

23. juni 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Septocaine, injektionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 20897

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Septocaine

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 40 mg articainhydrochlorid og 10 mikrogram adrenalin (som adrenalintartrat).

Hver cylinderampul med 1,7 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 68 mg articainhydrochlorid og 17 mikrogram adrenalin (som adrenalintartrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

natriummetabisulfit (E223), natriumchlorid, natriumhydroxid.

Septocaine indeholder 0,76 mg natrium pr. 1 ml opløsning, dvs. 1,29 mg/1,7 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Lokal og lokal-regional anæstesi ved tandlægeprocedurer.

Septocaine er indiceret til voksne, unge og børn over 4 år (eller fra 20 kg).

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Må kun anvendes af læger eller tandlæger.

Dosering

Den laveste dosis, der fører til effektiv anæstesi, bør anvendes til alle populationer. Den påkrævede dosis skal bestemmes individuelt.

Ved en rutinemæssig procedure er den normale dosis for voksne patienter én cylinderampul, men indholdet af mindre end én cylinderampul kan være tilstrækkeligt til effektiv anæstesi. Efter tandlægens skøn kan det være påkrævet med flere cylinderampuller til mere omfattende procedurer uden at den maksimale anbefalede dosis overskrides.

Ved de fleste rutinemæssige dentale procedurer er det bedst at anvende Septanest 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml.

Ved mere komplekse procedurer, såsom behov for udtalt hæmostase, er anvendelse af Septocaine 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml at foretrække.

*Samtidig brug af sedativer for at reducere patientens angst:*

Den maksimale sikre dosis af lokal anæstetika kan reduceres til sederede patienter grundet additiv virkning på depression af centralnervesystemet (se pkt. 4.5).

* **Voksne og unge (12-18 år)**

Den maksimale dosis articain til voksne og unge er 7 mg/kg med en absolut maksimal dosis articain på 500 mg. Den maksimale dosis articain på 500 mg svarer til en rask voksen, der vejer mere end 70 kg.

Nedenstående tabel viser den maksimale anbefalede dosis:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Patientens legemsvægt (kg)** | **Maksimal dosis articain-hydrochlorid (mg)** | **Adrenalin-dosis (mg)** | **Samlet volumen (ml) og tilsvarende antal cylinderampuller (1,7 ml)** |
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (4,1 cylinderampuller) |
| 50 | 350 | 0,088 | 8,8 (5,2 cylinderampuller) |
| 60 | 420 | 0,105 | 10,5 (6,2 cylinderampuller) |
| 70 eller derover  | 490 | 0,123 | 12,3 (7,0 cylinderampuller) |

* **Børn (4-11 år)**

Sikkerheden af Septocaine hos børn i alderen 4 år og yngre er ikke blevet fastslået. Der er ingen tilgængelige data.

Den mængde, der skal injiceres, skal bestemmes ud fra barnets alder og vægt og operationens omfang. Den gennemsnitlige effektive dosis articain er 2 mg/kg og 4 mg/kg til henholdsvis simple og komplekse procedurer. Den laveste dosis, der giver effektiv dentalbedøvelse, bør anvendes. Hos børn i alderen 4 år (eller fra 20 kg) og derover er den maksimale dosis articain 7 mg/kg, dog med en absolut maksimal dosis på 385 mg articain til et raskt barn på 55 kg.

Nedenstående tabel viser den maksimale anbefalede dosis:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Patientens legemsvægt (kg)** | **Maksimal dosis articain-hydrochlorid (mg)** | **Adrenalin-dosis (mg)** | **Samlet volumen (ml) og tilsvarende antal cylinderampuller (1,7 ml)** |
| 20 | 140 | 0,035 | 3,5 (2,1 cylinderampuller) |
| 30 | 210 | 0,053 | 5,3 (3,1 cylinderampuller) |
| 40 | 280 | 0,070 | 7,0 (4,1 cylinderampuller) |
| 55 | 385 | 0,096 | 9,6 (5,6 cylinderampuller) |

* **Særlige populationer**

*Ældre og patienter med nyresygdomme:*

På grund af manglende kliniske data skal der udvises særlig omhu for at indgive den laveste dosis, der fører til effektiv anæstesi hos ældre patienter samt hos patienter med nyresygdomme (pkt. 4.4 og 5.2).

