the injection must be administered slowly (about 1 mL/min).
- For an infiltration in the interdental septum, a quantity of 0.3 to 0.5 mL is indicated as generally sufficient.

Do not exceed the equivalent of 7 mg/kg articaine hydrochloride body weight which corresponds, for a subject weighing 60 kg, to 6 standard 1.7 mL cartridges. The duration of anaesthesia during which an operation can be performed using SEPTANEST N is up to 45 minutes. The duration of anaesthesia during which an operation can be performed using SEPTANEST SP is up to 75 minutes. The lowest dosage needed to provide effective anaesthesia should be administered.

Table 1

Procedure	SEPTANEST N and SEPTANEST SP	
	Volume (mL)	Total Dose (mg)
Infiltration	0.5 - 2.5	20 - 100
Nerve Block	0.5 - 3.4	20 - 136
Oral Surgery	1 - 5.1	40 - 204

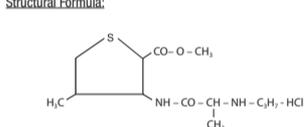
Children

For SEPTANEST N and SEPTANEST SP use in children under 4 years of age is not recommended. The quantity to be injected should be determined by the age of the child and the size of the operation. Do not exceed the equivalent of 7 mg articaine hydrochloride per kilogram of body weight.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Structural Formula:



Chemical Name: Methyl 4-methyl-3-[2-(propylamino)-propionamido]-thiophene-2-carboxylate hydrochloride
Molecular Formula: C₁₃H₂₀N₂O₃S.HCl
Molecular Weight: 320.84
Description: Articaine hydrochloride is a white, fine odourless crystalline powder with a melting point of 177 - 178°C; soluble in water and ethanol and slightly soluble in chloroform.

Composition per mL

SEPTANEST N		
Articaine hydrochloride.....	40	mg
Epinephrine bitartrate (adrenaline bitartrate).....	0.009	mg
corresponding in epinephrine base to.....	0.005	mg
Sodium chloride.....	1.60	mg
Sodium Metabisulfite (as antioxidant).....	0.50	mg
Water for injections q. s. ad.....	1.0	mL
Formulated without parahydroxybenzoates		

Composition per mL

SEPTANEST SP		
Articaine hydrochloride.....	40	mg
Epinephrine bitartrate (adrenaline bitartrate).....	0.018	mg
corresponding in epinephrine base to.....	0.010	mg
Sodium chloride.....	1.60	mg
Sodium Metabisulfite (as antioxidant).....	0.50	mg
Water for injections q. s. ad.....	1.0	mL
Formulated without parahydroxybenzoates		

PHARMACOLOGY

Animal

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of articaine were studied in dwarf pigs after i.v. and i.m. administration with ³⁵S labelled articaine.

Articaine and its metabolites were eliminated principally in the urine and excretion was rapid. Following 12 hours, 64% of the intravenous and 71% if the intramuscular administered radioactivity had been eliminated through the urine. Following 48 hours, 80% and 82% of the administered radioactivity was eliminated via the urine for the intravenous and intramuscular injection respectively. Faecal elimination ranged from 8 - 12% for intravenous and intramuscular administration.

Pharmacodynamics

In the non-myelinated C-fibres of the rabbit's dorsal vagus, articaine (0.1 to 1 mM) suppressed the action potential and reduced sodium conductance to produce a local anaesthetic effect.

The anaesthesia of conduction for articaine (0.05 to 0.5%) is compared to other local anaesthetics, lidocaine and procaine (0.05 to 0.5%), on the sciatic nerve of a decapitated frog. Articaine showed superior effectiveness to lidocaine and procaine in the order of 1.5 and 1.9, respectively.

In cats receiving articaine and lidocaine, both anaesthetics had a negative inotropic effect on the heart during isovolumetric contraction.

The administration of local anaesthetics articaine, procaine, and lidocaine to cats reduced arterial blood pressure. The hypotensive effect was stronger as the speed of the injection increased.

States of shock can be produced by the administration of veratrine, histamine or acetylcholine in the cat. The intravenous injection of articaine (10 mg/kg during 2 minutes) forty minutes before veratrine injection was able to prevent the sharp fall in pressure brought about by veratrine. Articaine does not, however, affect the hypotensive action of histamine or acetylcholine.

Articaine had antispasmodic effects on the contractions of the smooth muscles of the intestinal loop from the guinea-pig induced by barium chloride, carbachol and histamine.

The intraperitoneal administration of articaine did not induce methaemoglobinaemia in the rat or cat. Pilocarpine induced methaemoglobinaemia in the cat and not in the rat.

Human

Pharmacokinetics

Healthy volunteers received 240 mg articaine with 1:200,000 epinephrine by submucosal and intramuscular injection. Following submucosal injection, the mean peak plasma concentration was 1.17 ± 2.5 minutes. The peak plasma level following intramuscular injection was similar at 0.91 ± 0.21 µg/mL but was reached more slowly at 26.2 ± 4.1 minutes. The elimination half-life was short with a value of 25 minutes and 40 minutes following oral and intramuscular administration. After 3 hours, the plasma levels of non-metabolized articaine was below the limit of detection. Articaine is excreted mainly through the urine with total elimination of 76% and 89% following intramuscular and intravenous administration, respectively. The value for the plasma clearance of articaine are detected in urine following intramuscular injection accounting for 87% and 2% of the administered dose. No metabolites are detected in the blood following intravenous administration.

