

ARTICAINE
cloridrato de articaína + epinefrina
Português

Forma Farmacéutica Solução Injetável
Apresentação Cartucho contendo 2, 3 ou 5 blisters com 10 carpules (tubetes) de 1,8 mL cada
Para uso exclusivo via injeção por infiltração ou por bloqueio de nervo.

USO PEDIÁTRICO E/OU ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável de ARTICAINE 1:100.000 contém:
Cloridrato de Articaína.....40,0 mg
Epinefrina Base10,0 µg
Excipientes q.s.p.....1,0 mL
Excipientes: Metabissulfito de Sódio, Cloreto de Sódio e Água para Injeção.
Cada mL da solução injetável de ARTICAINE 1:200.000 contém:
Cloridrato de Articaína.....40,0 mg
Epinefrina Base5,0 µg
Excipientes q.s.p.....1,0 mL
Excipientes: Metabissulfito de Sódio, Cloreto de Sódio e Água para Injeção.

Contém: 20, 30 ou 50 carpules (tubetes).

O USO EM CRIANÇAS MENORES DE 4 ANOS DE IDADE NÃO É RECOMENDADO. CONSULTE A TABELA DE ADEQUAÇÃO DE DOSES NO ÍTEM POSOLOGIA.
SOLICITE A SEU PACIENTE QUE INFORME SOBRE O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS DECORRENTES DO USO DESTA MEDICAMENTAÇÃO.
PERGUNTE A SEU PACIENTE SE ELE ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.
O USO DESTA PRODUTO EM PACIENTES GRÁVIDAS OU DURANTE A AMAMENTAÇÃO DEVE SER FEITO SOB CONTROLE DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RESPONSÁVEL. O PRODUTO DEVE SER CONSERVADO EM SUA EMBALAGEM ORIGINAL, EM TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15°C E 30°C). PROTEGER DA LUZ.
NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.
CARPULES (TUBETES) PARCIALMENTE USADOS NÃO DEVERÃO SER REAPROVEITADOS.
TODOS MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. Características farmacológicas
Cloridrato de Articaína
Classificação: Amida.
Sinónimos: Carticaína.
Fórmula química: Cloridrato de 3-N-propilamino-propionilamino-2-carbometoxi-4-metil-tiofeno.
Potência: 1,5 vez a potência da lidocaína.
Toxicidade: Semelhante à da lidocaína e procaína.
Modo de ação: O cloridrato de articaína estabiliza a membrana neuronal inibindo o fluxo de íons necessários ao início e condução dos impulsos, causando por isto um efeito de anestesia local. Ele possui muitas das propriedades físico-químicas de outros anestésicos locais, exceto pela porção aromática e pelo grau de ligação proteica. Este produto fornece duração de anestesia pulpar entre 60 e 75 minutos e de tecidos moles entre 180 e 360 minutos. Afirma-se que a articaína é capaz de se difundir através dos tecidos moles e rígidos com maior confiabilidade do que outros anestésicos locais. De fato, clinicamente afirma-se que uma infiltração de articaína na superfície vestibular na maxila possa ocasionalmente conferir anestesia dos tecidos moles palatinos, dispensando a necessidade de infiltração palatina, que pode ser traumática.
Absorção: Após injeção por via submucosa de uma solução de articaína contendo epinefrina, a articaína alcança o pico de concentração sanguínea cerca de 25 minutos após a injeção única e 48 minutos após a injeção de 3 doses. Os níveis plasmáticos máximos de articaína alcançados após as doses de 68 mg e 204 mg são de 385 e 900 mg/mL, respectivamente.
Distribuição: Aproximadamente 60 a 80% do cloridrato de articaína liga-se à albumina humana plasmática e gama-globulinas na temperatura de 37°C *in vitro*. Estudos *in vitro* mostram que 5-10% da articaína é metabolizada pela isoenzima P450 do sistema microsomal hepático em humanos.
Metabolismo: A articaína é o único anestésico local do tipo amida que contém um grupamento tiofeno. Além do mais, o cloridrato de articaína é o único anestésico local do tipo amida amplamente usado que também contém um grupamento éster, o que faz com que sua biotransformação ocorra tanto no plasma (hidrólise pela esterase plasmática) quanto no fígado (enzimas microsomais hepáticas). A degradação da articaína é iniciada pela hidrólise dos grupos carboxílicos e ésteres, o que libera ácido carboxílico. Seu metabólito principal, o ácido articaínico, é farmacologicamente inativo e sofre biotransformação adicional em ácido glucorídico articaínico. Estudos *in vitro* mostram que a isoenzima P450 do sistema microsomal hepático em humanos metaboliza aproximadamente 5 a 10% da articaína disponível com conversão aproximadamente quantitativa em ácido articaínico.

Metabólitos adicionais têm sido demonstrados em estudos em animais. A partir desse ponto, a reação pode seguir várias vias: clivagem do ácido carboxílico, formação de um grupo aminoácido por ciclização interna e oxidação.

Excreção: A articaína é excretada pelos rins, sendo aproximadamente de 5 a 10% na forma inalterada e aproximadamente 90% na forma de metabólitos. 53 a 57% da dose administrada é eliminada nas primeiras 24 horas após a administração submucosa.
Propriedades Vasodilatadoras: A articaína apresenta um efeito vasodilatador equivalente ao da lidocaína.
Início da Ação: Por infiltração, de 1 a 2 minutos e por bloqueio mandibular, de 2 a 2 ½ minutos.
Meia-vida: ½ hora.

Epinefrina
Sinônimo: Adrenalina.
É uma amina simpatomimética, sendo reconhecida quimicamente como álcool 3,4-dihidroxi (metilamino) metil benzílico. Atua nos receptores alfa e beta adrenérgicos, predominando os efeitos beta. Tem sido usada em concentrações mínimas que diminuem a absorção do anestésico na circulação e permitem o efeito anestésico prolongado, necessário para longas cirurgias e/ou quando ocorre um sangramento importante.

2. Resultados de eficácia
Foram realizados inúmeros estudos clínicos com a articaína para avaliar a eficácia em produzir anestesia e a segurança no uso, dentre os quais destacam-se:
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Safety of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 132:177-185, 2001.
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Articaïne hydrochloride in pediatric dentistry: safety and efficacy of a new amide-type local anesthetic, *Pediatric Dent* 22:307-311, 2000.
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 131:535-642, 2000.
- Knoll-Kohler E, Rupprecht S: Articaïne for local anaesthesia in destistry: a lidocaine controlled double blind cross-over, *Eur J Pain* 13:59-63, 1992.
- Schulze-Husmann M: *Experimental evaluation of the new local anesthetic Ultracaine (articaïne HCl) in dental practice*, doctoral dissertation, Bonn, 1974, University of Bonn.

3. Indicações
O produto é indicado para a anestesia local, por bloqueio de nervo ou por infiltração, em procedimentos periodontais simples e complexos.

4. Contra-indicações
O uso do produto é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos anestésicos locais do grupo amida, a sulfitos ou a qualquer outra substância presente na fórmula e em pacientes sendo tratados com fármacos que produzem alterações na pressão arterial, como os inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas. O uso deste produto em pacientes grávidas, durante a amamentação ou em pacientes asmáticos deve ser feito sob supervisão do profissional responsável (Veja **Advertências**).

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto
Este produto destina-se exclusivamente ao uso profissional. Devem ser usadas as técnicas e procedimentos específicos recomendados de anestesia local na cavidade oral.
O produto deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Aconselha-se desinfetar a capa do cartucho (tubete) que entrará em contato com a agulha com algodão embebido em álcool a 70%. Não imergir os carpules (tubetes) em hipótese nenhuma, qualquer que seja a solução.
Durante a aplicação, recomenda-se fazer aspiração, para evitar os riscos de uma injeção intravascular indesejável.
Carpules (tubetes) parcialmente usados não deverão ser reaproveitados.