Der kan forekomme forhøjede produktplasmaniveauer hos disse patienter, især efter gentagen brug. Ved behov for gentagen injektion skal patienten nøje overvåges for at identificere tegn på relativ overdosering (se pkt. 4.9).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der skal udvises særlig omhu for at indgive den laveste dosis, der fører til effektiv anæstesi hos patienter med nedsat leverfunktion, især efter gentagen brug, selvom 90 % af articain først inaktiveres af uspecifikke plasmaesteraser i væv og blod.

*Patienter med mangel på plasmakolinesterase*

Forhøjede produktplasmaniveauer kan forekomme hos patienter med mangel på kolinesterase eller som er under behandling med acetylcholinesterasehæmmere, da 90 % af produktet inaktiveres af plasmaesteraser, se pkt. 4.4 og 5.2. Derfor bør den laveste dosis, der fører til effektiv anæstesi, anvendes.

Administration

Infiltration og perineural anvendelse i mundhulen.

Lokalanæstetika bør injiceres med forsigtighed, når der er inflammation og/eller infektion på injektionsstedet. Injektionshastigheden skal være meget langsom (1 ml/min).

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Dette lægemiddel må kun anvendes af eller under tilsyn af læger eller tandlæger, der er tilstrækkeligt uddannet og bekendt med diagnosticering og behandling af systemisk toksicitet. Der skal sikres adgang til passende genoplivningsudstyr og lægemidler før induktion af regional anæstesi med lokalanæstetika for at muliggøre hurtig behandling af eventuelle respiratoriske og kardiovaskulære nødsituationer. Patientens bevidsthedsstatus skal monitoreres efter hver injektion af lokalanæstetikum.

Ved anvendelse af Septocaine til infiltration eller regional blokade skal injektionen altid foretages langsomt og med forudgående aspiration.

Se pkt. 6.6 for vejledning om håndtering af lægemidlet før administration.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for articain (eller ethvert andet lokalanæstesimiddel af amidtypen), adrenalin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med epilepsi, der ikke er kontrolleret med behandling.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden brug af dette lægemiddel, er det vigtigt:

* At spørge ind til patientens aktuelle behandlinger og anamnese
* At opretholde verbal kontakt med patienten
* At have genoplivningsudstyr tilgængeligt (se pkt. 4.9)

**Særlige advarsler**

Dette lægemiddel skal anvendes med særlig forsigtighed til patienter med følgende lidelser, og udsættelse af tandkirurgi bør overvejes, hvis tilstanden er alvorlig og/eller ustabil.

*Patienter med hjerte-kar-sygdomme:*

Der bør anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi, ved:

* Hjerteimpuls- og ledningsforstyrrelser (fx. 2. eller 3. grads atrioventrikulært blok, udtalt bradykardi)
* Akut dekompenseret hjertesvigt (akut kongestivt hjertesvigt)
* Hypotension
* Patienter med paroksysmal takykardi eller absolutte arytmier med hurtig hjertefrekvens
* Patienter med ustabil angina eller en anamnese med nylig (mindre end 6 måneder) myokardieinfarkt.
* Patienter med nylig (3 måneder) bypassoperation i kranspulsårene
* Patienter, der tager non-kardioselektive beta-blokkere (fx. propranolol) (risiko for hypertensionskriser eller alvorlig bradykardi), (se pkt. 4.5)
* Patienter med ukontrolleret hypertension
* Samtidig behandling med tricykliske antidepressiva, da disse aktive stoffer kan intensivere adrenalinets kardiovaskulære virkninger (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel skal bruges med forsigtighed til patienter med følgende lidelser:

*Patienter med epileptisk sygdom:*

På grund af deres konvulsive virkninger skal alle lokalanæstetika anvendes med største forsigtighed.

*Patienter med mangel på plasmakolinesterase*

Der kan være mistanke om mangel på plasmakolinesterase, når der opstår kliniske tegn på overdosis ved sædvanlig dosis af anæstetikum, og når en vaskulær injektion er udelukket. I dette tilfælde skal den næste injektion gives forsigtigt, og der skal anvendes en nedsat dosis.

*Patienter med nyresygdom*:

Der bør anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi.

*Patienter med svær leversygdom:*

Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed ved tilstedeværelsen af leversygdom, selvom 90 % af articain først inaktiveres af uspecifikke plasmaesteraser i væv og blod.