Pharmacodynamics

The study of articaine combined with various strengths of epinephrine was evaluated for dental analgesia in healthy volunteers. Concentrations of 2 - 4% articaine combined with 3.3 - 10 µg/mL epinephrine produced excellent analgesia with duration lasting from 40 to 62 minutes. Articaine administered without epinephrine did not produce reliable anaesthesia.

In fifty patients undergoing impacted wisdom teeth extraction, articaine hydrochloride with 1:200,000 epinephrine produced reliable anaesthesia in most patients with a duration of anaesthesia lasting 17 - 29 minutes. In another clinical trial, articaine hydrochloride with 1:100,000 epinephrine produced similar results.

TOXICOLOGY

Acute toxicity studies in the mouse, rat, rabbit, and dog along with subchronic studies in the rat and dog were performed with articaine. Studies on the local tolerance were carried out in rabbits and dogs following subcutaneous, intravenous, intramuscular, subdural and epidural administration. Maximized skin sensitivity tests were performed to evaluate the allergenic and sensitising effects following intradermal and subcutaneous application in guinea pigs.

Acute Toxicity

Acute toxicity studies have been conducted in the mouse, rat, rabbit and dog; articaine administered parenterally with also oral administration in the rat.

The symptomatology can be characterized by tremor, vertigo, tonic and clonic convulsions appearing during injection. The duration and intensity of these manifestations are dose-dependent and regress in five to ten minutes at low dosages. At autopsy, a pulmonary edema was noted in the rats. The symptoms in the rat were identical after oral administration but varied with time. A summary of the LD₅₀ levels for the rat, rabbit and dog is found in Table 2.

Table 2

Species	Route	% sol.	LD ₅₀ mg/kg
Rat	I.V.	4	23.2 (22.1 - 24.3)
	I.M.	3	278 (260 - 298)
	P.O.	4	978 (868 - 1102)
Rabbit	I.V.	15	19.6 (18.6 - 20.7)
	I.M.	3	20.6 (18.6 - 22.8)
Dog	I.V.	15	Max tolerated dose 50
	I.M.	25	Min lethal dose 56
			Max tolerated dose 100
			Min lethal dose 160

A high dose of sub-cutaneous dose of articaine 4% without epinephrine was studied in Swiss mice. Five male and five female mice were administered 0 mg/kg, 100 mg/kg to 500 mg/kg diluted to 12.5 mL saline solution. The calculated lethal dose at various levels are listed in Table 3.

Table 3

Articaine 4 per cent	Male Mice	Female Mice
LD 0	263	360
LD 5		380
LD 16		400
LD 50	>500	440 (490 - 404)
LD 84		460
LD 95		475
LD 100	>500	500

The LD₅₀ for the 500 mg/kg dose could not be calculated since the maximum mortality obtained for male animals was 40%.

Subchronic Toxicity

Rat

Intramuscularly, articaine was administered as an aqueous 3 per cent solution to groups of 10 male and 10 female rats at dosages of 0, 25, 50 and 100 mg/kg/day. The drug was administered at a frequency of 5 days out of 7 for 5 weeks.

Intravenously, the drug was given in aqueous 0.3 per cent solution at doses of 0, 3, 6 and 12mg/kg/day at the rate of 5 days out of 7 for 5 weeks. The injection rate was 6 mL/min.

Lethality appeared at 50 mg/kg intramuscularly and reached 80 per cent at a dose of 100 mg/kg.

At a dose of 12 mg/kg/day intravenously the drug provoked some signs of intolerance; at a lower dose, however, no clinical or biological abnormalities were observed.

On histological examination, lesions with haematomas were observed at the site of intramuscular injection; these were sometimes infected. There was no necrosis nor damage to adjacent nerves. A dose of 100 mg/kg produced hypertrophy of the adrenals in males. Articaine given intramuscularly is well tolerated in the rat up to a dose of 50 mg/kg/day during 5 weeks, and given intravenously, is well tolerated up to a dose of 6 mg/kg/day.

Dog

A 3 per cent solution of articaine was given intramuscularly at 25 and 50 mg/kg/day and intravenously at 5 and 10 mg/kg/day at a rate of 12 mL/min every day for 30 days to groups of three dogs, males or females in each group, with 2 animals in the control group. Signs of acute toxicity appeared at a dose of 50 mg/kg/day given intramuscularly. These appeared at the injection site and had regressed by 45 minutes.

The symptoms persisted in an irregular manner during the study and the rate of administration of the drug affected their appearance. This was observed when a rapid intravenous injection was followed by convulsions and signs of collapse.

