

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ULTRACAINE D-S INJECTION

(chlorhydrate d'articaine à 4 % avec épinéphrine à 1:200 000 sous forme de chlorhydrate d'épinéphrine)

ULTRACAINE D-S FORTE INJECTION

(chlorhydrate d'articaine à 4 % avec épinéphrine à 1:100 000 sous forme de chlorhydrate d'épinéphrine)

Solution injectable

Anesthésique local pour usage dentaire

Fabriqué par :

Sanofi - Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am Main, Hessen, Allemagne

Importé par :

HANSAMED Limited
2830, chemin Argentia, bureaux 5 - 8
Mississauga, Ontario L5N 8G4

N° de contrôle des présentations : 162166

Date de préparation
19 juillet 2000

Date de révision :
27 janvier 2014

«ULTRACAINE» est une marque déposée de Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTION MÉDICAMENTEUSE	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
DIRECTIVES DE MANUTENTION SPÉCIALES	11
FORME DU DOSAGE, PRÉSENTATION ET EMBALLAGE	11
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	12
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	12
TOXICOLOGIE	14
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

ULTRACAINE D-S INJECTION et ULTRACAINE D-S FORTE INJECTION
(chlorhydrate d'articaïne à 4 % avec épinéphrine à 1:200 000 ou 1:100 000)

PARTIE I : INFORMATIONS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Injection sous-muqueuse, périsvasculaire, palatine	1,7 mL de solution dans une ampoule de verre, contenant : Ultracaine D-S Injection : chlorhydrate d'articaïne à 4 % (40 mg/mL) épinéphrine à 1:200 000 (base d'épinéphrine de 0,005 mg/mL, ce qui correspond à 0,006 mg/mL de chlorhydrate d'épinéphrine) Ultracaine D-S Forte Injection : chlorhydrate d'articaïne à 4 % (40 mg/mL) épinéphrine à 1:100 000 (base d'épinéphrine de 0,010 mg/mL, ce qui correspond à 0,012 mg/mL de chlorhydrate d'épinéphrine)	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, métabisulfite de sodium, eau distillée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les solutions d'Ultracaine D-S et d'Ultracaine D-S Forte (articaïne avec épinéphrine) pour injection sont indiquées pour l'anesthésie par infiltration et l'anesthésie par blocage nerveux en dentisterie clinique.

Patients gériatriques (>65 ans)

Les patients âgés doivent recevoir des doses réduites en rapport avec leur âge et leur état physique.

Patients pédiatriques (<4 ans)

L'administration d'Ultracaine D-S ou d'Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaïne avec épinéphrine) à des enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaïne avec épinéphrine) sont contre-indiquées chez les patients démontrant une hypersensibilité connue à ses substances actives, aux sulfites ou à tout autre excipient.

Parce qu'ils contiennent de l'articaine, Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte ne doivent pas être administrés dans les cas suivants :

- une hypersensibilité à d'autres anesthésiques locaux de type amide,
- en présence d'inflammation et/ou de sepsie près du point d'injection proposé;
- une apparition d'impulsions cardiaques graves (p. ex., une bradycardie marquée) et de troubles de la conduction graves (blocage auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré);
- une insuffisance cardiaque décompensée aiguë (insuffisance cardiaque congestive aiguë);
- choc grave ou hypotension grave;
- les patients présentant un déficit en cholinestérase;
- les patients souffrant d'une affection neurologique existante.

Utiliser Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte en prenant les mêmes précautions qu'avec tout autre vasopresseur. Parce qu'ils contiennent un vasoconstricteur (épinéphrine), Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte ne doivent pas être administrés dans les cas suivants :

- anesthésie des extrémités (tels que les doigts) en raison du risque d'ischémie.
- patients atteints de glaucome à angle fermé,
- patients souffrant de problèmes cardio-vasculaires, tels que :
 - patients souffrant d'hypertension grave,
 - patients atteints de tachycardie paroxystique ou d'arythmie connue avec une fréquence cardiaque rapide,
 - patients ayant subi un infarctus du myocarde récent (3 à 6 mois),
 - patients ayant reçu un pontage coronarien récent (3 mois),
 - patients prenant des bêta-bloquants non-cardiosélectifs (p. ex., propranolol), (en raison du risque de crise hypertensive ou de bradycardie grave),
- patients présentant un phéochromocytome,
- patients souffrant d'hyperthyroïdie, et
- patients recevant présentement ou ayant reçu récemment un traitement aux antidépresseurs tricycliques ou aux inhibiteurs de la MAO.

L'administration par voie intraveineuse est contre-indiquée.

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaine avec épinéphrine) ne doivent pas être administrés aux patients souffrant d'asthme bronchique présentant une hypersensibilité aux sulfites, car ce traitement peut précipiter des réactions allergiques aiguës présentant des symptômes anaphylactiques, telles que des bronchospasmes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les anesthésiques locaux ne doivent être utilisés que par les cliniciens formés dans le diagnostic et le traitement de la toxicité liée à la dose et d'autres situations d'urgence qui pourraient résulter de leur utilisation. Des installations adéquates, des médicaments et du matériel de réanimation, de l'oxygène et du personnel doivent être immédiatement disponibles pour une bonne gestion des réactions toxiques et des situations d'urgence connexes (voir EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE).

Cardiovasculaire

Comme avec tout anesthésique local en combinaison à l'épinéphrine, des concentrations plasmatiques excessives peuvent entraîner la dépression du myocarde, l'arythmie cardiaque, la tachycardie, la bradycardie, des changements de la pression sanguine (généralement de l'hypotension) et enfin l'arrêt cardiaque.

Les patients atteints de troubles de la fonction cardiovasculaire peuvent être moins en mesure de compenser les changements fonctionnels associés à des effets cardio-vasculaires des concentrations sanguines toxiques d'Ultracaine. L'utilisation de l'articaïne avec des concentrations plus faibles d'épinéphrine (1:200 000) est recommandée chez ces patients.

Utiliser les anesthésiques locaux contenant un vasoconstricteur avec prudence dans les zones où l'approvisionnement en sang est limité ou chez les patients atteints de maladie vasculaire périphérique.

Endocrine et métabolisme

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaïne avec épinéphrine) doivent être utilisés avec une extrême précaution chez les patients dont les antécédents médicaux et l'examen physique suggèrent la présence de diabète sucré ou de thyrotoxicose (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'utilisation de l'articaïne avec des concentrations plus faibles d'épinéphrine (1:200 000) est recommandée chez ces patients.

Hématologie

Méthémoglobinémie

Comme avec tout anesthésique local, Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaïne avec épinéphrine) peuvent entraîner une méthémoglobinémie. Bien que rare, cela a été observé à la suite d'une injection intraveineuse pour l'anesthésie régionale. L'emploi de solutions d'Ultracaine D-S et d'Ultracaine D-S Forte pour les interventions dentaires par contre n'a pas provoqué de méthémoglobinémie.