*Patienter med myasthenia gravis, der behandles med acetylcholinesterasehæmmere:*

Der bør anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi.

*Patienter med porfyri*

Septocaine må kun anvendes til patienter med akut porfyri, når der ikke findes et mere sikkert alternativ. Der bør træffes passende forholdsregler for alle patienter med porfyri, da dette lægemiddel kan udløse porfyri.

*Patienter, der modtager samtidig behandling med halogenerede inhalationsanæstetika*

Der bør anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi (se pkt. 4.5).

*Patienter, der modtager behandling med trombocythæmmere/antikoagulantia:*

På grund af højere blødningsrisiko skal Septocaine gives med forsigtighed til patienter, der bruger trombocythæmmere/antikoagulantia eller som lider af koagulationsforstyrrelser. Den højere blødningsrisiko er i højere grad forbundet med proceduren end med lægemidlet.

*Ældre patienter*:

Der kan forekomme forhøjede produktplasmaniveauer hos ældre patienter, især efter gentagen brug. Ved behov for gentagen injektion skal patienten nøje overvåges for at identificere tegn på relativ overdosering (se pkt. 4.9).

Der bør derfor anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi.

Anvendelse af Septanest 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning i stedet for Septocaine 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning bør overvejes på grund af dets lavere adrenalinindhold på 5 mikrogram/ml til:

* *Patienter med kardiovaskulære sygdomme* (for eksempel hjertesvigt, koronar hjertesygdom, myokardieinfarkt i anamnesen, hjertearytmi, hypertension)
* *Patienter med cerebrale cirkulationsforstyrrelser, anamnese med slagtilfælde*

Det anbefales, at tandbehandling med articain/adrenalin udskydes i seks måneder efter et slagtilfælde på grund af den øgede risiko for tilbagevendende slagtilfælde.

* *Patienter med ukontrolleret diabetes:*

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed på grund af adrenalinets hyperglykæmiske virkning.

* *Patienter med thyreotoksicose:*

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed på grund af adrenalinindholdet.

* *Patienter med fæokromocytom:*

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed på grund af adrenalinindholdet.

* *Patienter med disponering for akut snævervinklet glaukom:*

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed på grund af adrenalinindholdet.

Der bør anvendes den laveste dosis, der resulterer i effektiv anæstesi.

***Dette lægemiddel skal anvendes forsvarligt og effektivt under passende forhold:***

Adrenalin hæmmer blodgennemstrømningen i tandkødet, hvilket kan forårsage lokal vævsnekrose.

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af længerevarende eller irreversibel nervelæsion og gustatoriske tab efter mandibular blokade med analgetika.

Den lokalbedøvende virkning kan reduceres, hvis lægemidlet injiceres i et inflammeret eller inficeret område.

Dosis skal også reduceres i tilfælde af hypoksi, hyperkaliæmi og metabolisk acidose.

Der er risiko for bidtraume (læber, kinder, slimhinder og tunge), særligt hos børn. Patienten skal oplyses om ikke at tygge tyggegummi eller spise, før normal følelse er vendt tilbage.

Dette lægemiddel indeholder natriummetabisulfit, et sulfit, der i sjældne tilfælde kan forårsage overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. cylinderampulle, dvs. det i det væsentlige betragtes som "natriumfrit".

Hvis der er risiko for en allergisk reaktion, skal der vælges et andet lægemiddel til anæstesi (se pkt. 4.3).

**Forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Risiko forbundet med utilsigtet intravaskulær injektion:*

Utilsigtet intravaskulær injektion kan forårsage pludselige høje niveauer af adrenalin og articain i det systemiske kredsløb. Dette kan være forbundet med alvorlige bivirkninger, såsom kramper, efterfulgt af CNS- og kardiorespiratorisk depression og koma, der udvikler sig til respirations- og kredsløbsstop.

For at sikre, at kanylen ikke penetrerer et blodkar under injektion, skal der således foretages aspiration, før det lokalbedøvende middel injiceres. Fravær af blod i sprøjten kan dog ikke fuldstændigt udelukke intravaskulær injektion.

*Risiko forbundet med intraneural injektion:*

Utilsigtet intraneural injektion kan bevirke, at lægemidlet diffunderer retrograd langs nerven.