In conclusion, this study revealed that doses of 25 mg/kg/day given intramuscularly or 10 mg/kg/day given intravenously for 30 days were tolerated by dogs.

The experiments on subchronic toxicity demonstrated that 30 or 35 days after intramuscular or intravenous injection, the symptoms were similar to that observed for acute toxicity. Subchronic toxicity was also qualitatively identical in the two species considered.

Local Tolerance

Studies on local tolerance in the rabbit were carried out using 6 per cent solutions of articaine without vasoconstrictor, or with epinephrine (2% mg) or nonepinephrine (4.8 mg). These solutions were administered subcutaneously, intramuscularly or intravenously. The tolerance of the veins was uniformly good. Injection by the intramuscular or subcutaneous route provoked some necrosis around the injection site but these lesions consolidated themselves within two days. The articaine preparations used were regarded as tolerable since injections of NaCl solutions (0.9%) alone provoked some lesions at the injection site.

Tolerance to epidural anaesthesia was studied in the beagle to which 5 mL of articaine solution (2%) containing 2 mg epinephrine was administered into the lumbosacral space.

Histological examination of the injection site showed the solution to be well tolerated. Tolerance to sub-dural administration was observed in dogs following injections of 200 mg of articaine in 4 mL of CSF and 200 mg of articaine in 5 mL of CSF containing 1:200,000 epinephrine into the foramen magnum sub-occipitaly. Two other dogs received injections of lidocaine and two others received physiological saline under the same conditions. In none of the animals did histological examination reveal evidence of spinal or meningeal lesions.

Studies of medullary tolerance and of meningeal tolerance were carried out on ten beagles (5 males and 5 females) which received sub-occipital injections. The doses of articaine given were up to 200 mg per animal and were administered with 1:200,000 epinephrine. These doses were diluted into 4 or 5 mL of CSF which had previously been obtained by aspiration. The animals were placed under artificial respiration.

Some of the animals were sacrificed one or two days after the injection (one control and two who had received drug) and the remaining animals (one control and four who had received drug) were sacrificed eight days after the injection. In all cases, samples of medulla oblongata and cervical spinal tissue were taken at autopsy.

No articaine-induced lesion in the spinal transection or the meninges was observed.

Teratology

Teratogenic studies of articaine were carried out on the rat, rabbit and cat following intravenous administration and following subcutaneous administration in the cat.

Rat

The dose was administered from day 7 to day 16 of gestation to groups of 20 animals, as 0, 0.8, 4 and 20 mg/kg/day in 5 mL/kg by the intravenous route. The animals were sacrificed after caesarean operation on day 21.

Examination of the maternal and fetal rats was carried out routinely. Although the dose of 20 mg/kg/day was toxic to pregnant rats, the development of the foetus was normal.

Rabbit (n= 10 per dose)

Groups of 10 rabbits were dosed at 0, 0.8; 3.2 and 12.5 mg/kg/day from day 7 to day 19 of gestation. No maternal abnormalities were observed. The foetuses taken at day were all normal.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

SEPTANEST N: D.I.N. 0212 33 71
articaine hydrochloride 4% with epinephrine 1:200,000 are available in 1.7 mL glass cartridges, box of 50 cartridges.

SEPTANEST SP: D.I.N. 0212 33 98
articaine hydrochloride 4% with epinephrine 1:100,000 are available in 1.7 mL glass cartridges, box of 50 cartridges.

Stability and Storage Recommendations: Store between 15°C and 25°C. Protected from light. Do not permit to freeze.

Septanest N

(*chlorhydrate d'articaïne 4 % avec épinéphrine 1:200.000*)

Septanest SP

(*chlorhydrate d'articaïne 4 % avec épinéphrine 1:100.000*)

Anesthésique local à Usage Dentaire

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

SEPTANEST est un anesthésique qui agit en bloquant de façon réversible la transmission des sensations douloureuses. SEPTANEST abaisse la conduction nerveuse en diminuant l'entrée de l'ion sodium au cours du potentiel d'action. L'épinéphrine est un vasoconstricteur ajouté à SEPTANEST pour ralentir son passage dans la circulation sanguine et donc assurer le maintien prolongé d'une concentration active dans les tissus. L'anesthésie est obtenue rapidement (en 1 à 3 minutes) et dure de 45 à 75 minutes par cartouche.

Injectée dans la bouche par voie sous-muqueuse avec une solution contenant de l'épinéphrine à 1:200.000, le pic de concentration sanguine de l'articaïne est atteint environ 17 minutes après l'injection. La demi-vie d'élimination est très brève : environ 25 minutes. L'articaïne est excrétée principalement dans l'urine avec une élimination totale de 76 % et 89 % après, respectivement, une administration intramusculaire et une administration par voie intraveineuse. Deux métabolites non identifiés de l'articaïne sont détectés dans l'urine après injection intramusculaire, représentant 87 % et 2 % de la dose administrée. Aucun métabolite n'a été détecté dans le sang après administration intraveineuse.