6. Posologia
Como ocorre com todos os anestésicos locais, a dosagem varia e depende da área a ser anestesiada, da vascularização dos tecidos, do número de segmentos nervosos a serem bloqueados, da tolerância individual e da técnica anestésica usada. Deve-se usar a menor dose necessária e suficiente para proporcionar uma anestesia eficaz. A dosagem necessária deve ser determinada individualmente para cada paciente. **Em adultos saudáveis normais, a dose máxima de cloridrato de articaína administrada por meio de infiltração submucosa e/ou bloqueio nervoso NÃO DEVE ULTRAPASSAR 7 mg/kg de peso corporal (ou o equivalente a 0,175 mL do produto/kg).**

Dose Máxima: 7,0 mg de cloridrato de articaína/Kg (Cada carpule de 1,8 mL contém 72 mg de Cloridrato de Articaína)		
Peso (Kg)	Nº Carpules do Produto (Dose máx. de cloridrato de articaína)	
10	0,5 (70 mg)	
20	1,5 (140 mg)	
30	2,5 (210 mg)	
40	3,5 (280 mg)	
50	4,5 (350 mg)	
60	5,5 (420 mg)	
70	6,5 (490 mg)	
80	7,5 (560 mg)	
90	8,5 (630 mg)	
100	9,5 (700 mg)	

A tabela a seguir resume as concentrações e volumes usualmente recomendados do produto para vários tipos de procedimentos anestésicos. As dosagens sugeridas nesta tabela são para adultos normais e saudáveis, administradas por infiltração submucosa e/ou bloqueio nervoso.

Procedimento	Volume do Produto (mL)	Nº de Carpules do Produto	Dose total de cloridrato de articaína (mg)
Infiltração	0,5 - 2,5	0,3 - 1,4	20,0 - 100,0
Bloqueio Nervoso	0,5 - 3,4	0,3 - 1,9	20,0 - 136,0
Cirurgia Oral	1,0 - 5,1	0,5 - 2,8	40,0 - 204,0

OS VOLUMES SUGERIDOS ACIMA SERVEM APENAS COMO ORIENTAÇÃO. PODEM SER USADOS OUTROS VOLUMES DESDE QUE A DOSE MÁXIMA TOTAL RECOMENDADA (7,0 mg/Kg) NÃO SEJA EXCEDIDA.

Em crianças com menos de 10 anos de idade, com massa corporal magra normal e desenvolvimento normal, a dose máxima pode ser determinada pela aplicação de uma das fórmulas padrão para administração de medicações em pediatria (p. ex., a regra de Clark). Não é recomendado o uso em pacientes pediátricos com menos de 4 anos de idade. A quantidade a ser injetada deve ser determinada em função da idade e peso da criança, além da dimensão da cirurgia. Não deve ser excedido o equivalente a 7 mg/kg (0,175 ml/kg) de peso corporal.

A dose máxima recomendada em pacientes sensíveis à epinefrina, como os pacientes ASA III e ASA IV, e os pacientes com sintomas clínicos de hipertireoidismo, é 0,04 mg de epinefrina (ou o equivalente a 2 tubetes de Articaïne 1:100.000 ou 4 tubetes de Articaïne 1:200.000) para cada procedimento realizado.

Durante a administração, recomenda-se realizar aspiração, para evitar os riscos de injeção intravascular. Para a realizar a aspiração, a agulha deve ser reposicionada até que não ocorra nenhum retorno de sangue com a aspiração. Entretanto, a ausência de sangue na seringa não garante que a injeção intravascular tenha sido evitada.

As doses indicadas são o máximo sugerido para indivíduos saudáveis normais; as doses reduzidas nos pacientes debilitados, idosos, em crianças e em pacientes com doença cardíaca e/ou hepática. (Veja **Advertências e Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**).
O início e a duração da anestesia são proporcionais ao volume e à concentração (isto é, dose total) do anestésico local usado. É necessário ter cautela ao usar grandes volumes, uma vez que a incidência de efeitos colaterais pode ser relacionada à dose.

7. Advertências
A segurança e a eficácia dos anestésicos locais dependem da dosagem recomendada, da técnica correta, de uma anamnese previamente realizada, das precauções adequadas e da rapidez e habilidade do profissional na intervenção nos casos emergenciais. Deve-se usar a menor dosagem capaz de proporcionar uma anestesia eficaz. A administração de doses freqüentes do produto pode causar acentuado aumento nos níveis plasmáticos devido à absorção sistêmica, ao aumento da quantidade de droga e seus metabólitos ou ainda devido à lenta degradação metabólica. A tolerância pode variar de acordo com o estado do paciente, já que pacientes debilitados, com idade avançada e portadores de doenças graves e crianças devem receber doses reduzidas, calculadas de acordo com a idade e suas condições físicas. Recomenda-se cuidado especial na administração freqüente em pacientes com distúrbios hepáticos ou renais graves, uma vez que o metabolismo nestes pacientes está comprometido. Atenção especial deve ser tomada na administração de anestésicos locais em pacientes com histórico de sensibilidade ou alergia aos componentes da fórmula. Sérias arritmias cardíacas podem ocorrer se preparações contendo vasoconstritores forem empregadas em pacientes durante ou após a administração de halotano, tricloretileno, ciclopropano ou clorofórmio. Este produto também deve ser usado com cautela em pacientes com redução da função cardiovascular, pois estes pacientes podem ser menos capazes de compensarem as alterações funcionais associadas ao atraso da condução A-V causada por estes fármacos. Em pacientes com doenças vasculares periféricas há um pequeno risco potencial de vasoconstritores, como a epinefrina, causarem isquemia ou necrose local. A presença de metabissulfito de sódio na formulação, um sulfito que pode causar reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e com risco de vida ou episódios menos graves de asma em algumas pessoas suscetíveis, deve ser levada em conta. Esta sensibilidade ao sulfito é observada com maior freqüência em indivíduos asmáticos do que em não asmáticos. O paciente deve ser informado previamente sobre a possibilidade de perda temporária da sensibilidade e da função muscular, após infiltrações e bloqueios dos nervos. Os responsáveis por crianças ou pacientes com distúrbios mentais devem ser alertados para observar os mesmos, a fim de evitar possíveis traumas indesejados nos lábios. Devem ser monitorados de maneira cuidadosa e continua os sinais vitais cardiovasculares e respiratórios (suficiência da ventilação), assim como o estado de consciência do paciente após cada injeção de anestésico local. Inquietação, ansiedade, tindo, tontura, borramento visual, tremores, depressão ou sonolência podem ser os sinais precoces de toxicidade do sistema nervoso central. Pequenas doses de anestésicos locais injetadas em bloqueios dentários podem produzir reações adversas similares à toxicidade sistêmica observada nas injeções intravasculares não intencionais de doses maiores. Há relatos de confusão mental, convulsões, depressão respiratória e/ou parada respiratória, e estimulação ou depressão cardiovascular. Essas reações podem ser causadas pela injeção intra-articular de anestésico local com fluxo retrógrado na circulação cerebral. Os pacientes nos quais são realizados estes bloqueios devem ser observados continuamente.

A injeção intravascular acidental pode ser associada à ocorrência de convulsões, seguidas por depressão do sistema nervoso central ou cardio-respiratória e coma, progredindo finalmente para parada respiratória. Os cirurgiões-dentistas e/ou clínicos que utilizam anestésicos locais devem ser bem treinados no diagnóstico e tratamento de emergências que possam surgir decorrente do seu uso. Equipamentos de reanimação, oxigênio e outros medicamentos devem estar disponíveis para o uso imediato. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico do cloridrato de articaína em animais. Cinco testes padrão sobre a imunogenicidade, incluindo 3 testes *in vitro* (o teste de Ames em animais não mamíferos, o teste de aberração cromossômica em ovário de hamster chinês e o teste de mutação genética em mamíferos com o uso de cloridrato de articaína) e dois testes de micronúcleos *in vivo* realizados em camundongos (um teste usando articaína 4% e outro usando apenas cloridrato de articaína) não mostraram efeitos

mutagênicos. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas que receberam a administração de articaína 4% por via subcutânea em doses de até 80 mg/kg/dia (aproximadamente duas vezes a dose máxima recomendada em homens e mulheres com base em mg/m³).

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco
Em estudos clínicos, 54 pacientes entre 65 e 75 anos de idade, e 11 pacientes com 75 anos ou mais de idade receberam articaína a 4%. Em todos os pacientes entre 65 e 75 anos de idade, as doses de 0,43 mg/kg a 4,76 mg/kg (0,9 a 11,9 ml) foram administradas de maneira segura a 35 pacientes para a realização de procedimentos simples e doses entre 1,05 mg/kg a 4,27 mg/kg (1,3 a 6,8 ml) foram administradas de maneira segura a 19 pacientes para a realização de procedimentos complexos. Entre os 11 pacientes com 75 anos ou mais de idade, as doses de 0,78 mg/kg a 4,76 mg/kg (1,3 a 11,9 ml) foram administradas de maneira segura a 7 pacientes para a realização de procedimentos simples e doses entre 1,2 mg/kg a 2,17 mg/kg (1,3 a 5,1 ml) foram administradas a 4 pacientes para a realização de procedimentos complexos. Não foram observadas diferenças globais em termos de segurança ou eficácia entre os indivíduos idosos e os mais jovens, e outros relatos de experiências clínicas não haviam identificado diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens, embora não possa ser afastada a maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos, já que nestes pacientes, as funções metabólicas, renais e hepáticas encontram-se geralmente diminuídas. Aproximadamente 6% dos pacientes entre 65 e 75 anos de idade e nenhum dos 11 pacientes 75 anos ou mais de idade necessaram de injeções adicionais de anestésico para a anestesia completa, em comparação com 11% dos pacientes entre 17 e 65 anos de idade que necessaram de injeções adicionais.