For at undgå intraneural injektion og forebygge nerveskader i forbindelse med nerveblokader, skal kanylen altid trækkes lidt tilbage, hvis patienten oplever en følelse af elektrisk stød under injektion, eller hvis injektionen er særligt smertefuld. I tilfælde af nervelæsioner på grund af kanylen, kan den neurotoksiske virkning forværres af articains potentielle kemiske neurotoksicitet og tilstedeværelsen af adrenalin, da det kan forringe den perineurale blodtilførsel og forhindre lokal udvaskning af articain.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Interaktioner med articain**

***Interaktioner, der kræver forsigtighedsregler:***

**Andre lokalanæstetika**

Toksiciteten af lokalanæstetika er additiv.

Den samlede dosis af alle lokalanæstetika, der administreres, bør ikke overstige den maksimale anbefalede dosis for de anvendte lægemidler.

**Sedativer (CNS-depressiva, fx benzodiazepin, opioider):**

Hvis der anvendes sedativer til at reducere patientens angst, skal der anvendes nedsatte doser af anæstetika, da lokalanæstetika, såsom sedativer, er CNS-depressiva, hvilket i kombination kan have en additiv effekt (se pkt. 4.2).

**Interaktioner med adrenalin**

***Interaktioner, der kræver forsigtighedsregler:***

**Halogenerede flygtige anæstetika (fx halothan):**

Der bør anvendes reducerede doser af dette lægemiddel på grund af hjertets sensibilisering over for de arytmogene virkninger af katekolaminer: risiko for alvorlig ventrikularytmi.

Det anbefales at konsultere narkoselægen før administration af lokalanæstetika under universel anæstesi.

**Postganglionære adrenerge blokkere (fx guanadrel, guanethidin og rauwolfiaalkaloider):**

Der bør anvendes reducerede doser af dette lægemiddel under nøje medicinsk overvågning med omhyggelig aspiration på grund af mulig øgning i respons over for adrenerge vasokonstriktorer: risiko for hypertension og andre kardiovaskulære effekter.

**Non-selektive beta-adrenerge blokkere (fx propranolol, nadolol):**

Der bør anvendes reducerede doser af dette lægemiddel på grund af en mulig stigning i blodtrykket og en øget risiko for bradykardi.

**(TCAer) Tricykliske antidepressiva (fx amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, maprotilin og protriptylin):**

Dosis og administrationshastighed for dette lægemiddel bør reduceres på grund af øget risiko for alvorlig hypertension.

**COMT-hæmmere (catechol-O-methyltransferasehæmmere) (fx entacapon, tolcapon):**

Arytmier, forhøjet hjertefrekvens og blodtryksvariationer kan forekomme.

Der bør gives en reduceret mængde adrenalin ved dentalbedøvelse til patienter, der får COMT-hæmmere.

**MAO-hæmmere (både A-selektive (fx moclobemid) og ikke-selektive (fx phenelzin, tranylcypromin, linezolid):**

Hvis samtidig brug af disse lægemidler ikke kan undgås, bør dosis og administrationshastighed reduceres for dette produkt, og produktet skal anvendes under streng medicinsk overvågning på grund af mulig potensering af adrenalinens virkninger, hvilket kan medføre risiko for hypertensive kriser.

**Præpatater, der forårsager arytmier (fx antiarytmika som digitalis, quinidin):**

Dette lægemiddels administrationsdosis bør reduceres på grund af den øgede risiko for arytmi, når både adrenalin og digitalisglycosider administreres samtidigt til patienter. Omhyggelig aspiration før administration anbefales.

**Oxytociske præparater af ergot-typen (fx methysergid, ergotamin, ergonovin):**

Dette lægemiddel skal anvendes under nøje medicinsk overvågning på grund af additive eller synergistiske blodtryksstigninger og/eller iskæmisk respons.

**Sympatomimetiske vasopressorer (fx hovedsageligt kokain men også amfetaminer, phenylephrin, pseudoephedrin, oxymetazolin):**

Der er en risiko for adrenerg toksicitet.

Hvis der er anvendt sympatomimetisk vasopressor inden for 24 timer, bør den planlagte tandbehandling udsættes.