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

SEPTANEST est contre-indiqué par infiltration et une anesthésie par bloc nerveux en médecine dentaire. Cela inclut les anesthésies dentaires locales ou locorégionales convenant à des interventions telles que : extractions simples sans complications, extractions multiples, extraction de dents incluses, fraissages, résections apicales, ablation de kystes, alvéolotomies, préparation de cavités, biopulpectomie et chirurgie maxillo-faciale. SEPTANEST convient également aux interventions muco-gingivales et autres procédures chirurgicales sur l'os quand il est nécessaire d'obtenir une ischémie et une analgésie de longues durées.

CONTRE-INDICATIONS

SEPTANEST est contre-indiqué chez les patients ayant une allergie connue aux anesthésiques dentaires. SEPTANEST est également contre-indiqué chez les patients ayant une infection à proximité du site d'injection prévu, un choc sévère, une tachycardie paroxystique, une arythmie fréquente, une maladie neurologique, une hypertension sévère ou chez des patients asthmatiques qui pourraient présenter des réactions allergiques avec bronchospasme déclenchées par les sulfites.

Dans la mesure où SEPTANEST contient de l'épinéphrine, il y a lieu de faire preuve de prudence comme avec tout vasoconstricteur.

MISES EN GARDE

SEPTANEST, comme tous les autres anesthésiques locaux, peut produire une méthémoglobinémie. Les signes cliniques de la méthémoglobinémie sont la cyanose du lit des ongles et des lèvres, une fatigue et de la faiblesse. Si la méthémoglobinémie ne répond pas à l'administration d'oxygène, l'administration intraveineuse de bleu de méthylène à la dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel sur une période de 5 minutes est recommandée.

SEPTANEST contient des sulfites qui peuvent causer ou aggraver des réactions de type anaphylactique.

L'injection intravasculaire est formellement contre-indiquée : il est donc impératif de s'assurer que l'aiguille utilisée pour l'injection n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Des réactions toxiques peuvent se produire en cas de surdosage ou d'injection intraveineuse accidentelle.

L'American Heart Association a fait les recommandations suivantes concernant l'utilisation des anesthésiques locaux avec vasoconstricteur chez des patients ayant une maladie ischémique : « Les agents vasoconstricteurs ne doivent être utilisés dans des solutions d'anesthésiques locaux en pratique dentaire que lorsqu'il est évident que la durée de la procédure sera raccourcie ou que l'analgésie sera plus profonde. Quand un vasoconstricteur est indiqué, il faut apporter un soin extrême à éviter une injection intravasculaire. La quantité minimum possible de vasoconstricteur doit être utilisée. » (Kaplan E.L. [éditeur]. Cardiovascular disease in dental practice. Dallas, 1986, American Heart Association.)

PRÉCAUTIONS

Généralités

À chaque fois qu'un anesthésique local est utilisé, des médicaments anticonvulsivants (benzodiazépines ou barbituriques sous forme injectable), des myorelaxants, de l'atropine et des vasopresseurs, du matériel de réanimation (en particulier une source d'oxygène) permettant une ventilation artificielle doivent être disponibles. L'innocuité et l'efficacité des anesthésiques locaux dépendent du choix de la bonne dose, d'une technique correcte, de précautions appropriées et de la préparation pour répondre aux urgences éventuelles. SEPTANEST doit être administrée avec prudence chez les personnes ayant des allergies (ou sensibilités) connues ou suspectées aux anesthésiques locaux de type amide.

Les précautions suivantes s'appliquent à tous les anesthésiques : Éviter une injection dans une zone présentant une inflammation ou une infection. Les injections doivent toujours être faites lentement en aspirant fréquemment afin de vérifier l'absence d'injection intravasculaire. La posologie la plus basse (volume et concentration) produisant le résultat souhaité doit être utilisée pour éviter des concentrations plasmatiques élevées et des effets secondaires systémiques graves. La posologie véritable et la posologie maximum doivent être individualisées en fonction de l'âge, de la taille et de l'état physique du patient, ainsi que de la vitesse prévisible d'absorption systémique au niveau du site d'injection. L'absorption est plus importante dans les tissus très vascularisés que dans les autres régions. Éviter une prémédication excessive par des sédatifs, tranquillisants et agents antiémétiques, en particulier chez les jeunes enfants et les patients âgés.

Patients souffrant de pathologies et maladies particulières

Chez les patients ayant une maladie vasculaire périphérique ou nécessitant une injection dans des zones à la vascularisation limitée, l'utilisation d'un anesthésique local contenant un vasoconstricteur ne doit être faite qu'avec prudence.

Compte tenu de la présence d'épinéphrine, SEPTANEST n'est pas conseillée chez les patients diabétiques.

Il est fortement recommandé de questionner le patient pour connaître ses antécédents, son traitement actuel et d'éventuels antécédents allergiques. Des réactions de type allergique, incluant nausées, diarrhée, respiration sifflante, crises d'asthme aigu, altération de la conscience ou état de choc, peuvent survenir chez des patients ayant un asthme bronchique en raison d'une hypersensibilité aux sulfites contenus dans la solution.