Este produto deve ser administrado com cautela em pacientes com disfunção hepática, distúrbios coronarianos ou cardiovasculares (principalmente se relacionados a uma seqüela de febre reumática aguda) devem evitar o uso de anestésicos contendo vasoconstritores, como este produto.
Em estudos clínicos, 61 pacientes entre 4 e 16 anos de idade receberam a articaína 4%. Nesses pacientes pediátricos, doses entre 0,76 mg/kg e 5,65 mg/kg (0,9 a 5,1 ml) foram administradas de maneira segura a 51 pacientes para a realização de procedimentos simples e doses entre 0,37 mg/kg e 7,48 mg/kg foram administradas de maneira segura a 10 pacientes para a realização de procedimentos complexos. Entretanto, houve exposição insuficiente à articaína a 4% com doses maiores que 7,00 mg/kg com o objetivo de avaliar a sua segurança em pacientes pediátricos. Não foram observados eventos adversos incomuns nesses pacientes. Aproximadamente 13% desses pacientes pediátricos necessaram de injeções adicionais de anestésicos para a obtenção da anestesia completa. Ainda não foram determinados os dados de segurança e eficácia em pacientes pediátricos com menos de 4 anos de idade, por isso o uso deste produto nestes pacientes não é recomendado. Este produto é enquadrado na Categoria C quanto aos efeitos teratogênicos na gravidez.

A toxicidade embriofetal com a administração de articaína 4% em doses de até 40 mg/kg por via subcutânea durante todo o processo de organogênese em coelhos e a dose de 80 mg/kg em ratos (aproximadamente duas vezes a dose máxima recomendada em homens e mulheres com base em mg/m³) não foi observada em estudos de desenvolvimento. Em coelhos, a dose de 80 mg/kg (aproximadamente 4 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/m³) causou morte fetal e aumento das variações esqueléticas fetais, mas esses efeitos podem ser atribuíveis à toxicidade materna grave, incluindo a ocorrência de convulsões, observada com essa dose. Quando o cloridrato de articaína foi administrado por via subcutânea em ratas durante toda a gestação e lactação, a dose de 80 mg/kg (aproximadamente duas vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/m³) aumentou o número de natimortos e teve um efeito adverso na evolução passiva, uma medida da aprendizagem, em filhotes. Essa dose também produziu toxicidade materna grave em alguns animais. A dose de 40 mg/kg (aproximadamente igual à dose máxima recomendada em humanos com base em mg/m³) não produziu esses efeitos. Um estudo semelhante utilizando este produto (cloridrato de articaína 40 mg/mL + epinefrina 10 mcg/mL) ao invés de apenas o cloridrato de articaína, produziu toxicidade materna, mas não causou efeitos na prole. Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes e os estudos sobre a reprodução em animais nem sempre são preditivos das respostas em seres humanos. A recomendação é de que este produto seja usado durante a gravidez apenas se os possíveis benefícios justificarem o possível risco ao feto. Não há dados ainda disponíveis sobre a possível excreção da articaína no leite humano e, como muitos fármacos são excretados desta forma, recomenda-se especial cautela quando este produto for administrado em mães durante o período da amamentação.

9. Interações medicamentosas
De acordo com os estudos realizados por P. Henry e J. Van der Driessche do laboratório de farmacologia do Rennes University Hospital Center, o uso de anestésico local associado ao consumo de álcool e/ou medicação sedativa interfere diretamente na eficácia do anestésico, potencialmente aumentando ou diminuindo o seu tempo de ação e a sua potência. Este produto não deve ser usado em pacientes que estão sendo tratados com medicamentos que sabidamente alteram a pressão arterial, como os inibidores da monoamino-oxidase, antidepressivos tricíclicos ou fenotiazinas. Podem ocorrer arritmias cardíacas graves caso as preparações contendo vasoconstritores sejam usadas em pacientes durante ou após a administração de halotano, tricloretileno, ciclopropano ou clorofórmio. A administração concomitante de vasopressores ou agentes oxitócicos do tipo ergot pode causar hipertensão grave e persistente, ou acidente vascular cerebral.

10. Reações adversas
Os efeitos colaterais após a administração deste produto são semelhantes aos efeitos observados em outros anestésicos do tipo amida. As reações adversas são normalmente o resultado dos altos níveis plasmáticos causados por dose excessiva, rápida absorção ou injeção intravascular não intencional, ou pode resultar de reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, ou tolerância reduzida por parte do paciente. Podem ocorrer efeitos envolvendo o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central. As reações presentes no SNC

incluem excitação e/ou depressão e podem ser caracterizadas por fotofobia, irritabilidade, apreensão, euforia, confusão, tontura, sonolência, zumbido nos ouvidos, borramento visual, vômitos, sensação de queimação, frio ou dormência, perda de consciência, depressão e parada respiratória. As reações cardiovasculares são normalmente depressivas e caracterizadas por bradicardia, hipertensão e colapso cardiovascular, que pode levar à parada cardíaca. Os sinais e sintomas de depressão do sistema cardiovascular são comumente o resultado da reação vaso-vagal mas também pode ser o resultado de um efeito direto do fármaco. A ocorrência de parestesia (geralmente na mandíbula) tem sido relatada com o uso de Articaïne. O profissional da saúde deve possuir tratamentos de suporte facilmente disponíveis nos casos dessas reações para poder atuar rapidamente, se necessário. Equipamentos de reanimação, oxigênio e outros fármacos usados na reanimação devem estar disponíveis para o uso imediato. A alergia aos anestésicos locais do tipo amida é praticamente inexistente; as reações alérgicas verdadeiras, documentadas e reproduzíveis são extremamente raras, embora sejam possíveis. As reações alérgicas leves podem incluir lesões cutâneas, prurido e edema. As reações anafiláticas são extremamente raras. As reações neurológicas, como a deficiência neurológica persistente, associado ao uso de anestésicos locais pode estar relacionada à técnica usada, a dose total administrada do anestésico, a via de administração e o estado físico do paciente.

11. Superdoses
As reações generalizadas no SNC ou as reações cardiovasculares são geralmente relacionadas aos altos níveis plasmáticos causados pela injeção intravenosa adicional ou superdose (Veja **Advertências e Reações adversas**). Tratamento das emergências causadas por anestésicos locais: a primeira consideração é a prevenção, mais bem realizada por meio da monitorização cuidadosa e continua dos sinais vitais cardiovasculares e respiratórios, assim como do nível de consciência do paciente após cada injeção de anestésico local. O oxigênio deve ser administrado logo após o primeiro sinal de alguma alteração. O primeiro passo no tratamento das convulsões, assim como a hipoventilação, consiste na atenção imediata à manutenção de vias respiratórias permeáveis e a ventilação assistida ou controlada, conforme necessário. Deve ser avaliada ainda a suficiência da circulação. O tratamento com anticonvulsivante está indicado caso as convulsões persistam apesar do suporte respiratório adequado. O profissional deve estar familiarizado com o uso de agentes anticonvulsivantes. O tratamento de suporte da depressão circulatória pode necessitar a administração de líquidos por via intravenosa e, quando necessário, um vasopressor. Se não tratadas imediatamente, as convulsões e a depressão cardiovascular podem resultar em hipóxia, acidose, bradicardia, arritmias e parada cardíaca. No caso de parada cardíaca, devem ser instituídas as medidas padrão de reanimação cardiopulmonar.

12. Condições de armazenamento
O produto deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz.
O prazo de validade desse produto é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação.
Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
PRODUTO DE USO EXCLUSIVAMENTE PROFISSIONAL.

ARTICAINE cloridrato de articaína + epinefrina <i>Español</i>
--

Forma Farmacéutica Solución Inyectable
Presentación Cartucho con 2, 3 o 5 blisters con 10 carpules de 1,8 mL cada una
Para uso exclusivo por vía inyectable por infiltración o por bloqueio del nervio.