**Phenothiaziner (og andre neuroleptika):**

Anvendes med forsigtighed til patienter, der tager phenothiaziner på grund af risikoen for hypotension grundet mulig hæmning af adrenalineffekten.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg med articain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml såvel som med articain alene har ikke påvist bivirkninger på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Dyreforsøg har vist, at adrenalin er reproduktionstoksisk ved doser højere end den maksimale anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med brugen af articain hos gravide kvinder, undtagen under fødslen. Adrenalin og articain passerer placentabarrieren, selvom articain gør det i mindre grad end andre lokalanæstetika. Articains serumkoncentrationer målt hos nyfødte spædbørn var ca. 30% af moderniveauerne. I tilfælde af utilsigtet intravaskulær administration hos moderen kan adrenalin reducere den uterine perfusion.

Septocaine 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml må kun anvendes under graviditet, når der er foretaget en omhyggelig analyse af benefit-risk-forholdet.

På grund af det lavere adrenalinindhold skal brugen af Septanest 40 mg/ml + 5 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning, foretrækkes frem for Septocaine 40 mg/ml + 10 mikrogram/ml, injektionsvæske, opløsning.

Amning

Som et resultat af det hurtige fald i serumniveauer og hurtig udskillelse, findes der ikke klinisk relevante mængder af articain i modermælk. Adrenalin passerer ind i modermælken, men har også en kort halveringstid.

Det er normalt ikke nødvendigt at afbryde amning ved kortvarig brug, startende fra 5 timer efter anæstesi.

Fertilitet

Dyreforsøg med articain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml har ikke vist nogen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser forventes der ikke bivirkninger på fertiliteten hos mennesker.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kombinationen articainhydrochlorid og adrenalintartrat injektionsvæsk, opløsning kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed (herunder vertigo, synsforstyrrelser og træthed) efter administration af Septocaine (se pkt. 4.8). Patienter bør derfor ikke forlade tandlægeklinikken, før de har generhvervet deres evner (normalt inden for 30 minutter) efter tandbehandlingen.

* 1. **Bivirkninger**

**a) Sammendrag af sikkerhedsprofilen**

Bivirkninger efter administration af articain/adrenalin svarer til de bivirkninger, der observeres med andre lokale amidanæstetika/vasokonstriktorer. Disse bivirkninger er generelt dosisrelaterede. De kan også skyldes overfølsomhed, idiosynkrasi eller nedsat tolerance hos patienten. De hyppigste bivirkninger er forstyrrelser i nervesystemet, lokal reaktion på injektionsstedet, overfølsomhed, hjerteforstyrrelser og vaskulære lidelser.

Alvorlige bivirkninger er generelt systemiske.

**b) Tabel over bivirkninger**

De indberettede bivirkninger stammer fra spontane indberetninger, kliniske studier og litteraturen**.**

Hyppighedsklassifikationen følger konventionen: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 till <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse**  | **Hyppighed**  | **Bivirkninger**  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Almindelig | Gingivitis |
| **Immunsystemet**  | Sjælden  | Allergiske reaktioner1, anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner  |
| **Psykiske forstyrrelser**  | Sjælden | Nervøsitet/angst4  |
| Ikke kendt | Eufori |
| **Nervesystemet**  | Almindelig  | Neuropati: neuralgi (neuropatisk smerte) hypoæstesi/følelsesløshed (oral og perioral)4 hyperæstesi dysæstesi(oral og perioral), *herunder* dysgeusi (fx. metallisk smag, smagsforstyrrelse) ageusi allodyni termohyperæstesi hovedpine |
| Ikke almindelig | Brændende fornemmelse |
| Sjælden | Facialisparese2 Horners syndrom (øjenlågsptose, enoftalmus, miose). Somnolens (døsighed) Nystagmus |
| Meget sjælden | Paræstesi3 (vedvarende hypoæstesi og gustatorisk tab) efter mandibular nerveblokade eller efter blokade af nervus alveolaris inferior |
| **Øjne**  | Sjælden | Diplopi (lammelse af oculomotoriske muskler)4 Synsnedsættelse (midlertidig blindhed)4Ptose MiosisEnoftalmus |
| **Øre og labyrint** | Sjælden | Hyperakusi Tinnitus4  |
| **Hjerte** | Almindelig | BradykardiTakykardi |
| Sjælden | Palpitationer  |
| Ikke kendt | Ledningsforstyrrelser (atrioventrikulært blok) |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig | Hypotension (med muligt kredsløbskollaps) |
| Ikke almindelig | Hypertension |
| Sjælden | Hedeture |
| Ikke kendt | Lokal/regional hyperæmiVasodilatation Vasokonstriktion |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Sjælden | Bronkospasme/astma Dyspnø2 |
| Ikke kendt | Dysfoni (hæshed)1  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Hævelse af tunge, læber, tandkød |
| Ikke almindelig | Stomatitis, glossitis Kvalme, opkastning, diarré |
| Sjælden | Gingival/oral slimhindeeksfoliation (afstødning)/ulceration |
| Ikke kendt | DysfagiHævelse af kinderGlossodyni |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke almindelig | UdslætPruritus |
| Sjælden | Angioødem (ansigt/tunge/læbe/hals/strubehoved/periorbitalt ødem)Urticaria  |
| Ikke kendt | ErytemHyperhidrose |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  | Ikke almindelig | Nakkesmerter |
| Sjælden | Muskeltrækning4 |
| Ikke kendt | Forværring af de neuromuskulære manifestationer ved Kearns-Sayre-syndromTrismus |
| **Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet** | Ikke almindelig | Smerte på injektionsstedet |
| Sjælden | Eksfoliation/nekrose på injektionsstedet Træthed, asteni (svaghed)/kuldegysninger |
| Ikke kendt | Lokal hævelse Varmefornemmelse Kuldefornemmelse |