Utilisation au cours de la grossesse

L'innocuité de l'utilisation des anesthésiques locaux au cours de la grossesse avant le travail n'a pas été déterminée pour ce qui concerne la survenue d'effets indésirables sur le développement foetal. L'intérêt de l'administration de ces médicaments à des femmes enceintes doit être soigneusement évalué.

Utilisation chez les enfants

L'utilisation de SEPTANEST n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de 4 ans. (Voir **Posologie et administration**.)

Interactions médicamenteuses

Chez des patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques, il y a lieu de faire preuve d'une extrême prudence lors de l'utilisation de solutions contenant un vasoconstricteur (tel que l'épinéphrine), car il peut en résulter une hypertension prolongée.

Une utilisation concomitante ou suivant immédiatement l'administration de chloroforme, halothane, cyclopropane, trichloroéthylène ou anesthésiques apparentés peut sensibiliser le coeur à l'épinéphrine et provoquer des troubles du rythme cardiaque liés à la dose.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions à SEPTANEST sont caractéristiques des anesthésiques locaux de type amide.

Les réactions indésirables déclenchées par ce groupe de médicaments sont habituellement fonction de la dose et peuvent être la conséquence de concentrations plasmatiques élevées dues à une administration intravasculaire accidentelle, à un surdosage ou à une absorption rapide à partir du point d'injection, mais aussi à une moindre tolérance du patient, une idiosyncrasie ou une hypersensibilité.

Des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques affectent le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire. Habituellement, les concentrations plasmatiques élevées du médicament entraînent des effets stimulants sur le SNC qui se manifestent par les symptômes suivants : anxiété, appréhension, agitation, nervosité, désorientation, état confusionnel, vertige, vision floue, tremblements, secousses musculaires, tremblement et crises convulsives; ils sont suivis par une dépression du SNC qui se traduit par une somnolence, une perte de connaissance et un arrêt respiratoire. Des nausées, vomissements, frissons, myosis et des apocyhènes peuvent également survenir.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont des effets de type dépressif, des troubles du rythme cardiaque, une hypotension, un collapsus cardiovasculaire, un arrêt cardiaque et une tachypnée, puis une bradypnée pouvant conduire à une apnée.

Les réactions allergiques peuvent se manifester sous forme de réactions dermatologiques (oedème, urticaire) et d'autres symptômes d'allergie.

Des paresthésies persistantes des lèvres, de la langue et des muqueuses de la bouche ont été signalées avec le chlorhydrate d'articaïne, disparaissant de façon lente, incomplète ou ne disparaissant pas. Ces événements de pharmacovigilance ont été signalés principalement après des blocs nerveux du maxillaire inférieur, impliquant le nerf trijumeau et ses branches.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Le type de la réaction toxique est imprévisible et dépend de facteurs tels que la posologie, la vitesse d'absorption et l'état clinique du patient. Deux types de réactions entraînant une stimulation et/ou une dépression du cortex central et de la moelle épinière peuvent être la conséquence d'une absorption systémique.

Les symptômes d'apparition lente après surdosage incluent une stimulation conduisant à de la nervosité, des vertiges, une vision floue, des nausées, des tremblements, des convulsions, une hypotension, une dépression cardiovasculaire et un arrêt respiratoire. Avec peu de symptômes d'apparition rapide après surdosage incluent une dépression conduisant principalement à un arrêt respiratoire, un collapsus cardiovasculaire et un arrêt cardiaque. Dans la mesure où les symptômes de l'arrêt cardiaque peuvent survenir rapidement et avec peu de signes prémonitoires, un traitement doit être facilement disponible.

Traitement

Les effets toxiques nécessitent un traitement symptomatique; il n'y a pas de traitement curatif spécifique :

- Pour tous les symptômes : assurer et maintenir la liberté des voies aériennes du patient, administrer de l'oxygène.
- Dépression circulatoire : réanimer immédiatement avec de l'oxygène et administrer un vasopresseur par voie intraveineuse afin de maintenir la pression artérielle. Un massage cardiaque ou une stimulation cardiaque externe est indiqué en cas de survenue d'un arrêt cardiaque.
- Dans le cas de convulsions ne répondant pas à la réanimation respiratoire, l'administration de médicaments de type curares est indiquée : par exemple, chlorure de succinylcholine, 40 mg par voie intraveineuse, ou des barbituriques à durée d'action ultracourte comme le thiopental à raison de 30 à 50 mg par minute. Considérant que les barbituriques peuvent provoquer une dépression respiratoire, le chlorure de succinylcholine est préféré. Les relaxants musculaires et barbituriques IV ne doivent être administrés que par des personnes ayant l'habitude de les utiliser.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

SEPTANEST N (articaïne 4 % avec épinéphrine 1:200.000 [sous forme de bitartrate] INJECTION)

SEPTANEST SP (articaïne 4 % avec épinéphrine 1:100.000 [sous forme de bitartrate] INJECTION)

Comme pour tous les anesthésiques locaux, la posologie varie et est fonction de la zone à anesthésier, la vascularisation des tissus, le nombre de branches nerveuses segmentaires à bloquer, la tolérance individuelle et la technique d'anesthésie.