USO PEDIÁTRICO Y/O ADULTO

COMPOSICIÓN:
Cada mL de la solución inyectable de ARTICAINE1:100.000 contiene:
Cloridrato de Articaína.....40,0 mg
Epinefrina Base10,0µg
Excipientes c.s1,0 mL
Excipientes: metabissulfito de sodio, cloruro de sodio y agua para inyectar.
Cada mL de la solución inyectable de ARTICAINE1:200.000 contiene:
Cloridrato de Articaína.....40,0 mg
Epinefrina Base5,0µg
Excipientes c.s1,0 mL
Excipientes: metabissulfito de sodio, cloruro de sodio y agua para inyectar.
Contiene: 20, 30 o 50 carpules (inyecciones Carpules).

SE RECOMIENDA NO USAR EN NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS. CONSULTE LA TABLA DE ADECUACIÓN DE LA DOSIS EN EL ÍTEM POSOLOGÍA.
PIDALE A SU PACIENTE QUE LE INFORME LA APARICIÓN DE REACCIONES INDESEABLES DEBIDAS AL USO DE ESTE MEDICAMENTO.
PREGUNTELE A SU PACIENTE SI ESTÁ USANDO OTRO MEDICAMENTO.
LAS PACIENTES EMBARAZADAS O LACTANTES SÓLO PUEDEN USAR ESTE PRODUCTO BAJO EL CONTROL DE UN PROFESIONAL DEL ÁREA DE LA SALUD.

EL PRODUCTO DEBE SER CONSERVADO EN SU ENVASE ORIGINAL, EN TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15°C Y 30°C). PROTEGER DE LA LUZ.
NO USE EL MEDICAMENTO DESPUÉS DE SU FECHA DE VENCIMIENTO. ANTES DE USARLO OBSERVE SU ASPECTO. LAS CARPULES PARCIALMENTE USADAS NO SE PUEDEN VOLVER A UTILIZAR.
TODO MEDICAMENTO SE DEBE MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
INFORMACIONES TÉCNICAS PARA LOS PROFESIONALES DEL ÁREA DE SALUD

1. Características farmacológicas
Clorhidrato de Articaína
Classificação: Amida.
Sinónimos: Carticaína.
Fórmula química: Clorhidrato de 3-N-propilamino-propionilamino-2-carbometoxi-4-metil-tiofeno.
Potencia: 1,5 vez la potencia de la lidocaína.
Toxicidad: Semejante a la de la lidocaína y la procaína.
Modo de acción: El clorhidrato de articaína estabiliza la membrana neuronal por inhibición del flujo iónico necesario para la conducción de los impulsos nerviosos promoviendo así el efecto de anestesia local. Tiene muchas de las propiedades físico-químicas de otros anestésicos locales y se diferencia de ellos en la parte aromática y en el tipo de enlace proteico. Promueve anestesia pulpar con duración de 60 a 75 minutos y de tejidos blandos, con duración entre 180 y 360 minutos. Se afirma que la articaína tiene la capacidad de difundirse a través de los tejidos blandos y duros con mayor confiabilidad que otros anestésicos locales. De hecho, con fundamento clínico se afirma que una infiltración de articaína en la superficie vestibular del maxilar ocasionalmente puede promover la anestesia de los tejidos blandos palatinos y permite prescindir de una infiltración palatina, que puede ser traumática.
Absorción: Inyectando por vía submucosa una solución de articaína con epinefrina la articaína alcanza el pico de concentración sanguínea cerca de 25 minutos después de una inyección única y cerca de 48 minutos después de la inyección de 3 dosis. Los niveles plasmáticos máximos de articaína alcanzados después de las dosis de 68 mg y 204 mg son de 385 y 900 mg/ml, respectivamente.

Distribución: A una temperatura de 37°C *in vitro* aproximadamente del 60 al 80% del cloridrato de articaína está unido a la albúmina humana plasmática y a gama-globulinas. Estudios *in vitro* demuestran que la isoenzima P450 del sistema microsomal hepático en humanos metaboliza del 5 al 10% de la articaína.
Metabolismo: La articaína es el único anestésico local del tipo amida que contiene un grupo tiofeno. Por otro lado, el clorhidrato de articaína es el único anestésico local del tipo amida ampliamente usado que también contiene un grupo éster, lo que hace que su biotransformación ocurra tanto en el plasma (hidrolizado por la esterasa plasmática) como en el hígado (enzimas microsomales hepáticas). La degradación de la articaína comienza con la hidrólisis de los grupos carboxílico y éster, lo que produce la liberación de ácido carboxílico. Su metabólito principal, el ácido articaínico, es farmacológicamente inactivo y sufre una biotransformación adicional pasando a ácido glucorídico articaínico. Estudios *in vitro* muestran que la isoenzima P450 del sistema microsomal hepático en humanos metaboliza aproximadamente del 5 al 10% de la articaína disponible que se transforma casi cuantitativamente en ácido articaínico.

En estudios en animales se han encontrado metabólitos adicionales, se postula entonces que la reacción puede seguir varias vías: rompimiento del ácido carboxílico, formación de un grupo aminoácido por ciclización interna y oxidación.

Excreción: La articaína se excreta por los riñones, aproximadamente del 5 al 10% en forma inalterada y aproximadamente el 90% en la forma de metabólitos. Entre el 53% y el 57% de la dosis administrada se elimina durante las primeras 24 horas después de la administración submucosa.

Propiedades Vasodilatadoras: El efecto vasodilatador de la articaína es equivalente al de la lidocaína.

Comienzo de la acción: Por infiltración, de 1 a 2 minutos y por bloqueo mandibular, de 2 a 2 ½ minutos.
 Vida media: ½ hora.

Epinefrina
Sinónimo: Adrenalina.
Es una amina simpatomimética, su nombre químico es alcohol 3,4-dihidroxi (metilamino) metil benzcílico. Actúa sobe los receptores alfa y beta adrenérgicos con predominancia de los efectos beta. Ha sido usada en concentraciones mínimas que disminuyen la absorción del anestésico en la circulación y permiten el efecto anestésico prolongado necesario para cirugías largas o cuando hay un sangramento de proporciones mayores.

2. Resultados de su eficacia
Se han realizado numerosos estudios clínicos para evaluar la eficacia anestésica de la articaína y la seguridad de su uso, entre los que se pueden destacar:
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Safety of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 132:177-185, 2001.
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Articaïne hydrochloride in pediatric dentistry: safety and efficacy of a new amide-type local anesthetic, *Pediatric Dent* 22:307-311, 2000.
- Malmsted SF, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 131:535-642, 2000.
- Knoll-Kohler E, Rupprecht S: Articaïne for local anaesthesia in destistry: a lidocaine controlled double blind cross-over, *Eur J Pain* 13:59-63, 1992.

- Schulze-Husmann M: *Experimental evaluation of the new local anesthetic Ultracaine (articaïne HCl) in dental practice*, doctoral dissertation, Bonn, 1974, University of Bonn.

3. Indicaciones
El producto está indicado para anestesia local por bloqueo nervioso o por infiltración, en procedimientos periodontales simples y complejos.

4. Contraindicaciones
El producto está contraindicado para pacientes con reconocida hipersensibilidad a los anestésicos locales del grupo amida, sulfitos o cualquier otra sustancia presente en la fórmula y en pacientes que están en tratamiento con fármacos que producen alteraciones de la presión arterial como inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos y fenotiazinas. Las pacientes gestantes o en período de amamentación o los pacientes asmáticos sólo pueden usar este producto bajo el control de un profesional del área de la salud. (Ver **Advertencias**).

5. Modo de usar y cuidados de conservación después de abierto
Este producto se destina exclusivamente al uso profesional. Se deben emplear las técnicas y los procedimientos específicos recomendados de anestesia local en la cavidad oral.
El producto debe ser conservado en su envase original, en temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la luz. Se aconseja utilizar un algodón embebido en alcohol 70 % para desinfectar la tapa del carpule que va a estar en contacto con la aguja. No sumergir los carpules de ninguna manera no importa cual sea la solución.
Durante la aplicación se recomienda hacer aspiración para evitar el riesgo de una inyección intravascular no deseada.
No se pueden reaprovechar los Carpules usados parcialmente.