Les concentrations en méthémoglobine inférieures à 20 pour cent n'entraînent généralement aucun symptôme clinique. Les signes cliniques habituels de méthémoglobinémie sont la cyanose du lit unguéal et des lèvres. Même si le risque de méthémoglobinémie est extrêmement rare chez les patients recevant des soins dentaires, il est possible de la renverser rapidement en administrant par voie intraveineuse une dose de bleu de méthylène de l'ordre de 1 à 2 mg/kg de poids corporel au cours d'une période de 5 minutes.

Immunitaire

Parce qu'ils contiennent du métabisulfite de sodium, l'Ultracaine D-S et l'Ultracaine D-S Forte peuvent précipiter des réactions d'hypersensibilité, en particulier chez les patients atteints d'asthme bronchique. De telles réactions peuvent se manifester par des vomissements, de la diarrhée, une respiration sifflante, des crises d'asthme aiguës, des troubles de la conscience ou un état de choc.

Neurologique

Comme avec tout anesthésique local en combinaison à l'épinéphrine, des concentrations plasmatiques excessives entraînent des effets sur le système nerveux central se caractérisant par de la stimulation ou de la dépression. La première manifestation peut se traduire par de la nervosité, des étourdissements, des céphalées, des tremblements ou des troubles de vision temporaire (vision brouillée, aveuglement, vision double), et être suivie de somnolence, de convulsions, d'une perte de conscience et peut-être d'un arrêt respiratoire fatal ou menaçant le pronostic vital. Étant donné que la stimulation peut être transitoire ou absente, la première manifestation peut se traduire par de la somnolence, laquelle dégénère parfois jusqu'à la perte de conscience, mais rarement jusqu'à un arrêt respiratoire fatal (voir SURDOSAGE). Parmi les autres effets sur le système nerveux central figurent des nausées, des vomissements, des frissons, une constriction des pupilles ou de l'acouphène.

Utiliser avec extrême précaution chez les patients avec des antécédents d'épilepsie (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Considérations périopératoires

Les combinaisons de différents anesthésiques peuvent causer des effets additifs sur le système cardiovasculaire et le SNC (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Respiratoire

Chez les patients ayant une bronchite chronique ou souffrant d'emphysème pulmonaire, on recommande d'utiliser l'articaine avec de l'épinéphrine à 1:200 000 (Ultracaine D-S).

Populations spéciales

Femmes enceintes : L'innocuité d'Ultracaine D-S et d'Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaine avec épinéphrine) pendant la grossesse n'a cependant pas été établie.

L'épinéphrine et l'articaine traversent la barrière placentaire. Les études animales indiquent que l'articaine avec l'épinéphrine peut avoir des effets nocifs sur le développement embryonnaire ou postnatal, bien qu'il ne soit pas clair si cela est un effet direct ou causé par la toxicité maternelle. Les études animales ont montré que l'épinéphrine (seule) peut affecter la perfusion utéro-placentaire et causer des malformations congénitales (voir TOXICOLOGIE).

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte doivent être utilisés lors de la grossesse seulement si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : La sécurité pour les nourrissons du lait de mères qui allaitent et récemment traitées avec Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte n'a pas été étudiée. Puisque beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, il est recommandé de faire preuve de prudence quand les produits Ultracaine sont administrés à une femme qui allaite. Après le traitement avec des produits Ultracaine, les mères qui allaitent peuvent choisir de tirer et jeter le lait maternel pendant environ 4 heures après l'injection d'Ultracaine (afin de minimiser l'ingestion par le nourrisson), puis reprendre l'allaitement.

Patients pédiatriques (4 à 17 ans) L'administration d'Ultracaine D-S ou d'Ultracaine D-S Forte à des enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les soignants de jeunes enfants doivent être avertis du risque de lésion accidentelle des tissus mous par morsures auto-infligées, à cause de l'engourdissement prolongé des tissus mous (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale ou hépatique : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique grave. Utiliser ces produits avec précaution chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Les réactions à l'Ultracaine D-S et à l'Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaine avec épinéphrine) sont les mêmes que celles qui caractérisent les anesthésiques locaux de type amide et/ou les vasoconstricteurs. Comme pour tout autre anesthésique local appliqué dans la région de la tête ou du cou, il y a eu des cas rares d'un état de choc, d'un arrêt cardiaque ou d'un arrêt respiratoire fatal ou menaçant le pronostic vital avec l'utilisation de l'articaine avec épinéphrine.

Dans des cas isolés, une injection intravasculaire accidentelle peut causer le développement de zones ischémiques au site d'injection, évoluant parfois vers une nécrose des tissus (voir également POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cardiovasculaires :

Les événements cardio-vasculaires indésirables peuvent inclure l'arythmie cardiaque, la tachycardie, la bradycardie, une augmentation tensionnelle, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque et le choc (qui peut aller jusqu'à mettre la vie en danger).

Gastro-intestinaux : Nausées et vomissements.

Hématologiques : méthémoglobinémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité allergiques ou de type allergique peuvent se produire au site d'injection (p. ex., gonflement œdémateux ou inflammation) ou ailleurs qu'au site d'injection (p. ex., urticaire, rougeurs de la peau, démangeaisons, de la conjonctivite, rhinite et œdème de Quincke). Les signes d'œdème de Quincke peuvent être un gonflement de la lèvre supérieure ou inférieure ou des joues, un œdème de la glotte avec boule hystérique et de la difficulté à avaler, de l'urticaire et de la difficulté à respirer. Chacune de ces réactions peut évoluer vers de l'asthme aigu, une perte de conscience et un choc anaphylactique qui peut être fatal ou menacer la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Des réactions du système nerveux central liées à la dose peuvent se produire : agitation, nervosité, stupeur évoluant parfois vers une perte de conscience, coma, troubles respiratoires évoluant parfois vers un arrêt respiratoire, tremblements musculaires et spasmes musculaires évoluant parfois vers des convulsions généralisées. Ces réactions ont plus de chances de se manifester après un surdosage ou une injection administrée par inadvertance par voie intravasculaire.

Autres troubles du système nerveux : étourdissements, paresthésie, hypoesthésie. Maux de tête (fréquents).

De la paresthésie persistante des lèvres et des tissus buccaux se sont produits après le blocage du nerf dentaire inférieur. Les lésions nerveuses (p. ex., parésie du nerf facial) et une réduction de la sensibilité gustative dans la région orofaciale ont été signalées.

Des convulsions ont été étiologiquement associées à l'utilisation de produits d'articaine contenant de l'épinéphrine chez certains patients ayant des antécédents de trouble convulsif (p. ex., souffrant de convulsions, d'épilepsie ou de troubles liés à l'épilepsie).