Adultes

- Pour la plupart des interventions courantes, une infiltration de 1,7 mL de SEPTANEST suffit. Dans tous les cas, l'injection doit être administrée lentement (environ 1 mL/min).
- Pour une infiltration du septum interdentaire, une dose de 0,3 à 0,5 mL est indiquée et habituellement suffisante.

Ne pas dépasser l'équivalent de 7 mg de chlorhydrate d'articaïne par kilogramme de poids corporel, ce qui correspond pour un patient pesant 60 kg à 6 cartouches standard de 1,7 mL. La durée de l'anesthésie permettant la réalisation d'une intervention avec SEPTANEST N peut atteindre 45 minutes. La durée de l'anesthésie permettant la réalisation d'une intervention avec SEPTANEST SP peut atteindre 75 minutes. La posologie la plus basse nécessaire à l'obtention d'une anesthésie efficace doit être utilisée.

<i>Procédure</i>	<i>SEPTANEST N et SEPTANEST SP</i>	
	<i>Volume (ml)</i>	<i>Dose totale (mg)</i>
Infiltration	0,5 à 2,5	20 à 100
Bloc nerveux	0,5 à 3,4	20 à 136
Chirurgie de la bouche	1 à 5,1	40 à 204

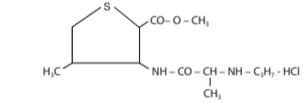
Enfants

L'utilisation de SEPTANEST N et de SEPTANEST SP n'est pas recommandée chez des enfants âgés de moins de 4 ans. La quantité à injecter doit être déterminée en fonction de l'âge de l'enfant et de l'importance de l'intervention. Ne pas dépasser l'équivalent de 7 mg de chlorhydrate d'articaïne par kilogramme de poids corporel.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Formule développée :



Nom chimique :	Méthyl 4-méthyl-3-[2-(propylamino)-propionamido]-thiophène-2-carboxylate chlorhydrate
Formule moléculaire :	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ S. HCl
Poids moléculaire :	320,84
Description :	Le chlorhydrate d'articaïne est une poudre cristalline blanche, fine, inodore, avec un point de fusion de 177 à 178°C, soluble dans l'eau et dans l'éthanol, et légèrement soluble dans le chloroforme.

Composition par 1 ml :

SEPTANEST N		
Chlorhydrate d'articaïne.....	40	mg
Bitartrate d'épinéphrine (bitartrate d'adrénaline).....	0,009	mg
correspondant en épinéphrine base	0,005	mg
Chlorure de sodium.....	1,60	mg
Métabisulfite de sodium (antioxydant).....	0,50	mg
Eau pour injections q.s. pour.....	1,0	ml
Formulée sans parahydroxybenzoates		

Composition par 1 ml :

SEPTANEST SP		
Chlorhydrate d'articaïne.....	40	mg
Bitartrate d'épinéphrine (bitartrate d'adrénaline).....	0,018	mg
correspondant en épinéphrine base	0,010	mg
Chlorure de sodium.....	1,60	mg
Métabisulfite de sodium (antioxydant).....	0,50	mg
Eau pour injections q.s. pour.....	1,0	ml
Formulée sans parahydroxybenzoates		

PHARMACOLOGIE

Études chez l'animal

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'articaïne a été étudiée sur des cochons nains après administration par voie IV et IM d'articaïne marquée au ³⁵S.

L'articaïne et ses métabolites ont été principalement éliminés dans l'urine et leur excrétion a été rapide. Après 12 heures, 64 % de la radioactivité administrée par voie intraveineuse et 71 % de la radioactivité administrée par voie intramusculaire avaient été éliminés dans l'urine. Après 48 heures, la radioactivité éliminée dans l'urine représentait respectivement 80 % et 82 % de la dose administrée par injection intraveineuse et intramusculaire. L'élimination dans les fèces était comprise entre 8 % et 12 % après administration intraveineuse et intramusculaire.

Propriétés pharmacodynamiques

L'articaïne, à la dose de 0,1 à 1 mM, a supprimé les potentiels d'action et a réduit la conductance sodium dans les fibres C non myélinisées du nerf vague dorsal du lapin, produisant un effet anesthésique local.

L'anesthésie de conduction induite par l'articaïne (à la dose de 0,05 à 0,5 %) a été comparée à celle des autres anesthésiques locaux (lidocaïne et procaine aux doses de 0,05 à 0,5 %) sur le nerf sciatique d'une grenouille décapitée. L'articaïne a démontré une efficacité supérieure à celle de la lidocaïne ou de la procaine, respectivement de l'ordre de 1,5 et 1,9.

Chez les chats recevant de l'articaïne et de la lidocaïne, les deux anesthésiques ont eu un effet notoire négatif sur le coeur au cours de la contraction isovolumétrique.

L'administration d'anesthésiques locaux (articaïne, procaine et lidocaïne) à des chats a abaissé leur pression artérielle. L'effet hypotenseur a été d'autant plus marqué que la vitesse d'injection augmentait.