6. Posologia
Como ocurre con todos los anestésicos locales, la dosificación varía y depende del área que va a ser anestesiada, de la vascularización de los tejidos, del número de segmentos nerviosos que van a ser bloqueados, de la tolerancia individual y de la técnica anestésica usada. Se debe administrar la menor dosis necesaria y suficiente para proporcionar una anestesia eficaz. La dosificación necesaria se debe determinar en forma individual para cada paciente. **En adultos sanos normales la dosis máxima de cloridrato de articaína administrada por medio de infiltración submucosa y/o bloqueo nervioso NO DEBE SER SUPERIOR a 7 mg/kg de peso corporal (o el equivalente a 0,175 ml de producto/kg).**

Dosis Máxima: 7,0 mg de cloridrato de articaína/kg (Cada carpule de 1,8 ml contiene 72 mg de Cloridrato de Articaína)		
Peso (Kg)	Nº Carpules del producto (Dosis máx. de cloridrato de articaína)	
10	0,5 (70 mg)	
20	1,5 (140 mg)	
30	2,5 (210 mg)	
40	3,5 (280 mg)	
50	4,5 (350 mg)	
60	5,5 (420 mg)	
70	6,5 (490 mg)	
80	7,5 (560 mg)	
90	8,5 (630 mg)	
100	9,5 (700 mg)	

Las dosis indicadas corresponden a los valores máximos sugeridos para individuos años normales. Las dosis se deben reducir en el caso de pacientes debilitados, ancianos, niños y pacientes con enfermedades cardíacas y/o hepáticas. (Ver **Advertencias y Uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo**).

El inicio y la duración de la anestesia son proporcionales al volumen y a la concentración (es decir la dosis total) del anestésico local usado. Es necesario tomar mucho cuidado al usar grandes volúmenes porque la incidencia de efectos colaterales puede estar relacionada con la dosis.

7. Advertencias

La seguridad y la eficacia de los anestésicos locales dependen de la dosificación recomendada, la técnica correcta, de anamnesis previa, de las precauciones tomadas y de la rapidez y habilidad del profesional para intervenir en los casos de emergencia. Se debe usar la menor dosis capaz de proporcionar una anestesia eficaz. La administración frecuente de dosis del producto puede causar un acentuado aumento de los niveles plasmáticos debido a la absorción sistémica, al aumento de la cantidad de droga y sus metabolitos o a la lenta degradación metabólica. La tolerancia puede variar de acuerdo con el estado del paciente, ya que pacientes debilitados, de edad avanzada o que padecen de enfermedades graves y también niños deben recibir dosis reducidas, calculadas de acuerdo con su edad y sus condiciones físicas. Se recomienda tomar cuidado especial al administrar con frecuencia en pacientes con distúrbios hepáticos o renales graves, debido a que el metabolismo de estos pacientes está perjudicado. También se debe tener atención especial al administrar anestésicos locales en pacientes con antecedentes de sensibilidad o alergia a los componentes de la fórmula. Pueden aparecer cuadros de arritmia cardíaca, si las preparaciones de vasoconstrictores se aplican durante o después de la administración de halotano, tricloroetileno, ciclopropano o cloroformo. Este producto también se debe usar con cautela en pacientes con función cardiovascular reducida porque tienen una capacidad menor para compensar las alteraciones funcionales asociadas al atraso de la conducción A-V causada por estos fármacos. En pacientes con enfermedades vasculares periféricas existe un pequeño riesgo de que vasoconstrictores como la epinefrina, causen isquemia o necrosis local. Se debe tener en cuenta la presencia de metabisulfito de sodio en la fórmula ya que en personas susceptibles puede causar reacciones alérgicas, incluso síntomas anafilácticos y con riesgo de vida o episodios menos graves de asma. Esta sensibilidad al sulfito se observa con más frecuencia en individuos asmáticos que en no asmáticos. Se le debe informar al paciente con antecedente que existe la posibilidad de que ocurra una pérdida temporal de la sensibilidad y de función muscular después de las infiltraciones y los bloques de los nervios. En pediatría o en pacientes con algún distúrbio mental se debe advertir a los responsables de la observación del paciente a fin de evitar traumas labiales. Después de cada inyección de anestésico local se deben observar de manera cuidadosa y continua los signos vitales cardiovasculares y respiratorios (suficiencia de la ventilación) y el estado de conciencia del paciente. Si se observa inquietud, ansiedad, trinitus, mareos, visión borrosa, temblores, depresión o somnolencia puede ello representar una señal precoz de toxicidad del sistema nervioso central. La inyección de pequeñas dosis de anestésicos locales en bloques dentales puede producir reacciones adversas semejantes a los cuadros de toxicidad sistémica observada en las inyecciones intravasculares accidentales de dosis más elevadas. Hay relatos de confusión mental, convulsiones, depresión respiratoria y/o parada respiratoria, y estímulo o depresión cardiovascular. Estas reacciones pueden ser causadas por la inyección intraarterial de anestésico local con flujo retrogrado en la circulación cerebral. Los pacientes en los cuales se realizan estos bloques deben ser observados continuamente.

La inyección intravascular accidental se puede asociar a la ocurrencia de convulsiones seguidas por depresión del sistema nervioso central o cardio-respiratoria y coma culminando en la parada respiratoria. Los cirujanos dentistas y/o los clínicos que utilizan anestésicos locales deben recibir un entrenamiento especial para diagnosticar y tratar estos tipos de emergencia. Deben tener a disposición y para uso inmediato equipos de reanimación, oxígeno y medicamentos apropiados. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del clorhidrato de articaína en animales. Se realizaron cinco ensayos standard sobre inmunogenidad, incluyendo 3 ensayos *in vitro* (el test de Ames en animales no mamíferos, el test de aberración cromosómica en ovario de hamster chino y el test de mutación genética en mamíferos usando clorhidrato de articaína) y dos ensayos de micronucleo *in vivo* realizados en ratones (un ensayo usando articaína 4% y el otro usando apenas clorhidrato de articaína); ninguno presentó efectos mutagénicos. Tampoco se observaron efectos sobre la fertilidad en ratones machos y hembras a los que se les administró articaína 4% por vía subcutánea en dosis de hasta 80 mg/kg/día (aproximadamente cuatro veces la dosis máxima recomendada para hombres y mujeres sobre la base de mg/m²).

En estudios clínicos se le administró articaína al 4% a 54 pacientes entre 65 y 75 años de edad y 11 pacientes =75 años. En el grupo de los pacientes entre 65 y 75 años, a 35 de ellos se les administraron en forma segura dosis de 0,43 mg/kg a 4,76 mg/kg (0,9 a 11,9 ml) para la realización de procedimientos simples y a 9 pacientes, dosis entre 1,05 mg/kg y 4,27 mg/kg (1,3 a 6,8 ml) para la realización de procedimientos complejos. Entre los 11 pacientes de 75 años a 7 de ellos se les administraron en forma segura dosis de 0,78 mg/kg a 4,76 mg/kg (1,3 a 11,9 ml) para la realización de procedimientos simples y a cuatro pacientes, dosis entre 1,2 mg/kg y 2,17 mg/kg (1,3 a 5,1 ml) para la realización de procedimientos complejos. No se observaron diferencias globales en lo que se refiere a seguridad o eficacia entre los individuos ancianos y los más jóvenes; otros relatos de experiencias clínicas tampoco habían identificado diferencias entre las respuestas de pacientes ancianos y jóvenes, a pesar de no pueda dejar de ser considerada la mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos, ya que en estos pacientes las funciones metabólicas, renales y hepáticas generalmente se encuentran disminuidas. Aproximadamente el 6% de los pacientes entre 65 y 75 años y ninguno de los once pacientes de 75 años o más necesitó inyecciones extra de anestésico para lograr la anestesia completa. Con este dato se puede comparar el obtenido con el 11% de los pacientes entre 17 y 65 años, que necesitaron inyecciones adicionales.

Este producto se debe administrar con cautela en pacientes con disfunción hepática, disfunción renal y en pacientes asmáticos. Los pacientes que padecen de hipertensión arterial, distúrbios coronarios o cardiovasculares (principalmente si están relacionados con una secuela de fiebre reumática aguda) deben evitar el uso de anestésicos que contienen vasoconstrictores, como es el caso de este producto.

En estudios clínicos se le administró articaína 4% a 61 pacientes de 4 a 16 años de edad. A 51 de estos pacientes pediátricos se les administraron de manera segura dosis entre 0,76 mg/kg y 5,65 mg/kg (0,9 a 5,1 ml) para la realización de procedimientos simples y a 10 pacientes, dosis entre 0,37 mg/kg y 7,48 mg/kg (0,7 a 3,9 ml) para la realización de procedimientos complejos. Con respecto a las dosis de articaína superiores a 7,00 mg/kg no se tiene un resultado conclusivo con el objetivo de evaluar la seguridad de su uso porque no usaron en un número suficiente de pacientes pediátricos. No se observaron efectos adversos fuera de lo común en estos pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes pediátricos estudiados necesitó inyecciones adicionales de anestésicos para llegar a la anestesia completa. Aún no se han determinado los datos de seguridad y eficacia correspondientes a los pacientes pediátricos menores de 4 años, por tal motivo se recomienda que no se les administre el producto.