Troubles ophtalmologiques

Des troubles de la vue (vision floue, vision double, mydriase, cécité), généralement réversibles, ont été signalés pendant ou peu de temps après l'injection d'anesthésiques locaux dans la région de la tête, et n'ont pas toujours pu être renversés.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte (solutions d'articaine avec épinéphrine) ne doivent pas être administrés à des patients prenant des bêta-bloquants non-cardiosélectifs (p. ex., propranolol), en raison du risque de crise hypertensive et de bradycardie grave en réaction à l'épinéphrine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des anesthésiques locaux contenant des vasoconstricteurs de type sympathomimétiques, telle l'épinéphrine, ne doivent pas être utilisés chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO ou des antidépresseurs tricycliques, puisqu'ils peuvent entraîner une hypertension grave et prolongée. Cela peut se produire jusqu'à 14 jours après que le traitement avec un inhibiteur de la MAO est terminé (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'épinéphrine peut atténuer l'effet des médicaments antidiabétiques oraux en inhibant la libération de l'insuline par le pancréas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le traitement à l'enflurane, l'halothane et autres anesthésiques par inhalation, peut augmenter la sensibilité du myocarde aux catécholamines, tels que l'épinéphrine. Des arythmies cardiaques reliées à la dose peuvent survenir si Ultracaine D-S ou Ultracaine D-S Forte sont utilisés chez les patients pendant ou immédiatement après l'administration d'un anesthésique halogéné.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme avec tous les anesthésiques locaux, la posologie appropriée varie d'après la région à anesthésier, la vascularité des tissus, le nombre de segments neuronaux à bloquer, la tolérance individuelle et la technique d'anesthésie. Il faut utiliser la dose la plus faible requise pour une anesthésie efficace.

Pour éviter les effets indésirables systémiques graves associés à des concentrations plasmatiques élevées d'anesthésiques locaux ou d'épinéphrine, il est nécessaire d'utiliser des procédures pour éviter une injection intravasculaire.

Les injections doivent être faites lentement et par doses incrémentielles, en retirant un peu le piston de la seringue avant et après l'injection de l'anesthésique. Après chaque injection, les signes vitaux cardio-vasculaires et respiratoires (adéquation de la ventilation) et l'état de conscience du patient doivent être surveillés. Les niveaux d'Ultracaine ou de ses métabolites dans le sang peuvent s'accumuler de manière significative lors de doses répétées. La tolérance à des taux sanguins élevés varie en fonction de l'état du patient.

Administrer un test d'injection à 5 ou 10 % de la dose afin d'évaluer le risque d'allergie.

Comme pour tout anesthésique, éviter les prémédications excessives avec les sédatifs, les tranquillisants et les antiémétiques surtout chez les petits enfants et les patients âgés.

Chez les patients recevant un traitement anticoagulant (p. ex., héparine ou acide acétylsalicylique), une ponction vasculaire accidentelle pendant l'anesthésie locale peut causer une hémorragie grave.

Les patients affaiblis, les patients âgés, les patients gravement malades et les patients pédiatriques doivent recevoir des doses réduites en fonction de leur âge et de leur état physique.

Posologie pour adultes et enfants de 4 à 17 ans.

Procédure	Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte	
	Volume (mL)	Dose totale de chlorhydrate d'articaïne (mg)
Infiltration	0,5 à 2,5	20 à 100
Blocage nerveux	0,5 à 3,4	20 à 136
Chirurgie orale	1,0 à 5,1	40 à 204

Adultes

On recommande de ne pas dépasser 7 mg de chlorhydrate d'articaïne (Ultracaine D-S ou Ultracaine D-S Forte) par kilogramme de poids corporel (7 mg/kg) chez l'adulte.

Enfants (4 à 17 ans)

Le volume minimum nécessaire pour atteindre une anesthésie adéquate doit être utilisé; la quantité de l'injection doit être adaptée individuellement à l'âge et au poids de l'enfant. Une dose maximale de 7 mg de chlorhydrate d'articaïne par kilogramme de poids corporel (0,175 mL/kg) ne doit pas être dépassée.

L'administration d'Ultracaine D-S ou d'Ultracaine D-S Forte à des enfants de moins de 4 ans n'est pas recommandée.

Patients gériatriques (>65 ans)

Les patients âgés doivent recevoir des doses réduites en rapport avec leur âge et leur état physique.

SURDOSAGE

Il est impossible de prévoir la nature de la réaction toxique, car elle dépend de facteurs tels que le dosage, le taux d'absorption et l'état clinique du patient. On doit être extrêmement bien préparé pour ces réactions, puisque les symptômes graves ou menaçant la vie du patient surviennent rapidement et sans prévenir.

Symptômes :

Les réactions causées par l'absorption systémique sont principalement de deux types et elles sont associées à la stimulation ou à la dépression, ou aux deux à la fois, du SNC.

La stimulation du SNC peut entraîner de l'agitation, de l'anxiété, de la confusion, de l'hyperpnée, des nausées, des vomissements, des tremblements, de secousses musculaires, de crises de grand mal. Les patients peuvent subir une augmentation tensionnelle, accompagnée de bouffées vasomotrices au visage ou de la tachycardie.

La dépression du SNC peut causer des étourdissements, une déficience de l'audition, une perte de la capacité de la parole, une perte de conscience, de l'atonie musculaire, de la paralysie vasomotrice (faiblesse, pâleur), de la dyspnée et la mort causée par une paralysie respiratoire.

La dépression cardiovasculaire peut causer de la bradycardie, de l'arythmie, de la fibrillation ventriculaire, une chute tensionnelle, de la cyanose, un collapsus cardio-vasculaire et un arrêt cardiaque potentiellement fatal.

Traitement

Les situations d'urgence aiguë causées par des anesthésiques locaux sont généralement liées à des concentrations plasmatiques élevées rencontrées lors de l'utilisation thérapeutique des anesthésiques locaux ou à l'injection sous-arachnoïdienne accidentelle d'un anesthésique local. La première considération est la prévention, surtout par une surveillance attentive et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque injection d'anesthésique local. Dès les premiers signes de changement, de l'oxygène doit être administré.

Cette première étape dans le traitement des convulsions, de même que l'hypoventilation, consiste d'une attention immédiate pour le maintien de la perméabilité des voies aériennes et la ventilation assistée ou contrôlée en cas de besoin. L'adéquation de la circulation doit être évaluée. Si les convulsions persistent malgré l'assistance respiratoire adéquate, le traitement par anticonvulsivants appropriés est indiqué. Le praticien doit se familiariser avec l'utilisation de médicaments anticonvulsivants, avant l'utilisation d'anesthésiques locaux.

Le traitement de soutien de la dépression circulatoire peut nécessiter l'administration de fluides intraveineux et, le cas échéant, d'un vasopresseur.

Si elles ne sont pas traitées immédiatement, les convulsions et la dépression cardiovasculaire peuvent toutes deux entraîner une hypoxie, une acidose, une bradycardie, des arythmies et/ou un arrêt cardiaque. Si un arrêt cardiaque se produit, les mesures de réanimation cardio-pulmonaire habituelles doivent être instituées.

Pour des informations actuelles concernant la gestion d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On a démontré que l'Ultracaine (articaïne avec épinéphrine) bloquait la conduction en entravant le processus essentiel à la génération du potentiel d'action nerveux, à savoir l'importante hausse transitoire de la perméabilité de la membrane aux ions sodium consécutive à une légère dépolarisation de cette dernière.