Chez le chat, un état de choc peut être produit par l'administration de vétrarine, d'histamine ou d'acétylcholine. L'injection intraveineuse d'articaïne (10 mg/kg pendant 2 minutes) quarante minutes avant l'injection de vétrarine a été capable d'empêcher la chute brutale de la pression artérielle provoquée par la vétrarine. Toutefois, l'articaïne ne modifie pas l'action hypotensive de l'histamine ou de l'acétylcholine.

L'articaïne a eu des effets antispasmodiques sur les contractions des fibres musculaires lisses des anses intestinales du cobaye induites par du chlorure de baryum, du carbachol et de l'histamine.

L'administration intrapéritéoniale d'articaïne au rat ou au chat n'a pas induit de méthémoglobinémie. La procaine a induit une méthémoglobinémie chez le chat, mais pas chez le rat.

Études chez l'homme

Pharmacocinétique

Des volontaires en bonne santé ont reçu 240 mg d'articaïne avec de l'épinéphrine 1:200.000 par injection sous-muqueuse et intramusculaire. Après l'injection sous-muqueuse, le pic de concentration plasmatique moyenne a été atteint en 1,17 ± 2,5 minutes. Le pic de concentration plasmatique après injection intramusculaire a été comparable à 0,91 ± 0,21 µg/mL mais il a été atteint plus lentement en 26,2 ± 4,1 minutes. La demi-vie d'élimination a été courte : 25 et 40 minutes après, respectivement, une administration par voie orale et par voie intramusculaire. Après 3 heures, les taux plasmatiques d'articaïne non métabolisée étaient inférieurs au seuil de détection. L'articaïne est excrétée principalement dans l'urine avec une élimination totale de 76 % et 89 % après, respectivement, une administration intramusculaire et une administration par voie intraveineuse. La valeur de la clairance plasmatique de l'articaïne détectée dans l'urine après injection intramusculaire représente 87 % et 2 % de la dose administrée. Aucun métabolite n'a été détecté dans le sang après administration intraveineuse.

Propriétés pharmacodynamiques

L'étude de l'articaïne combinée à différentes concentrations d'articaïne a été menée pour l'analgésie dentaire chez des volontaires en bonne santé. Des concentrations d'articaïne entre 2 et 4 % associées à 3,3 à 10 µg/mL d'épinéphrine ont produit une excellente analgésie durant entre 40 et 62 minutes. L'articaïne administrée sans épinéphrine n'a pas produit d'anesthésie fiable.

Chez cinquante patients devant subir l'extraction de dents de sagesse incluses, le chlorhydrate d'articaïne avec de l'épinéphrine 1:200.000 a produit une anesthésie fiable chez la majorité des patients avec une durée d'anesthésie comprise entre 17 et 29 minutes. Dans un autre essai clinique, le chlorhydrate d'articaïne avec épinéphrine 1:100.000 a produit des résultats similaires.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë sur les souris, rats, lapins et chiens, ainsi que les études de toxicité infra-chronique chez les rats et chiens ont été réalisées avec l'articaïne. Des études de la tolérance locale ont été réalisées sur des lapins et des chiens après administration sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, sous-durale et périodurale. Des tests allergiques cutanés maximisés ont été réalisés pour évaluer les effets allergéniques et sensibilisants après application intradermique et sous-cutanée au cobaye.

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été menées sur les souris, les rats, les lapins et les chiens; l'articaïne a été également administrée par voie parentérale et administration orale chez le rat.

La symptomatologie peut être caractérisée par un tremblement, des vertiges, des convulsions tonico-cloniques apparaissant au cours de l'injection. La durée et l'intensité de ces manifestations sont dose-dépendantes et s'estompent en cinq à dix minutes pour des doses faibles. À l'autopsie, un oedème pulmonaire a été noté chez les rats. Chez le rat, les symptômes ont été identiques après administration par voie orale, mais ont varié dans le temps. Un résumé des niveaux de DL₅₀ pour les rats, lapins et chiens est présenté dans le tableau 2.

<i>Espèce</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>% sol.</i>	<i>DL₅₀ mg/kg</i>
Rat	I.V.	4	23,2 (22,1 à 24,3)
	I.M.	3	278 (260 à 298)
	P.O.	4	978 (868 à 1102)
Lapin	I.V.	15	19,6 (18,6 à 20,7)
	I.M.	3	20,6 (18,6 à 22,8)
Chien	I.V.	15	Dose tolérée max. 50
	I.M.	25	Dose létale min. 56 <p>Dose tolérée max. 100</p> Dose létale min. 160

Une dose élevée d'articaïne 4 % sans épinéphrine a été étudiée sur des souris Swiss. Des doses de 0 mg/kg, 100 mg/kg à 500 mg/kg diluées dans 12,5 mL de sérum physiologique ont été administrées à cinq souris mâles et cinq souris femelles. Les doses létales calculées aux différents taux sont énumérées dans le tableau 3.