Este producto se encuentra en la Categoría C en lo que se refiere a efectos teratogénicos durante el embarazo.

En estudios realizados durante todo el proceso de organogénesis en conejos no se observó toxicidad embrionfetal con la administración de dosis de articaína 4% de hasta 40 mg/kg por vía subcutánea, tampoco con ratones usando la dosis de 80 mg/kg (aproximadamente dos veces la dosis máxima recomendada para hombres y mujeres pero calculando con referencia a mg/m²). En conejos, la dosis de 80 mg/kg (aproximadamente 4 veces la dosis máxima recomendada para humanos sobre la base de mg/m²) causó la muerte fetal y el aumento de las variaciones esqueléticas fetales; sin embargo, estos efectos se pueden atribuir a la toxicidad materna grave, del mismo modo que la ocurrencia de convulsiones observada con la administración de esta dosis. Cuando se administró clorhidrato de articaína por vía subcutánea a ratones hembra toda la gestación y lactancia la dosis de 80 mg/kg (aproximadamente dos veces la dosis máxima recomendada para humanos con base en mg/m²) aumentó el número de natimortos y tuvo un efecto adverso en la evolución posnata, una medida del aprendizaje, en la cría. Dicha dosis también produjo toxicidad materna grave en algunos animales. La dosis de 40 mg/kg (aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada para humanos sobre la base de mg/m²) no produjo estos efectos. Un estudio semejante utilizando el producto clorhidrato de articaína 40 mg/mL + epinefrina 10 mcg/mL, en vez de solamente clorhidrato de articaína, provocó la toxicidad materna pero no causó efectos sobre la prole. No existen estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y los estudios sobre la reproducción realizados en animales no siempre dan resultados que se puedan extrapolar para el caso de los seres humanos. Se recomienda que este producto se use durante el embarazo apenas si los posibles beneficio justifican el posible riesgo que representa para el feto. Todavía no hay datos disponibles sobre la posible excreción de la articaína a través de la leche humana y, como muchos fármacos se excretan de esa forma, se recomienda cuidado especial cuando se administra este producto a madres durante el período de lactancia.

9. Interacciones medicamentosas

De acuerdo con los estudios realizados por P. Henry y J. Van der Driessche del laboratorio de farmacología de Rennes University Hospital Center, el uso de un anestésico local asociado al consumo de alcohol y/o medicación sedativa interfiere directamente en la eficacia del anestésico potencialmente aumentando o disminuyendo su tiempo de acción y su potencia. Este producto no se debe usar en pacientes que hagan uso de medicamentos provocan alteraciones de la presión arterial como inhibidores de la monoaminooxidasa, antihipertensivos tricyclics y fenotiazinas. Pueden ocurrir serias arritmias cardíacas si se emplean preparaciones con vasoconstrictores durante o después de la administración de halotano, tricloroetileno, ciclopropano o cloroformo. La administración simultánea de fármacos vasopresores y de drogas oxicíticas del tipo ergot puede causar hipertensión severa persistente o accidentes vasculares cerebrales

10. Reacciones adversas

Los efectos colaterales son similares a los observados con otros anestésicos locales del tipo amida. Las acciones adversas, en general, están relacionadas con la dosificación y pueden resultar de altos niveles plasmáticos causados por dosis excesiva, absorción rápida, o inyección intravascular accidental, o también pueden ser el resultado de hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia reducida por parte del paciente.

Pueden ocurrir efectos sobre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Las manifestaciones del SNC pueden ser de excitación o depresión, como fotofobia, irritabilidad, aprensión, euforia, confusión, mareos, somnolencia, zumbidos, visión borrosa, vómitos, sensación de calor, frío, hormigueo, temblores, pérdida de la conciencia, depresión y parada respiratoria.

Las manifestaciones cardiovasculares normalmente son de depresión del sistema y caracterizadas por bradicardia, hipotensión y colapso cardiovascular, que pueden consistir, ante una parada cardíaca. Los signos y síntomas de una función cardiovascular deprimida comúnmente son el resultado de una reacción vasovagal pero, eventualmente, pueden ser el resultado de un efecto directo de la droga. Caso de paréresia (comúnmente en la mandíbula) se ha reportado con el uso de Articaïne. Los tratamientos de auxilio para estas manifestaciones deben estar al alcance del profesional para el caso de ser necesaria una acción rápida.

Prácticamente no existe la alergia a los anestésicos locales del tipo amida, a pesar de que sean fáciles son extremadamente raras las reacciones alérgicas documentadas y reproducibles. Las manifestaciones alérgicas suaves se caracterizan por lesiones cutáneas, urticaria, edema. Las reacciones anafilácticas son sumamente raras. Las manifestaciones neurológicas, por ejemplo deficiencia neurológica persistente, asociadas al uso de anestésicos locales pueden estar relacionadas a la técnica utilizada, la dosis total de anestésico administrada, la vía de administración y las condiciones físicas del paciente.

11. Sobredosis

Las reacciones generalizadas sobre el sistema nervioso central o las reacciones cardiovasculares generalmente están relacionadas con altos niveles plasmáticos debidos a inyección intravascular accidental o a sobredosificación. (Ver *Advertencias y Reacciones adversas*).

Tratamiento de las emergencias causadas por el uso de anestésicos locales: el primer aspecto que hay que considerar es la prevención, que se debe realizar por medio de una monitoreo cuidadoso y constante de los signos vitales cardiovasculares y respiratorios y del nivel de conciencia del paciente después de cada inyección de anestésico local. Ante la primera señal de alteración se debe administrar oxígeno. Tanto en caso de convulsiones como de hipoventilación, el primer paso consiste en mantener las vías aéreas desobstruidas ayudando o controlando la ventilación necesaria. Se debe favorecer la circulación. Si a pesar de un auxilio respiratorio adecuado las convulsiones continúan, se aconseja tratar con anticonvulsionantes apropiados. El profesional debe estar familiarizado no sólo con los anestésicos locales sino también con los anticonvulsionantes. El tratamiento de soporte de depresión circulatoria puede exigir la administración de fluidos por vía intravenosa y, en caso de necesidad, de un vasopresor. Si no se tratan inmediatamente, tanto la convulsión como la depresión cardiovascular pueden conducir a hipoxia, acidosis, bradicardia, arritmia y parada cardíaca. En caso de parada cardíaca se debe proceder a reanimación cardiopulmonar.

12. Condiciones de almacenamiento

El producto debe ser conservado en su envase original, en temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la luz. El plazo de validez de este producto es 24 meses, contados a partir de la fecha de fabricación.

Número do Lote, Fecha de fabricación y validez (mes/año): Ver el Cartucho.

VENDA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA. PRODUCTO DE USO EXCLUSIVAMENTE PROFESIONAL.	
ARTICAINE	
articaïne hydrochloride + epinephrine	
English	

Pharmaceutical form - Injectable solution

Presentation - Box containing 2, 3 or 5 blisters with 10 cartridges of 1.8 mL each

Exclusively for parenterally use by means of nerve blockade or infiltration injection

FOR ADULT AND/OR PEDIATRIC USE

COMPOSITION:

Each mL of ARTICAINE1:100.000 injectable solution contains:
Articaïne hydrochloride.....40.0 mg
Epinephrine Base10.0 µg
Excipients: c.f.1.0 mL
Excipients: Sodium Metabisulfite, Sodium Chloride and Water for Injection.

COMPOSITION:

Each mL of ARTICAINE1:200.000 injectable solution contains:
Articaïne hydrochloride.....40.0 mg
Epinephrine Base5.0 µg
Excipients: c.f.1.0 mL
Excipients: Sodium Metabisulfite, Sodium Chloride and Water for Injection.

Content: 20, 30 or 50 cartridges.

THE USE IN CHILDREN UNDER 4 YEARS OLD IS NOT

RECOMMENDED. CHECK THE DOSAGE TABLE IN POSOLOGY.

ASK YOUR PATIENT TO INFORM ABOUT THE OCCURRENCE OF ANY UNDESIRABLE REACTION AFTER THE USE OF THE PRODUCT.