La cinétique de l'Ultracaine a été déterminée chez l'humain à l'aide du dosage par la méthode radioisotopique, en utilisant une seule dose intramusculaire de 5 mg/kg et une seule dose intraveineuse de 1 mg/kg de chlorhydrate d'articaïne marquée au ³⁵S. La concentration sanguine maximale a été obtenue 45 à 60 minutes après l'injection intramusculaire. L'élimination sanguine survient en deux phases avec les demi-vies suivantes : 1,2 et 69,7 heures après une injection intraveineuse (i.v.) et 2,0 et 31,5 heures après une injection intramusculaire (i.m.). Ultracaine est surtout excrétée par les reins en trois phases et selon les demi-vies suivantes : 2,5, 4,4 et 210 heures après une injection i.v. et 1,6, 4,6 et 39 heures après une injection i.m. L'excrétion rénale totale de la radioactivité était de 89 % après une injection i.v. et de 76 % après une injection i.m. alors que 1,5 % (i.v.) et 1,3 % (i.m.) étaient excrétés avec les selles. À la suite de l'injection intramusculaire, on a retrouvé deux métabolites ((M1 et M2) qui représentaient respectivement 87 %

et 2 % de la dose administrée. Aucun métabolite n'a été décelé dans le sang après une injection i.v. Seuls les métabolites étaient présents dans l'urine.

Une étude menée auprès de volontaires de sexe masculin a démontré que l'injection sous-muqueuse d'une seule dose de 80 mg d'articaïne à 4 % avec épinéphrine (1:200 000) a produit une concentration sérique maximale de 326 ± 158 µg/mL. En moyenne, la Cmax a été atteinte $17,7 \pm 6,6$ minutes après l'injection. L'articaïne est rapidement hydrolysée en un dérivé de l'acide thiophénecarboxylique pratiquement inactif, qui en est le métabolite principal. Les concentrations maximales de ce métabolite ont été atteintes $46,2 \pm 9,2$ minutes après l'injection.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont des produits liquides.

Température : Conserver à température ambiante, à moins de 25 °C. Ne pas congeler.

Lumière : Conserver à l'abri de la lumière.

Autres : Conserver à un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES DE MANUTENTION SPÉCIALES

Manipuler ce produit avec soin.

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont emballés dans des cartouches en verre de 1,7 mL.

FORME DU DOSAGE, PRÉSENTATION ET EMBALLAGE

Forme du dosage : Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont offerts sous forme de solutions injectables.

Présentation : **Ultracaine D-S** contient du chlorhydrate d'articaïne à 4 % (40 mg/mL) avec de l'épinéphrine à 1:200 000 (0,006 mg/mL de chlorhydrate d'épinéphrine, ce qui correspond à 0,005 mg/mL d'épinéphrine en base libre), du métabisulfite de sodium (0,50 mg/mL) à titre d'antioxydant et de l'eau pour l'injection.

Ultracaine D-S Forte contient du chlorhydrate d'articaïne à 4 % (40 mg/mL) avec de l'épinéphrine à 1:100 000 (0,012 mg/mL de chlorhydrate d'épinéphrine, ce qui correspond à 0,010 mg/mL d'épinéphrine en base libre), du métabisulfite de sodium (0,50 mg/mL) à titre d'antioxydant et de l'eau pour l'injection.

Emballage : Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont offertes en cartouches de 1,7 mL (boîtes de 100 cartouches).

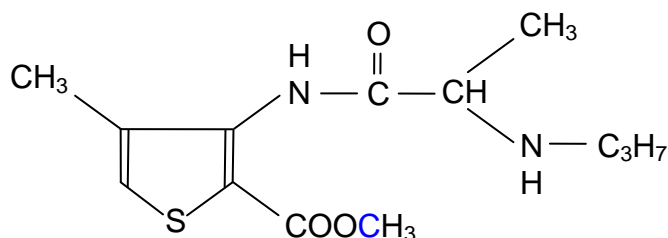
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'articaine

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₁₃H₂₀N₂O₃S

Poids moléculaire : 320,9

Nom chimique : 3-n-propyl-amino-propionylamino-2-carbométhoxy-4- chlorhydrate de méthylthiophène

Forme physique : poudre blanche, fine, sans odeur, cristalline

Solubilité : soluble dans l'eau et l'éthanol, légèrement soluble dans le chloroforme

Intervalle de fusion : 175 à 176 °C

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités :

Les anesthésiques locaux bloquent la conduction nerveuse lorsqu'ils sont appliqués localement sur les tissus nerveux dans une concentration appropriée. Ils bloquent le potentiel d'action du nerf par leur interaction directe avec les canaux Na⁺ sensibles à la tension. Après l'absorption systémique, des anesthésiques locaux peuvent avoir un effet cardiodépresseur qui pourrait conduire à une dégradation de la performance myocardique et de la régulation circulatoire.

Dans le cœur perfusé isolé de cobayes, il a été démontré que l'articaine, la procaïne et la lidocaïne ont des effets inotropes négatifs. L'articaine et la lidocaïne causent moins de vasodilatation que la procaïne. Ces deux effets sont réversibles en quelques minutes.

Les effets d'une administration i.v. de 5 mg/kg d'articaine, de lidocaïne et de procaïne, sur la pression sanguine artérielle de chats anesthésiés, ont montré que la réaction de la pression

artérielle après l'administration intraveineuse d'anesthésiques locaux est en fonction de la vitesse d'injection. Cependant, la lidocaïne a révélé un effet hypotenseur nettement plus fort que la procaïne ou l'articaïne.

Les effets électrophysiologiques cardiaques de l'articaïne ont été comparés à ceux de la lidocaïne et de la bupivacaïne. Les parois septales droites du cœur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande mâles (n = 42) ont été retirées, placées dans une chambre d'enregistrement de 15 mL et perfusées avec une solution de Tyrode. Les médicaments ont été perfusés sur le tissu à trois concentrations croissantes (de l'articaïne : 10, 20 et 40 µg/mL; de la bupivacaïne : 1, 3 et 5 µg/mL; et de la lidocaïne : 5, 10 et 20 µg/mL) et leurs effets sur les potentiels d'action des fibres de Purkinje (FP) et les tissus du muscle ventriculaire (MV) ont été déterminés. Les effets de la bupivacaïne (5 µg/mL) étaient généralement équivalents à ceux de l'articaïne (40 µg/mL) dans une action déprimante avec dépassement potentiel, à une amplitude et une vitesse maximale de dépolarisation (V_{max}), ce qui indique que la bupivacaïne était huit fois plus cardiopressive. Les effets de la bupivacaïne à cette concentration inférieure ont persisté de façon significative ($p < 0,05$) plus longtemps (36,3 min) que ceux de l'articaïne (21,3 min). Une diminution dépendante du taux à une concentration constante (CC) V_{max} a été observée avec la bupivacaïne 5 µg/mL et la lidocaïne 20 µg/mL à 1, 2 et 3 Hz, mais l'articaïne 40 µg/mL a augmenté la CC V_{max} à 1 et 2 Hz et à diminué la CC V_{max} seulement à 3 Hz. La surfusion des médicaments d'une exposition bolus de la bupivacaïne anesthésique (30 à 1 µg/mL) a résulté en un blocage de la conduction PF-VM d'une durée de 57,7 min qui était significativement plus longue ($p < 0,001$) que la lidocaïne (100 à 2,5 µg/mL; 15 min) et que l'articaïne (200 à 5 µg/mL; 21,6 min)

Les effets toxiques de la véraltrine, de l'histamine ou de l'acétylcholine sont des modèles appropriés pour les études de choc chez les animaux. Le collapsus circulatoire induit par la véraltrine peut être partiellement corrigé ou renversé par les anesthésiques locaux. Il a été constaté que l'administration intraveineuse de 5 à 10 mg/kg d'articaïne pouvait empêcher une chute critique de la pression sanguine induite par la véraltrine (25 à 50 µg/kg i.v.). Cependant, l'articaïne n'a ni empêché ni altéré la baisse de la pression sanguine produite par l'acétylcholine (0,5 à 1,5 µg/kg) et de l'histamine (6 à 10 µg/kg).