<i>Articaïne 4 %</i>	<i>Souris mâles</i>	<i>Souris femelles</i>
DL 0	263	360
DL 5		380
DL 16		400
DL 50	>500	440 (490 à 404)
DL 84		460
DL 95		475
DL 100	>500	500

La DL₅₀ pour la dose de 500 mg/kg n'a pas pu être calculée dans la mesure où la mortalité maximum observée chez les animaux mâles a été de 40 %.

Toxicité infra-chronique

Rat

Par voie intramusculaire, l'articaïne a été administrée sous forme de solution aqueuse à 3 % à des groupes de 10 rats mâles et de 10 rates à des posologies de 0, 25, 50 et 100 mg/kg/jour. Le médicament a été administré à raison de 5 jours sur 7 pendant 5 semaines.

Par voie intraveineuse, le médicament a été administré sous forme de solution aqueuse à 0,3 % à des doses de 0, 3, 6 et 12 mg/kg/jour, 5 jours sur 7 pendant 5 semaines. La vitesse d'injection était de 6 mL/min.

La mortalité est apparue à la dose de 50 mg/kg par voie intramusculaire et a atteint 80 pour cent à la dose de 100 mg/kg.

À la dose de 12 mg/kg/jour par voie IV, le médicament a entraîné des signes d'intolérance; toutefois, à une dose plus faible, aucune anomalie clinique ou biologique n'a été observée.

À l'examen histologique, des lésions avec hématomes ont été observées au niveau du site de l'injection intramusculaire; ces lésions se sont parfois infectées. Il n'y a pas eu de nécrose ou de lésions des nerfs contigus. Une dose de 100 mg/kg a entraîné une hypertrophie des surrénales chez les mâles.

L'articaïne administrée par voie intramusculaire a été bien tolérée chez le rat jusqu'à la dose de 50 mg/kg/jour pendant 5 semaines; administrée par voie IV, elle a été bien tolérée jusqu'à une dose de 6 mg/kg/jour.

Chien

Une solution d'articaïne à 3 % a été administrée par voie intramusculaire à raison de 25 et 50 mg/kg/jour, et par voie intraveineuse à raison de 5 et 10 mg/kg/jour à une vitesse de 12 mL/min tous les jours pendant 30 jours à des groupes de trois chiens, mâles et femelles dans chaque groupe, avec 2 animaux dans un groupe témoin.

Des signes de toxicité aiguë sont apparus à la dose de 50 mg/kg/jour administré par voie IM. Ils apparaissaient au moment de l'injection et avaient disparu après 45 minutes.

Ses symptômes ont persisté de façon irrégulière tout au long de l'étude et la vitesse d'administration du médicament affectait leur survenue. Cela a été constaté quand une injection intraveineuse rapide a été suivie de convulsions et de signes de collapsus.

En conclusion, cette étude a révélé que des doses de 25 mg/kg/jour administrées par voie IM ou 10 mg/kg/jour administrées par voie IV pendant 30 jours étaient tolérées par les chiens.

Les expérimentations de toxicité infra-chronique ont démontré que, 30 à 35 jours après administration IM ou IV, les symptômes étaient comparables à ceux de la toxicité aiguë. Sur le plan qualitatif, la toxicité infra-chronique a été également identique dans les deux espèces considérées.

Tolérance locale

Des études sur la tolérance locale ont été menées sur des lapins avec des solutions d'articaïne à 6 % sans vasoconstricteur, ou avec épinéphrine (2,8 mg) ou avec de la norépinéphrine (4,8 mg). Ces solutions ont été administrées par voie sous-cutanée, IM ou IV. La tolérance veineuse a été uniformément bonne. L'injection par la voie intramusculaire ou sous-cutanée a provoqué un certain degré de nécrose autour du site d'injection, mais ces lésions ont guéri spontanément dans les deux jours. Les préparations d'articaïne utilisées ont été jugées tolérables considérant que des injections de solutions de NaCl (0,9 %) avaient provoqué quelques lésions aux sites d'injection.

La tolérance à l'anesthésie périodurale a été étudiée chez le chien beagle : 5 mL de solution d'articaïne à 2 % contenant 2 mg % d'épinéphrine ont été injectés dans l'espace lombosacré. L'examen histologique du site d'injection a montré que la solution était bien tolérée. La tolérance à une administration sous-durale a été observée chez des chiens après administration de 200 mg d'articaïne dans 4 mL de LCR et 20 mg d'articaïne dans 5 mL de LCR contenant de l'épinéphrine 1:200.000 dans le trou occipital, par voie sous-occipitale. Deux autres chiens ont reçu des injections de lidocaïne et deux autres chiens ont reçu des injections de sérum physiologique dans les mêmes conditions. L'examen histologique n'a pas révélé l'existence de lésions médullaires ou méningées chez un seul de ces animaux.

Des études sur la tolérance médullaire et méningée ont été menées chez dix chiens beagles (5 mâles et 5 femelles) qui avaient reçu des injections sous-occipitales. Les doses d'articaïne administrées ont pu atteindre 200 mg par animal et ont été administrées avec de l'épinéphrine à 1:20