**c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

1 Allergiske reaktioner må bør ikke forveksles med synkopale episoder (hjertebanken som følge af adrenalin).

2 Der er beskrevet to ugers forsinkelse i indtræden af facialisparese efter administration af articain kombineret med adrenalin, og tilstanden var uændret seks måneder senere.

3 Disse neurale patologier kan forekomme med forskellige symptomer på føleforstyrrelser.

 Paræstesi kan defineres som spontan sædvanligvis ikke-smertefuld føleforstyrrelse (fx. brændende, prikkende, snurrende eller kløende fornemmelse) lang tid ud over anæstesiens forventede varighed. De fleste tilfælde af paræstesi, der er indberettet efter tandlægebehandling er forbigående og forsvinder inden for dage, uger eller måneder.

Vedvarende paræstesi, hovedsagelig efter nerveblokade i underkæben, er kendetegnet ved langsom, ufuldstændig eller manglende bedring.

4 Adskillige bivirkninger, såsom agitation, angst/nervøsitet, tremor og taleforstyrrelser kan være forudgående tegn på CNS-depression. Ved observation af disse tegn skal patienten anmodes om at hyperventilere og der bør iværksættes overvågning (se pkt. 4.9).

**d) Pædiatrisk population**

Sikkerhedsprofilen var ens hos børn og unge fra 4 til 18 år sammenlignet med voksne. Der blev dog hyppigere observeret utilsigtet bløddelslæsion, især hos 3- til 7-årige børn, på grund af den forlængede bløddelsanæstesi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

**Typer af overdosering**

Overdosering af lokalanæstetika bruges i videste forstand ofte til at beskrive:

* Absolut overdosering
* Relativ overdosering som fx.:
* Utilsigtet injektion i et blodkar
* Abnorm hurtig absorption i det systemiske kredsløb
* Forsinket metabolisme og elimination af lægemidlet.

I tilfælde af relativ overdosering, udviser patienten generelt symptomer inden for de første minutter. I tilfælde af absolut overdosering forekommer tegn på toksicitet, afhængigt af injektionsstedet, senere efter injektionen.

**Symptomer**

Som følge af overdosering (absolut eller relativ), og da affekttilstand kan være midlertidig eller manglende, kan de første manifestationer være sløvhed, der går over i bevidstløshed og respirationsstop.

*På grund af articain:*

Symptomerne er dosisafhængige og har progressiv sværhedsgrad inden for neurologiske manifestationer (præsynkcope, synkope, hovedpine, rastløshed, agitation, forvirringstilstand, desorientering, svimmelhed (omtågethed), rysten, stupor, dyb CNS-depression, bevidstløshed, koma, konvulsioner (herunder tonisk-klonisk anfald), taleforstyrrelse (fx. dysartri, logorré), vertigo, balanceforstyrrelse (uligevægt)), øjenmanifestationer (mydriase, sløret syn, akkomodationslidelse) efterfulgt af vaskulære manifestationer (bleghed (lokal, regional, generel)), respiratoriske manifestationer (apnø (respirationsstop), bradypnø, takypnø, gaben, respirationsdepression) og afslutningsvis hjertemanifestationer (hjertestop, myokardiedepression) toksicitet.