Dans l'intestin grêle isolé du cobaye, l'effet spasmolytique de l'articaïne sur les contractions provoquées par le chlorure de baryum, l'histamine et le carbachol correspond à celui d'autres anesthésiques locaux.

L'articaïne a eu un effet vasodilatateur de l'amplitude de celui de la lidocaïne et de la butanilocaïne lorsque testée dans l'oreille perfusée isolée de lapin, constrictée avec 2 µg/mL de norfénéfrine. La procaïne s'est avérée être légèrement plus active dans les mêmes conditions d'essai.

Des convulsions chez le rat, induites par des doses élevées d'articaïne, ont été antagonisées par des dérivés de xanthine, ainsi que par des hypnotiques.

Aucune formation de méthémoglobine n'a été trouvée chez les chats et les rats après l'administration de l'articaïne ou de la lidocaïne. La prilocaïne induit une formation de méthémoglobinémie marquée chez les chats, mais pas chez les rats.

La rachianesthésie cervicale n'a pas entraîné d'effets indésirables sur la moelle épinière ou les méninges après l'injection sous-durale de 5 mL de solution d'articaïne (20 mg/mL) dans des conditions stériles à travers le foramen magnum des chiens beagle. Dans des conditions identiques, des résultats similaires ont été obtenus après l'injection de lidocaïne et de solution saline isotonique.

Pharmacologie spéciale

L'effet de conduction anesthésique de l'articaïne (0,05 à 0,5 %) sur le nerf sciatique de la grenouille décapitée a été examiné et les courbes dose-réponse comparées à celles de la lidocaïne et de la

procaïne (0,05 à 0,5 %). L'articaïne s'est avérée être de 1,5 fois à 1,9 fois plus active que la lidocaïne et la procaïne, respectivement.

L'effet d'infiltration anesthésique de l'articaïne (0,1 à 4,0 %) sur les papules cutanées de cobayes a été examiné et les courbes dose-réponse comparées à celles de la lidocaïne et de la procaïne (0,1 à 0,5 %). L'articaïne a montré une activité supérieure à la lidocaïne et à la procaïne aux concentrations plus élevées.

L'effet anesthésique topique de l'articaïne 1 % sur la cornée de lapins a été examiné et comparé à celui de la procaïne à 1 %, de la tétracaïne à 0,1 %, de la lidocaïne à 1 % et de la prilocaïne à 1 %. L'articaïne avait une faible activité anesthésique topique qui a été jugée supérieure à la prilocaïne et la procaïne, mais inférieure à la tétracaïne et la lidocaïne.

Pharmacocinétique

L'élimination et le métabolisme de l'articaïne marquée au 35S ont été déterminés chez les chiens, les rats et les cochons nains. Suite à une injection intramusculaire, la substance radioactive est éliminée principalement par les reins. Un métabolisme rapide a été observé dans toutes les espèces; rien ou très peu de la substance originale n'a été détectée dans les produits d'excrétion. Au cours d'expériences *in vitro* avec des tranches de foie et des homogénats d'organes de rat, le métabolisme s'est produit à une vitesse similaire.

La dégradation biochimique de l'articaïne est initiée par saponification (hydrolyse) du groupe ester d'acide carboxylique pour obtenir l'acide carboxylique libre. À partir de ce moment-là, la réaction peut suivre plusieurs voies : clivage de l'acide carboxylique, formation d'un groupe amide d'acide par des réactions de cyclisation et d'oxydation interne.

Les niveaux de sang de l'articaïne marquée au 35S ont été déterminés chez les porcs nains suite à une injection intraveineuse ou intramusculaire de 10 mg/kg de poids corporel. Les demi-vies d'élimination sérique étaient de 3,5 et de 51 heures. L'articaïne est liée à la protéine à 95 %. Chez les porcs nains, après 12 heures, 65 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans l'urine après l'injection intraveineuse et 59 % après l'injection intramusculaire. Après 48 heures, 80 à 82 % de la dose administrée a été éliminée dans l'urine et 8 à 12 % dans les matières fécales après l'injection intraveineuse. L'élimination urinaire se fait en deux phases avec une demi-vie de 3 à 10 heures.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë et subaiguë de l'articaïne a été étudiée chez des souris, des rats, des lapins et des chiens. Des administrations parentérales répétées de l'anesthésique local à des rats et des chiens ont été utilisées pour évaluer la tolérance alors que la tolérance locale de l'articaïne a été évaluée chez des lapins et des chiens après l'administration intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, épidurale, sous-durale et intrathécale.

Toxicité aiguë

Les valeurs de DL₅₀ sont présentées dans le tableau suivant :

Espèces	Voie	DL50 (en mg/kg)	Confiance de 95 % Limites
Souris	i.v. ¹	37,0	33,5 à 42,0
	i.v. ²	37,9	36,2 à 39,6
	i.v. ^{2,3}	3,7	3,2 à 4,3
	i.v. ^{2,4}	7,6	6,4 à 8,9
	i.v. ^{2,6}	20,2	19,6 à 20,8
	Rats	p.o. ²	978,0
i.m. ²		278,0	260 à 298
i.v. ¹		25,0	24,0 à 26,0
i.v. ²		23,2	22,1 à 24,3
i.v. ^{2,3}		11,4	10,4 à 12,5
i.v. ^{2,5}		8,2	7,3 à 9,3
Lapins	i.m. ²	189,0	154 à 233
	i.v. ²	20,6	18,6 à 22,8
	i.v. ²	19,6	18,6 à 20,7
	i.v. ^{2,3}	19,2	17,9 à 20,6
	i.v. ^{2,5}	14,1	12,1 à 16,5

1 Test de Wilcoxon

3. avec épinéphrine à 1:100 000

5. avec norépinéphrine à 1:25 000

2. Programme de Clarz

4. avec épinéphrine à 1:200 000

6. avec norépinéphrine à 1:200 000

Des tremblements musculaires, une démarche chancelante, des spasmes, des convulsions tonico-cloniques, de la dépression respiratoire, de l'œdème pulmonaire chez le rat et la perte de conscience transitoire (position latérale) sont les symptômes les plus fréquemment observés chez les animaux ayant reçu une dose létale.