ASK YOUR PATIENT ABOUT OTHER DRUGS THAT HE MIGHT BE USING.

THE PRODUCT SHOULD ONLY BE USED IN PREGNANT WOMEN AND IN NURSING MOTHERS WITH THE GUIDANCE OF THE HEALTH CARE PROFESSIONAL IN CHARGE.

THIS PRODUCT SHOULD BE KEPT IN ITS ORIGINAL

PACKAGE, AT ROOM TEMPERATURE (BETWEEN 15°C AND 30°

C), PROTECT FROM LIGHT.

DO NOT USE THIS PRODUCT IF SHELF-LIFE HAS EXPIRED.

BEFORE USE, OBSERVE THE PRODUCT'S ASPECT.

PARTIALLY USED CARTRIDGES SHOULD NOT BE REUSED.

EVERY DRUG SHOULD BE KEPT OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

TECHNICAL INFORMATION FOR THE HEALTH CARE PROFESSIONALS

1. Pharmacological characteristics

Articaïne Hydrochloride

Classification: Amide.

Synonyms: Carticaine.

Chemical Formula: 3-N-propylamino-propionyl-1-amino-2-carbomethoxy-4-methylthiophene hydrochloride.

Potency: 1.5 times the potency of lidocaine.

Toxicity: Similar to lidocaine and procaine.

Action Mechanism: Articaïne hydrochloride stabilizes the neuronal membrane by inhibiting the ionic flow that is necessary to the start and conduction of the impulses, causing a local anesthetic effect. It possesses many of the physical-chemical characteristics that are common to other local anesthetics, except for the aromatic moiety and the degree of protein binding. This product provides 60 to 75 minutes of pupal anesthesia 180 to 360 minutes of soft tissue anesthesia. It has been claimed that articaïne is able to diffuse through soft and hard tissues more reliably than other local anesthetics. In fact, it has been clinically claimed that articaïne infiltration in the upper jaw may occasionally provide anesthesia on the soft palate tissues, therefore rendering needless the palate infiltration, which can be traumatic.

Absorption: After a injection in submucosa of articaïne + epinephrine solution, articaïne reaches its plasmatic concentration peak after approximately 25 minutes of a unique injection and 48 minutes after three doses. The maximum articaïne plasmatic levels reached after 68 mg and 204 mg are 385 and 900 ng/mL respectively.

Distribution: Approximately 60 to 80% of the articaïne hydrochloride binds itself to plasmatic human albumin and gama-globulins at a temperature of 98,6°F *in vitro*. *In vitro* studies show that 5-10% of articaïne is metabolized by isoenzyme P450 of the human hepatic microsomal system.

Metabolism: Articaïne is the only local anesthetic of the amide type that contains a thiophene group. Besides, articaïne hydrochloride is the only largely used local anesthetic of the amide type that contains an ester group, which makes its biotransformation possible in the blood (by plasmatic esterase) as much as in the liver (by hepatic microsomal enzymes). Articaïne degradation is initiated by the hydrolysis of the carboxylic and ester groups to give free carboxylic acid. Its major metabolite, articaïne acid, is pharmacologically inactive and undergoes additional biotransformation into articaïne glucuride. *In vitro* studies show that the human microsomal hepatic system P450 isoenzyme metabolizes around 5 to 10% of the available articaïne, resulting in an almost quantitative conversion to articaïne acid.

Additional metabolites have been shown in animal studies. From this point, the reaction can go many ways: cleavage of the carboxylic acid, formation of an acid amide group by internal cyclization and oxidation.

Excretion: Articaïne is excreted via the kidneys, being approximately 10% unchanged and 90% in the form of metabolites. Around 53 to 57% of the administered dose is eliminated in the first 24 hours after administration in submucosa.

Vasodilator Properties: Articaïne has a vasodilating effect equivalent to that of lidocaine.

Onset of action: By infiltration, 1 to 2 minutes and by mandibular block, 2 to 2 ½ minutes.

Half-life: ½ hour.

Epinephrine

Other chemical names: Adrenaline.

It is a sympathomimetic amine, being chemically recognized as 3,4-dihydroxy (methylamino) methyl benzilic alcohol. It acts on both alfa and beta-adrenergic receptors, where beta effects predominate. It has been used in minimal concentrations which permit a prolonged anesthetic effect, necessary for lengthy surgical interventions or where major bleeding occurs.

2. Efficacy Results

Several clinical trials have been performed to evaluate the capacity of the anesthetics to block the conduction in the axons of the peripheral nervous system and its effectiveness in pain control, as well as its safety during use, among which, the following are the most important:
- Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: Safety of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 132:177-185, 2001.
- Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: Articaïne hydrochloride in pediatric dentistry: safety and efficacy of a new amide-type local anesthetic, *Pediatric Dent* 22:307-311, 2000.

- Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of articaïne: a new amide local anesthetic, *J Am Dent Assoc* 131:535-642, 2000.

- Knoll-Köhler E, Rupprecht S: Articaïne for local anaesthesia in dentistry: a lidocaine controlled double blind cross-over, *Eur J Pain* 13:59-63, 1992.

- Schulze-Husmann M: *Experimental evaluation of the new local anesthetic Ultracaine (articaïne HCl) in dental practice*, doctoral dissertation, Bonn, 1974, University of Bonn.

3. Indications

The product is indicated for local anesthesia by nerve blockade or infiltration in simple or complex dental and periodontal procedures.

4. Contraindications

The product is contraindicated in patients with a known history of hypersensitivity to local anesthetics of the amide type or to any other substance present in formula and in patients receiving drugs known to produce blood pressure alterations, as MAO inhibitors, tricyclic antidepressants and phenothiazines. Caution should be exercised when this product is used in pregnant or nursing mothers or asthmatic patients (See **Warnings**).

5. Administration and storage conditions after opening cartridge

This product is intended exclusively for professional use. The recommended specific techniques and procedures of local anesthesia in the oral cavity should be used. This product should be kept in its original package, at room temperature (between 15°C and 30°C). Protect from light.

Partially used cartridges should not be reused. It is recommended that chemical disinfection of the cartridge cap be accomplished by wiping it thoroughly with a pledget of cotton that has been moistened with 70% ethyl alcohol just prior to use. Immersion is not recommended. During administration, it is recommended to perform a slight aspiration in order to avoid the risks of an undesirable intravascular injection.

6. Posology

As occurs with all local anesthetics, dosages vary and depend on the area to be anesthetized, the vascularity of tissues, the number of nerve segments to be blocked, the individual tolerance and the technique of anesthesia. The least administered. The necessary dosage must be determined on an individual basis.

volume of injection that results in effective local anesthesia should be

For normal healthy adults, the maximum dose of articaïne hydrochloride administered by submucous infiltration and/or nervous blockade MUST NOT EXCEED 7 mg/ body weight kilograms (or the equivalent to 0,175 mL/kg)."

**Maximum Dose: 7.0 mg of articaïne hydrochloride/kg
(Each 1.8 mL cartridge contains 72 mg of articaïne hydrochloride)**

Weight (Kg)	Number of Cartridges (Maximum dose of articaïne hydrochloride)
10	0.5 (70 mg)
20	1.5 (140 mg)
30	2.5 (210 mg)
40	3.5 (280 mg)
50	4.5 (350 mg)
60	5.5 (420 mg)
70	6.5 (490 mg)
80	7.5 (560 mg)
90	8.5 (630 mg)
100	9.5 (700 mg)

The following table summarizes the usually recommended volumes and dosages of the product for several types of anesthetic procedures. The dosages suggested in this table are for normal healthy adults, administered by infiltration in submucosa and/or nerve blockade.

Procedure	Product Volume (mL)	Number of Product CartridgesTotal	Dose of articaïne hydrochloride (mg)
Infiltration	0.5 - 2.5	0.3 - 1.4	20.0 - 100.0
Nerve Blockade	0.5 - 3.4	0.3 - 1.9	20.0 - 136.0
Oral Surgery	1.0 - 5.1	0.5 - 2.8	40.0 - 204.0

THE VOLUMES SUGGESTED ABOVE ARE GIVEN JUST AS A GUIDE. OTHER VOLUMES CAN BE USED, AS LONG AS THE MAXIMUM RECOMMENDED DOSE (7.0 mg/kg) IS NOT EXCEEDED.

The maximum dose recommended for children with less than 10 years, with normal lean body mass and normal body development, should be determined by the application of one of the standard pediatric drug formulas (e.g., Clark's rule). The use on pediatric patients under 4 years old is not recommended. The injected amount must be determined as a function of the child's age and weight, and also surgery complexity. The equivalent to 7 mg/body weight kilograms (0.175 mL/kg) must not be exceeded.