Acidose forværrer lokalanæstetikas toksiske virkninger.

*På grund af adrenalin:*

Symptomerne er dosisafhængige og har progressiv sværhedsgrad inden for neurologiske manifestationer (rastløshed, agitation, præsynkope, synkope) efterfulgt af vaskulære manifestationer (bleghed (lokal, regional, generel)), respiratoriske manifestationer (apnø (respirationsstop), bradypnø, takypnø, respirationsdepression) og afslutningsvis hjertemanifestationer (hjertestop, myokardiedepression) toksicitet.

**Behandling af overdosis**

Tilgængeligheden af genoplivningsudstyr og medicin bør sikres før administration af regionalanæstesi med lokalanæstetika for at muliggøre hurtig behandling af eventuelle respiratoriske og kardiovaskulære nødsituationer.

Grundet alvorligheden af symptomer på overdosis skal læger/tandlæger implementere forskrifter, der forudser nødvendigheden af rettidig sikring af luftvejene og nødvendigheden af at sørge for assisteret ventilation.

Patientens bevidsthedsstatus skal monitoreres efter hver injektion af lokalanæstetika.

Hvis der opstår tegn på akut systemisk toksicitet, skal injektion af lokalanæstekummet straks afbrydes. Skift om nødvendigt patientens stilling til rygleje.

CNS-symptomer (krampe, CNS-depression) skal straks behandles med passende luftvejs-/ respiratorisk støtte og administration af antikonvulsiva.

Optimal iltning og ventilation og kredsløbsstøtte samt behandling af acidose kan forhindre hjertestop.

Hvis der forekommer kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi), bør der overvejes passende behandling med intravenøse væsker, vasopressor og/eller inotrope præparater. Børn skal gives doser i forhold til deres alder og vægt.

I tilfælde af hjertestop skal kardiopulmonal genoplivning øjeblikkeligt påbegyndes.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 BB 58 – nervesystem/lokalanæstetika/amider/articain, kombinationer

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger:

Articain er et lokalanæstetikum af amidtypen, der blokerer nerveledningen reversibelt gennem en velkendt mekanisme, der er almindeligt observeret med andre lokalanæstetika af amidtypen. Dette består i at reducere eller forhindre den omfattende forbigående øgede permeabilitet af spændingsafhængige natrium (Na +) -kanaler, som normalt forårsages af let depolarisering af kanalen. Disse virkninger fører til den anæstetiske virkning. I takt med at den anæstetiske virkning gradvist udvikles i nerverne, øges tærsklen for elektrisk excitabilitet gradvist, stigningen i aktionspotentialet falder og impulsledningen forsinkes. Articains pKa-værdi er blevet estimeret til 7,8.

Adrenalin, som vasokonstriktor, virker direkte på både α- og β-adrenerge receptorer; β-adrenerge virkninger er fremherskende. Adrenalin forlænger articains effekt og reducerer risikoen for overdreven articainoptagelse i det systemiske kredsløb.

Klinisk virkning og sikkerhed:

Septanest virkning indtræder efter 1,5-1,8 min ved infiltration og 1,4-3,6 min ved nerveblokade.

Anæstetisk varighed af articain 40 mg/ml med adrenalin 1:100 000 er på 60 til 75 minutter ved pulpal anæstesi og 180 til 360 minutter for anæstesi i blødvæv.

Anæstetisk varighed af articain 40 mg/ml med adrenalin 1: 200 000 er på 45 til 60 minutter for pulpal anæstesi og 120 til 300 minutter for anæstesi i blødvæv.

Der blev ikke observeret nogen forskel i farmakodynamiske egenskaber mellem den voksne population og den pædiatriske population.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 ***Articain***

Absorption: I tre offentliggjorte kliniske studier, der beskriver den farmakokinetiske profil af kombinationen articainhydrochlorid 40 mg/ml med adrenalin 10 eller 5 mikrogram/ml, var Tmaxværdier mellem 10 og 12 minutter, med Cmax værdier i området fra 400 til 2100 ng/ml.

I kliniske studier udført med børn var Cmax 1382 ng/ml og Tmax 7,78 min efter infiltration af en dosis på 2 mg/kg legemsvægt.