La dose maximale d'articaïne tolérée administrée i.m. à des chiens beagle était de 100 mg/kg; la dose maximale tolérée administrée i.v. chez les chiens beagle était de 50 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Rats

L'articaïne a été administrée quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur 5 semaines à 4 groupes de 20 (10M, 10F) rats à des doses intramusculaires de 0, 25, 50 et 100 mg/kg. À des doses de 25, 50 et 100 mg/kg, l'articaïne produit des changements morphologiques dans le muscle et le tissu conjonctif au niveau du site d'injection qui a été caractérisé par une hémorragie localisée principalement dans le tissu sous-cutané. La dose de 100 mg/kg a provoqué des signes immédiats de toxicité aiguë et une incidence de 30 % des décès principalement dus à un œdème pulmonaire. On a observé une augmentation du poids des glandes surrénales des mâles. Des doses plus faibles de 25 et 50 mg/kg ont montré d'autres changements importants dans les paramètres étudiés.

L'articaïne a été administrée quotidiennement pendant 5 jours par semaine sur 5 semaines à 4 groupes de 20 (10M, 10F) rats à des doses intraveineuses de 0, 3, 6 et 12 mg/kg. Il semble n'y avoir aucun effet toxique physiologiquement significatif de l'articaïne à des doses de 3 et 6 mg/kg. À la dose de 12 mg/kg, des signes d'une toxicité aiguë consistant d'excitation ou d'agitation, de saillie des globes oculaires et, de temps en temps, de brèves périodes de tremblements et de convulsions cloniques ont été notées immédiatement après l'injection quotidienne. Quelques cas de collapsus pulmonaire aigu ont été renversés par la respiration artificielle.

Chiens

L'articaïne (solution 3 %) a été administrée quotidiennement pendant 30 jours à des groupes de 6 chiens beagle (2M et 1F, 1M et 2F) à des doses intramusculaires de 25 et 50 mg/kg. Deux chiens beagle (1M et 1F) ont été utilisés comme témoins. À 50 mg/kg, des symptômes tels que la salivation, des tremblements, l'équilibre perturbé et des convulsions se sont produits peu après l'administration dès le premier jour, mais pas tous les jours. Ces réactions ont persisté jusqu'à 45 minutes, mais elles n'ont pas eu d'incidence sur les données cliniques-chimiques. Des vomissements se sont produits à trois reprises. Des examens cliniques et clinico-chimiques, une nécropsie et des examens histologiques ultérieurs n'ont pas révélé de changements pathologiques attribuables à l'articaïne.

L'articaïne a été administrée quotidiennement pendant 30 jours à des groupes de 6 chiens beagle (2M et 1F, 1M et 2F) à des doses intramusculaires de 5 et 10 mg/kg. Deux chiens beagle (1M et 1F) ont été utilisés comme témoins. À 10 mg/kg, des vomissements ont eu lieu chez un mâle, à deux reprises. Une femelle, après avoir reçu 10 mg/kg au double du taux normal de l'injection, est restée couchée transitoirement sur son côté et a eu des spasmes extenseurs légers; l'incident ne semble pas avoir eu de séquelles. Des examens cliniques et clinico-chimiques, une nécropsie et des examens histologiques ultérieurs n'ont pas révélé de résultats attribuables à l'articaïne.

Tolérance tissulaire

Neuf groupes de deux lapins ont reçu chacun une solution d'articaïne à 6 % avec ou sans vasoconstricteurs (2,0 mg % d'épinéphrine ou 4,8 mg % de norépinéphrine). L'articaïne a été injectée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse dans des volumes de 0,1 mL (sc.), 0,5 mL (i.m.) ou 0,25 et 0,5 mL (i.v.). La tolérance locale a été évaluée deux et cinq jours plus tard par des examens macroscopiques et microscopiques dans tous les groupes, sauf dans les deux lapins qui ont reçu de l'articaïne par voie intraveineuse sans vasoconstricteur. Dans ces derniers animaux, la tolérance a été évaluée un et deux jours après l'injection. L'articaïne a été bien tolérée lors d'une injection par voie d'i.v., mais mal tolérée après une administration i.m.

La tolérance suivant une administration s.c occupait une position intermédiaire. L'articaïne a été mieux tolérée en l'absence d'un vasoconstricteur qu'en présence d'épinéphrine ou de norépinéphrine. L'articaïne avec 2,0 mg % d'épinéphrine était généralement mieux tolérée que l'articaïne avec 4,8 mg % de norépinéphrine.

La tolérance épidurale a été évaluée dans six chiens beagle (5M et 1F) traités avec une injection unique de 5,0 mL d'une solution à 2,0 % d'articaïne avec 2 mg % d'épinéphrine. Ces animaux ont été sacrifiés par groupes de deux, après 1, 3 et 8 jours. L'articaïne a été bien tolérée par voie péridurale.

La tolérance sous-durale a été évaluée chez six chiens beagle (4M et 2F), deux traités avec une injection unique de 200 mg d'articaïne dissoute dans 4 à 5 mL de liquide céphalo-rachidien, deux avec de la lidocaïne à la même concentration et deux avec une solution saline. Ces animaux ont été sacrifiés après 2 et 5 jours. L'articaïne ainsi que la lidocaïne et la solution saline ont été bien tolérées par les animaux.

La tolérance intrathécale (articulation occipito-atloïdienne) a été évaluée chez onze chiens beagle (5M, 6F), huit traités avec une dose unique de 200 mg/kg d'articaïne et trois (1M, 2F) avec le liquide

céphalo-rachidien comme témoin. Ces animaux ont été sacrifiés après 1, 2 et 8 jours. L'articaïne ne produit aucun changement pathologique de la moelle épinière, des méninges ou des racines de nerfs rachidiens efférents. Dans une autre étude, la tolérance intrathécale (sous-occipitale) a été évaluée chez neuf chiens beagle, six (2M, 4F) traités avec une dose unique d'articaïne, 200 mg par animal avec de l'épinéphrine à 1:200 000 et trois (1M, 2F) traités avec le liquide céphalo-rachidien comme témoin. Ces animaux ont été sacrifiés après 1, 2 et 8 jours. La combinaison d'articaïne avec l'épinéphrine ne produit aucun changement pathologique de la moelle épinière, des méninges ou des racines de nerfs rachidiens efférents.

Mutagénicité

L'articaïne a été testée dans deux tests de dépistage de la mutagénicité, à savoir le test d'Ames et le test du micronoyau, et n'a montré aucun effet mutagène dans les deux tests.

Tératologie

Il a été montré que l'hydrochlorure d'articaïne (4 %) avec de l'épinéphrine (1:100 000) augmente les morts fœtales et les variations squelettiques chez le lapin après plusieurs doses sous-cutanées quotidiennes pendant 15 jours à la mi-gestation (dose d'articaïne de 80 mg/kg/jour, soit environ 4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, DMRH, en fonction de la surface corporelle). Il est difficile de savoir si ce sont des effets directs ou indirects (p. ex., en raison d'une toxicité maternelle sévère, y compris des saisies). En revanche, aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée dans des études équivalentes à des doses d'articaïne jusqu'à 40 mg/kg/jour chez le lapin et 80 mg/kg/jour chez le rat (environ 2 fois la DMRH pour l'articaïne, en fonction de la surface corporelle; épinéphrine à 1:100 000).