The maximum recommended dosage for epinephrine-sensitive patients, such as ASA III and ASA IV, and patients with clinical symptoms of hyperthryroidism, is 0.04 mg of epinephrine (or the equivalent to 2 cartridges of the Articaïne 1:200.000) per appointment.

During administration, it is recommended to perform a slight aspiration in order to avoid the risks of intravenous injection. To perform the aspiration, the needle must be repositioned until there is no blood return with the aspiration. However, the absence of blood in the syringe does not guarantee that intravascular injection was avoided.

Doses indicated are the maximum suggested for normal healthy individuals: they should be decreased for debilitated or elderly patients, in children, and renal or hepatic impaired patients (See **Warnings** and **Use in elderly, children and other risk groups**).

The onset and duration of the anesthesia are proportional to the volume and dosage (total dose) of the used anesthetic. Caution should be exercised when using great volumes, since the incidence of collateral effects can be related to the dose.

7. Warnings

The safety and efficacy of local anesthetics depend on the recommended dosage, the correct technique, on a previously done anamnesis, on the adequate precautions and on the quickness and skill of the Professional in the intervention of emergency cases. The lowest dose that results in effective anesthesia should be used. The frequent administration of the product may cause a rise in the plasmatic levels due to the slow metabolic degradation. The tolerance may vary according to the patient's state, children since weakened patients, with advanced age and serious disease patients must have reduced dosages administered, according to their age and physical conditions. Special care is recommended for frequent administration in patients with liver or kidney disturbances, since the metabolism in these patients will be compromised. Special attention should be taken in the administration of local anesthetics to patients with a history of sensitivity or allergy to the components of the formula. Serious cardiac arrhythmia may occur if preparations containing vasoconstrictors are used in patients during or after the administration of halotane, trichloroethylene, cyclopropane or chloroform. This product must also be used with caution in patients with reduced cardiovascular function, since these patients can be less able to compensate the functional alterations associated with the delay of A-V conduction caused by these drugs. In patients with peripheral vascular disease, there is a little potential risk that vasoconstrictors cause ischemic injury or local necrosis. The presence of Sodium Metabisulfite in the formula must be taken into account when treating patients who are susceptible to asthma.

This sensitivity to sulfite is more commonly observed in asthmatic individuals rather than in non-asthmatics. The patient must be previously informed of the possibility of temporary loss of sensitivity and muscle function, after infiltrations and nerve blocks. Parents should be advised, as well as people liable for patients with mental disturbance, to observe them, in order to avoid possible inadvertent trauma to the lips. The cardiovascular and respiratory vital signs must be carefully monitored, as well as the patient's state of consciousness after each injection of local anesthetics. Disquiet, anxiety, dizziness, visual blurs, tremors, depression or sleepiness can be early signs of central nervous system toxicity. Small doses of local anesthetics injected in dental blockades may produce adverse reactions similar to the systemic toxicity observed in unintentional intravascular injections of larger dosages. There are reports of mental confusion, convulsions, respiratory depression and/or respiratory arrest, and cardiovascular stimulation or depression. These reaction can be caused by intra-arterial injection with retrograde flow in the brain circulation. The patients in which the blockades are performed, must be continuously observed. The accidental intravascular injection can be associated to the occurrence of convulsions, followed by central nervous system or cardiovascular depression and coma, finally progressing to respiratory arrest. The surgeon dentists and/or clinicians that use local anesthetics must be well trained in the diagnosis and treatment of emergencies that may arise from its use. Reanimation equipment, oxygen and other drugs must be available for immediate use. There were not performed tests to evaluate the carcinogenic potential of articaïne hydrochloride in animals. Five standard tests regarding immunogenicity, including 3 *in vitro* tests (Ames test in non-mammals, chromosomal aberration in Chinese hamster ovary and genetic mutation tests in mammals) and two micronuclei *in vivo* tests performed in mice (one using articaïne 4% and another articaïne hydrochloride) did not show mutagenic effects. There were not observed effects over fertility in adult male and female rats that were received subcutaneous articaïne 4% in dosages up to 80 mg/kg/day (approximately two times the maximum recommended dosage for man and women in mg/m²).

8. Use in elderly, children and other risk groups

In clinical trials, 54 patients between 65 and 75 years, and 11 patients with 75 years and over, received articaïne 4%. Among all patients between 65 and 75 years, doses from 0.43 mg/kg to 4.76 mg/kg (0.9 to 11.9 mL) were administered safely to 35 patients for simple procedures and doses from 1.05 mg/kg to 4.27 mg/kg (1.3 to 6.8 mL) were administered safely to 19 patients for complex procedures. Among the 11 patients with 75 years old, doses from 0.78 mg/kg to 4.76 mg/kg (1.3 to 11.9 mL) were administered safely to 7 patients for simple procedures and doses of 1.2 mg/kg to 2.17 mg/kg (1.3 to 5.1 mL) were administered to 4 patients for complex procedures.

No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Approximately 6% of patients between the ages of 65 and 75 years and none of the 11 patients with 75 years of age or older required additional injections of anesthetic for complete anesthesia compared with 11% of patients between 47 and 65 years old who required additional injections.

Caution should be used in patients with severe hepatic disease. Articaïne 4% should also be used with caution in patients with impaired cardiovascular function, since they may be less able to compensate for functional changes associated with the prolongation of A-V conduction produced by these drugs. In clinical trials, 61 Pediatric patients between the ages of 4 and 16 years received articaïne 4%. Among these pediatric patients, doses from 0.76 mg/kg to 5.65 mg/kg (0.9 to 5.1 mL) were administered safely to 51 patients for simple procedures and doses between 0.37 mg/kg and 7.48 mg/kg (0.7 to 3.9 mL) were administered safely to 10 patients for complex procedures. However, there was insufficient exposure to articaïne 4% at doses greater than 7.00 mg/kg in order to assess its safety in pediatric patients. No unusual adverse events were noted in these Patients. Approximately 13% of these pediatric patients required additional injections of anesthetic for complete anesthesia. Safety and effectiveness in pediatric patients below 4 years have not been established, therefore the use of this drug in these patients is not recommended.

This product is placed in category C for teratogenic effect in pregnancy. The embryofetal toxicity of subcutaneous administration of articaïne 4% in dosages of up to 40 mg/kg during all the organogenic process in rabbits and in dosages of up to 80 mg/kg in rats (approximately two times the maximum recommended dosage for man and women in mg/m²) was not observed in the development trials. In rabbits, the dose of 80 mg/kg (approximately four times the maximum recommended dosage for man and women in mg/m²) has caused fetal death and a rise in fetal skeletal variations, but these effects can be due to severe maternal toxicity, including the occurrence of convulsions observed with this dosage. When articaïne hydrochloride was subcutaneous administered during all pregnancy and lactation, the dosage of 80 mg/kg (approximately twice the maximum recommended dosage for man and women in mg/m²) has risen the number of stillborn and had an adverse effect passive avoiding, one measure of learning in puppies. This dosage also produced severe maternal toxicity in some animals. The dosage of 40 mg/kg (approximately the maximum recommended dosage for man and women in mg/m²) did not produced these effects. One similar study using this product (articaïne hydrochloride 40 mg/mL + epinephrine 10µg/mL) instead of just articaïne hydrochloride, produced maternal toxicity, but did not affect the offspring. There are no adequate and well controlled trials in pregnant women and the studies about animal reproduction are not always predictive of human responses. The recommendation is that the product should be used during pregnancy only if the possible benefits justify the potential risk to the fetus. There is no available data about the possible excretion of articaïne in human milk, and since many drugs are excreted in such a way, special caution is recommended when administering this product in nursing mothers.

9. Drug Interactions

According to studies undertaken by P. Henry and J. Van der Driessche of the pharmacology laboratory of the *Rennes University Hospital Center*, the use of local anesthetic associated with the consumption of alcohol and/or tranquilizing medication directly interferes in the efficiency of the anesthetic, potentially increasing or decreasing its time of action and potency. The product

should not be used in patients in treatment with drugs known to affect blood pressure, as monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants or phenothiazines. Serious cardiac arrhythmia may occur if preparations containing vasoconstrictors are used in patients during or after the administration of halotane, trichloroethylene, cyclopropane or chloroform. Concurrent administration of vasopressor drugs and ergot-type oxytocic drugs may cause severe, persistent hypertension or cerebrovascular accidents.

10. Adverse Reactions

Side effects following the product administration are