Fordeling: Der blev observeret høj proteinbinding af articain med humant serumalbumin (68,5-80,8 %) og ∝/β-globuliner (62,5-73,4 %). Binding til γ-globulin (8,6-23,7 %) var meget lavere. Adrenalin er en vasokonstriktor, der er føjet til articain for at sinke absorptionen i det systemiske kredsløb og forlænger dermed opretholdelsen af koncentrationen af aktivt articain i vævet. Fordelingsvolumenet i plasma var ca. 4 l/kg.

Biotransformation: Articain er underlagt hydrolyse af dets carboxylgruppe af uspecifikke esteraser i vævet og blodet. Da denne hydrolyse er meget hurtig, inaktiveres ca. 90 % af articain på denne måde. Articain metaboliseres endvidere i levermikrosomerne. Det væsentligste produkt af cytokrom P450-induceret metabolisme af articain er articainsyre, der metaboliseres yderligere til dannelse af articainsyreglucuronid.

Elimination: Efter dental injektion var articains eliminationshalveringstid ca. 20-40 min. I et klinisk studie viste plasmakoncentrationen af articain og articainsyre sig at falde hurtigt efter submukosal injektion. Der blev påvist meget lave articainkoncentrationer i plasma fra 12 til 24 timer efter injektionen. Mere end 50 % af dosis blev elimineret i urinen, 95 % som articainsyre, inden for 8 timer efter administration. Inden for 24 timer blev ca. 57 % (68 mg) og 53 % (204 mg) af dosis elimineret i urinen. Renal elimination af uændret articain tegnede sig kun for omkring 2% af den samlede elimination.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker ved terapeutiske doser, baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, kronisk toksicitet, reproduktionstoksicitet og genotoksicitet.

Ved supraterapeutiske doser har articain kardiodepressive egenskaber og kan generere vasodilatoriske virkninger.

Adrenalin udviser sympatomimetiske virkninger.

Subkutane injektioner af articain kombineret med adrenalininducerede bivirkninger fra 50 mg/g/dag hos rotter og 80 mg/kg/dag hos hunde efter 4 uger med daglige gentagne administrationer. Disse resultater har dog ringe relevans for dets kliniske anvendelse som akut indgivelse.

I embryotoksicitetsstudier med articain blev der ikke observeret nogen stigning i føtal dødelighed eller misdannelser ved daglige i.v. doser på op til 20 mg/kg hos rotter og 12,5 mg/kg hos kaniner.

Teratogenecitet blev observeret hos dyr, der kun blev behandlet med adrenalin ved eksponeringer, som anses for tilstrækkelige til at overstige den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ringe relevans for klinisk anvendelse.

Reproduktionstoksicitetsstudier udført med articain 40 mg/ml + adrenalin 10 mikrogram/ml administreret subkutant i doser op til 80 mg/kg/dag viste ingen bivirkninger på fertilitet, embryonal/føtal udvikling eller præ- og postnatal udvikling.

Der blev ikke observeret genotoksicitetseffekt under in vitro og in vivo studier udført med articain alene eller i et in vivo studie udført med articain i kombination med adrenalin.

Der er modstridende resultater fra in vitro og in vivo genotoksicitetsstudier med adrenalin.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriummetabisulfit (E223)

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 ºC.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullerne i den yderkarton for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Cylindrisk klasse I-glascylinderampyl til engangsbrug forseglet i bunden med et bevægeligt gummistempel og øverst en gummiforsegling, der holdes på plads af en aluminiumshætte.

Æske med glascylinderampuller 50 x 1,7 ml.

Æske med glascylinderampuller, selvaspirerende 50 x 1,7 ml.

Pakning med 4 æsker med glascylinderampuller 50 x 1,7 ml.

Pakning med 8 æsker med glascylinderampuller 50 x 1,7 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

For at undgå risiko for infektion (fx. hepatitis) skal sprøjten og kanylerne, der bruges til at trække opløsningen op, altid være nye og sterile.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet.

Cylinderampullerne er beregnet til engangsbrug. Hvis der kun anvendes en del af en cylinderampuls indhold, skal resten kasseres.

Anvendes straks efter åbning af cylinderampullen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

1. **INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Septodont

58, rue du Pont de Créteil

94100 Saint-Maur-des Fossés

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

19479

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. september 2000

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. juni 2022