Dans les études de développement pré- et post-natales, des rates gravides ont reçu des doses répétées sous-cutanées quotidiennes d'articaïne à 4 % avec épinéphrine à 1:100 000 du jour 6 de la gestation jusqu'à la fin de la lactation. Une dose de 80 mg/kg/jour d'hydrochlorure d'articaïne (environ 2 fois la DMRH pour l'articaïne, en fonction de la surface corporelle) a affecté les paramètres de développement chez un chiot F1 (p. ex., ouverture des yeux retardée, évitement passif affecté, une mesure de l'apprentissage). Cette dose a également produit une toxicité maternelle sévère chez certains animaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses inférieures (20 ou 40 mg/kg/jour d'hydrochlorure d'articaïne, avec épinéphrine à 1:100 000 (0,012 mg/mL d'hydrochlorure d'épinéphrine)).

L'administration d'épinéphrine (seule) à des rats et des lapins a été associée à une réduction de l'implantation, des malformations congénitales et des troubles de la perfusion utéro-placentaire.

Rats

L'articaïne (seule) a été administrée quotidiennement par voie intraveineuse, aux jours 7 à 16 de la gestation à des groupes de 20 à 24 rates gravides à des doses de 0, 0,8, 4,0 et 20 mg/kg de poids corporel. À 20 mg/kg, des convulsions tonico-cloniques ont été notées chez les animaux et quatre femelles sont mortes de cette réaction. L'articaïne n'affecte pas le développement intra-utérin des fœtus et ne provoque pas d'anomalies des organes internes ou du squelette.

Lapins

L'articaïne (seule) a été administrée quotidiennement par voie intraveineuse, aux jours 7 à 19 de la gestation à des groupes de 10 lapines argentées-jaunes à des doses de 0, 0,8, 3,2 et 12,5 mg/kg de poids corporel. Articaïne n'a pas causé d'altération de l'état général des mères et n'a eu aucun effet néfaste sur le développement intra-utérin du fœtus. Les fœtus se sont développés normalement et ne présentaient aucune anomalie externe, au niveau des organes ou squelettique qui pourrait être attribuée à la substance. Le taux de mortalité in utero des fœtus n'a pas augmenté par rapport à la norme.

RÉFÉRENCES

1. Adelman MH. Sudden death during cyclopropane-ether anaesthesia following the administration of epinephrine : Case Report. *Anesthesiol.* 1941; 2 : 657-60.
2. Anderson N, Johansen SH. Incidence of catechol-amine-induced arrhythmias during Halothane anesthesia. *Anesthesiol.* 1963; 24:51-56.
3. Boakes AJ, Lawrence DR. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *Br Med J* 1973; 311-315.
4. Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(6):725-730.
5. El-Qutob D, Morales C, Pelaez A. Allergic reaction caused by articaine. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(2):115-116.
6. Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Eight Edition 1990, Pergamon Press Inc., New York, 311-31.
7. Hofer H. Report of the österr Studienges für Atomenergetic. *Biol. Abtlg des Forschungszentrums Seitersdorf* 1975.
8. Hofer H., Eberl R., Altmann HZ. Pharmacokinetische Untersuchungen mit 35-S markierten Carticain. *Prakt. Anästh.* 1974;9:157-61.
9. Lampe KF. *Drug Evaluations*, 6th Edition 1986, American Medical Association, Chicago, Illinois : 275-82.
10. Malamed SF. *Handbook of Local Anaesthesia* 3rd Edition 1990, Moseby-Year Book Inc., St. Louis, Missouri.
11. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001. Feb; 132(2):177-85.
12. Matteo RS, Katz RL, Papper EM. The injection of epinephrine during general anesthesia with halogenated hydrocarbons and cyclopropane in man. *Anesthesiol.* 1963; 24:327-330.
13. McEvoy GK. *AHFS Drug Information*, American Society of Hospital Pharmacists Inc 1992:1946-49.
14. Meyers FH, Jawetz E, Goldfein A., *Review of Medical Pharmacology*, 7th Edition 1980, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 217-25.
15. Moller RA, Covino BG. Cardiac Electrophysiologic Effects of Articaine Compared with Bupivacaine and Lidocaine. *Anesth Analg* 1993; 76:1266-73.
16. Muller WPE, Weiser P, Scholler KL. Pharmacokinetics of articaine during mandibular nerve block. *Reg Anaesth* 1991; 14:52-55.
17. Muschaweck R, Rippel RZ. Ein neues Lokalanaesthetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe. *Prakt. Anaesth* 1974; 9:135-46.

18. Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinet. 1997 Dec; 33(6):417-25.
19. Rahn R, Vogt R, Hellenbrecht K, Feller K. Serum levels of articaine following intraoral local anesthesia with Ultracaine D-S or Ultracaine 2% without vasoconstrictor. Dtsch Zahnarztl Z 1992; 47:126-28.
20. Reynolds JEF. Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 29th Edition 1989; The Pharmaceutical Press, London 1205-8 and 1453.
21. Ross NM. Epinephrine in Dental Anesthesia. JAMA 1967; 201:334.
22. Sjoqvist F. Psychotropic Drug interactions between monoamino oxidase (MAO) inhibitors and other substances. Proc Roy Soc Med 1965; 58:967-78.
23. USP DI: Drug Information for the Health Care Professional, 13th Edition 1993 U.S. Pharmacopoeial Convention Inc, Vol.1 127-34.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Ultracaine D-S, solution injectable
(hydrochlorure d'articaïne à 4 % + épinéphrine à 1:200 000)**

**Ultracaine D-S Forte, solution injectable
(hydrochlorure d'articaïne à 4 % + épinéphrine à 1:100 000)**

Cette notice est la partie III d'une « monographie de produit » en trois parties publiée lorsque Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte ont été approuvés pour la vente au Canada. Cette notice s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle ne contient pas tous les renseignements sur Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte. Contacter votre dentiste ou votre médecin si vous avez des questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est utilisé pour :

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont utilisés pour l'anesthésie locale des soins dentaires chez les adultes et les enfants à partir de 4 ans.

Ce qu'il fait :

Ultracaine contient deux principes actifs : 1) l'articaïne (anesthésique local) qui provoque une perte de sensation (gel) dans les gencives et les tissus environnants, et 2) l'épinéphrine (adrénaline) qui rétrécit les vaisseaux sanguins, réduit le saignement et prolonge l'effet de l'anesthésie locale lors des traitements dentaires.

Quand ne pas l'utiliser :

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte ne doivent pas être utilisés chez les patients qui :

- sont allergiques à l'articaïne et à d'autres anesthésiques locaux semblables;
- sont allergique aux sulfites ou l'un des autres composants contenus dans ce médicament;
- souffrent de troubles du rythme cardiaque graves;
- ont un pouls très lent;
- souffrent d'insuffisance cardiaque aiguë;
- ont une pression artérielle très basse;
- souffrent de crises d'asthme, qui peuvent être déclenchées par une hypersensibilité aux sulfites;
- souffrent d'une pression excessive dans les yeux (glaucome);
- ont une glande thyroïde hyperactive;
- souffrent de palpitations cardiaques soudaines (tachycardie);
- ont subi une crise cardiaque dans les 3 à 6 derniers mois;
- ont subi un pontage coronarien dans les 3 derniers mois;
- prennent certains médicaments pour le cœur, appelés bêta-bloquants, comme le propranolol;
- souffrent d'une tumeur dans la glande surrénale produisant de l'adrénaline;
- ont une pression artérielle élevée incontrôlée;
- prennent actuellement certains médicaments pour le traitement de la dépression et de la maladie de Parkinson (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la MAO).

Les ingrédients médicinaux sont :

- le chlorhydrate d'articaïne, l'épinéphrine (adrénaline)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

- l'acide chlorhydrique, le chlorure de sodium, le métabisulfite de sodium et l'eau distillée

Sous quelle forme est-il offert?

Ultracaine D-S et Ultracaine D-S Forte sont disponibles chez le dentiste, dans des cartouches à usage unique contenant 1,7 millilitre (mL) de la solution pour injection par le dentiste.

La solution Ultracaine D-S contient 40 milligrammes (mg) de chlorhydrate d'articaïne et 0,006 mg de chlorhydrate d'épinéphrine (chlorhydrate d'adrénaline) dans chaque mL. Cela correspond à 0,005 mg de la base d'épinéphrine dans chaque mL (1:200 000).

La solution Ultracaine D-S Forte contient 40 mg de chlorhydrate d'articaïne et 0,012 mg de chlorhydrate d'épinéphrine (chlorhydrate d'adrénaline) dans chaque mL. Cela correspond à 0,010 mg de la base d'épinéphrine dans chaque mL (1:100 000).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant tout traitement dentaire, parlez à votre dentiste ou à votre médecin des points suivants :

- au sujet des problèmes de santé que vous avez ou avez eus dans le passé;
- au sujet des autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- vous souffrez de maladies du cœur, du foie, des poumons ou des reins;
- vous avez une maladie neurologique ou un trouble psychiatrique;
- vous avez une déficience d'une enzyme spécifique (déficience de la cholinestérase);
- vous êtes épileptique;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez.

Si vous allaitez un nourrisson ou un petit enfant, vous voudrez peut-être tirer et jeter le lait maternel pendant environ 4 heures après le traitement dentaire comportant une injection d'Ultracaine D-S ou d'Ultracaine D-S Forte. Cela aidera à réduire la quantité de ce médicament dans le lait maternel donné à votre nourrisson ou jeune enfant.

La récupération de l'anesthésie locale (gel) après un traitement dentaire se produit généralement progressivement, en quelques minutes à quelques heures après le traitement.

Avant que l'effet de l'anesthésie ait cessé, éviter de boire des liquides chauds ou de mâcher, car il sera difficile de savoir si le liquide est trop chaud, ou si vous vous mordez la langue, l'intérieur des joues ou les lèvres par erreur.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Dites à votre dentiste ou votre médecin si vous prenez ou avez pris un autre médicament récemment.

Par exemple, les médicaments suivants peuvent interagir avec Ultracaine D-S ou Ultracaine D-S Forte :

- certains médicaments pour le traitement de la dépression et de la maladie de Parkinson (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la MAO);
- certains médicaments pour le cœur, appelés bêta-bloquants, comme le propranolol;
- des médicaments par voie orale pour le traitement du diabète.

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Les solutions d'Ultracaine D-S et d'Ultracaine D-S Forte doivent être injectées par les professionnels dentaires seulement au moment de traitements dentaires. Ils ne doivent pas être utilisés pour une injection intraveineuse.

Votre dentiste déterminera la dose à utiliser. Il faut utiliser la dose la plus faible requise pour une anesthésie efficace. La dose maximale est de 7 milligrammes d'articaine par kilogramme de poids corporel (0,175 mL/kg), pour les adultes et les enfants de 4 ans ou plus.

Ces médicaments ne sont pas recommandés pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

Surdose :

Si une quantité excessive d'Ultracaine est présente dans votre corps, vous pourriez ressentir un ou plusieurs des effets secondaires suivants (probablement peu de temps après l'injection) : agitation, anxiété, confusion, bouffées vasomotrices au visage, somnolence, nausées, vomissements, étourdissements, difficulté à parler, à entendre ou à voir (par exemple, vision floue ou double), faiblesse musculaire, tremblements, spasmes, des difficultés à respirer, augmentation ou diminution de votre pression artérielle, ou troubles du rythme cardiaque.

Dites-le immédiatement à votre dentiste si vous avez l'un des symptômes ci-dessus, car une surveillance et des soins spéciaux peuvent être requis afin d'empêcher qu'ils ne deviennent plus graves.

En cas de surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou un centre antipoison.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez toutes les personnes.

Voici quelques-uns de ces effets indésirables : maux de tête, nausées, vomissements. Vous pouvez avoir des sensations de picotements ou de piqûres temporaires près de la zone qui a été anesthésiée (paresthésie).

Autres effets secondaires chez les enfants

Comparativement aux adultes, les enfants ont un risque accru après une procédure dentaire de mordre la ou les zones engourdies avant que l'anesthésie ait cessé. Cela peut entraîner des blessures aux lèvres, à l'intérieur des joues et/ou à la langue.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez-en à votre dentiste ou votre médecin		Obtenez une assistance médicale immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)			✓
Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)	Battement cardiaque rapide (tachycardie)		✓
	Engourdissement dans la région injectée ou le visage, qui ne diminue pas (hypoesthésie)		✓
	Perturbation de la vue, du goût ou du toucher dans la zone injectée, qui ne diminue pas (paresthésie)		✓
	Troubles du rythme cardiaque		✓
	Augmentation ou baisse de la tension artérielle		✓
Fréquence cardiaque ralentie (bradycardie)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez-en à votre dentiste ou votre médecin		Obtenez une assistance médicale immédiate
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)	Troubles visuels, nervosité, anxiété, vertiges, difficulté à entendre ou à voir (par exemple, vision floue ou double, cécité), somnolence, convulsions, difficultés respiratoires.			✓
	Respiration sifflante, crises d'asthme aiguës (hypersensibilité/réactions allergiques)			✓
	Inflammation au site d'injection (incluant des rougeurs et démangeaisons fortes), yeux rouges, nez qui coule, enflure du visage et/ou de la zone du larynx, difficulté à respirer (hypersensibilité/réactions allergiques)			✓

Cette liste n'indique pas tous les effets secondaires possibles. Pour tout effet inattendu ressenti après de la prise d'Ultracaine lors d'un traitement dentaire, contactez votre dentiste ou votre médecin.

DÉCLARATION D'EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés comme étant en lien avec l'utilisation de produits pour la santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne sur www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- En appelant sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur sans frais, au 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php.

REMARQUE : Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

PLUS D'INFORMATION

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse :

<http://www.hansamed.net>

ou en communiquant avec le promoteur, Hansamed Ltd, au numéro :

Tél. : 1-800-363-2876

Cette notice a été préparée par Hansamed Ltd,

Dernière révision : 27 janvier 2014