

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultracain Dental forte Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Articainhydrochlorid und 0,012 mg Epinephrinhydrochlorid entsprechend 0,010 mg Epinephrin (Verhältnis von Articainhydrochlorid zu Epinephrinhydrochlorid **1:100.000**).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,500 mg/ml Natriummetabisulfit (Ph. Eur.) (E223) (entsprechend 0,34 mg SO₂) und 1,000 mg/ml Natriumchlorid; Gesamtnatriumgehalt: 0,518 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose und partikelfreie Lösung, pH-Wert 3,0–5,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokal- und Regionalanästhesie bei zahnärztlichen Routineeingriffen, wie komplikationslose Einzel- und Reihenextraktionen, Kavitäten- und Kronenstumpfpräparationen.

Ultracain Dental forte Ampullen werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ultracain Dental forte Ampullen sind ausschließlich für die Zahnmedizin und zur alleinigen Anwendung durch den Arzt bestimmt.

Dosierung

Es sollte für alle Patientengruppen die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet werden. Die erforderliche Dosis muss individuell ermittelt werden.

Für die meisten gängigen zahnärztlichen Eingriffe ist es ratsam Ultracain Dental Ampullen zu verwenden. Für komplexere Eingriffe, wie z. B. solche, die eine ausgeprägte Hämostase erforderlich machen, ist es besser Ultracain Dental forte Ampullen zu verwenden.

Erwachsene

Für die komplikationslose Zangenextraktion von Oberkieferzähnen im nicht entzündlichen Stadium genügt meist ein vestibuläres Depot von 1,7 ml pro Zahn. In wenigen Fällen kann eine vestibuläre Nachinjektion von 1–1,7 ml erforderlich sein, um eine komplette Anästhesie zu erreichen. Auf die schmerzhafteste palatinal Injektion kann in den meisten Fällen verzichtet werden. Wenn am Gaumen ein Schnitt oder eine Naht indiziert ist, genügt ein palatinales Depot von ca. 0,1 ml pro Einstich. Bei Reihenextraktion benachbarter Zähne lässt sich in den meisten Fällen die Zahl der vestibulären Depots verringern.

Bei glatten Zangenextraktionen von Unterkieferprämolaren im nicht entzündlichen Stadium kann auf die Mandibularanästhesie verzichtet werden, da eine Terminalanästhesie von 1,7 ml pro Zahn in der Regel genügt. Falls danach noch keine volle Wirkung eintritt, ist zunächst eine vestibuläre Nachinjektion von 1–1,7 ml zu setzen. Erst wenn auch dann eine vollständige Betäubung ausbleibt, ist die sonst übliche Mandibularanästhesie angezeigt.

Für Kavitätenpräparationen und Kronenstumpfbeschleifungen sind je nach Umfang und Dauer der Behandlung – mit Ausnahme der Unterkiefermolaren – 0,5–1,7 ml pro Zahn vestibulär angezeigt. Bei chirurgischen Eingriffen ist nach Schwere und Länge des Eingriffs individuell zu dosieren.

Begleitende Anwendung von Beruhigungsmitteln zur Verringerung der Angst des Patienten:

Die maximale sichere Dosis des Lokalanästhetikums kann bei sedierten Patienten aufgrund einer additiven Wirkung auf die Depression des zentralen Nervensystems reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

- **Erwachsene und Jugendliche (12 bis 18 Jahre)**

Erwachsene können im Lauf einer Behandlung bis zu 7 mg Ultracain/kg KG erhalten. Unter Aspirationskontrolle wurden 500 mg Articain-HCl (das entspricht 12,5 ml Injektionslösung) gut vertragen. Diese Tagesmaximaldosis darf nicht überschritten werden.

- **Kinder (4 bis 11 Jahre)**

Bei der Verwendung von Ultracain Dental forte bei Kindern sollte das niedrigste Volumen zur Erzielung einer ausreichenden Anästhesie gewählt werden. Die Injektionsdosis muss individuell nach Alter und Gewicht des Kindes bestimmt werden.

Die durchschnittliche wirksame Dosis Articain beträgt 2 mg/kg Körpergewicht bzw. 4 mg/kg Körpergewicht für einfache bzw. komplexe Eingriffe. Bei Kindern von 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht) und älter beträgt die Höchstdosis Articain 7 mg/kg Körpergewicht mit einer absoluten Höchstdosis von 385 mg Articain bei einem gesunden Kind mit 55 kg Körpergewicht.

Die Sicherheit von Ultracain Dental forte Ampullen bei Kindern im Alter von 4 Jahren und darunter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

- **Besondere Patientengruppen**

Ältere Menschen und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Aufgrund des Fehlens klinischer Daten sollte bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besonders darauf geachtet werden, dass die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei diesen Patienten können insbesondere nach wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel des Arzneimittels auftreten. Für den Fall, dass eine Injektion wiederholt werden muss, sollte der Patient engmaschig überwacht werden, um jedes Anzeichen einer relativen Überdosierung zu erkennen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte besonders darauf geachtet werden, dass die niedrigste für eine wirksame Anästhesie ausreichende Dosis angewendet wird. Insbesondere gilt dies für den Fall der wiederholten Anwendung, auch wenn 90 % des Articains zunächst durch unspezifische Plasmaesterasen im Gewebe und Blut inaktiviert wird.

Patienten mit Plasma-Cholinesterase-Mangel

Erhöhte Plasmaspiegel können bei Patienten mit Cholinesterasemangel oder unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren auftreten, da die Wirkstoffe zu 90 % durch Plasmaesterasen inaktiviert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Daher sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die zu einer wirksamen Anästhesie führt.

Art der Anwendung

Ultracain Dental forte Ampullen sind zur Infiltration und perineuralen Anwendung in der Mundhöhle bestimmt und werden submukös injiziert.

Bei Entzündungen und/oder Infektionen an der Injektionsstelle sind Lokalanästhetika mit Vorsicht zu injizieren. Die Injektionsrate sollte sehr langsam sein (1 ml/min).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel sollte nur von oder unter Aufsicht von Ärzten oder Zahnärzten angewendet werden, die über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen in der Diagnose und Behandlung systemischer Vergiftungen verfügen. Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist eine entsprechende Notfallausrüstung mit geeigneten Geräten und Arzneimitteln zur Durchführung einer Wiederbelebung bereitzustellen, um eine sofortige Behandlung bei Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Notfällen zu ermöglichen. Der Bewusstseinszustand des Patienten sollte nach jeder Injektion eines Lokalanästhetikums überwacht werden.

Um eine intravasale Injektion zu vermeiden, ist vor der Injektion grundsätzlich ein Aspirationstest in zwei Ebenen – d. h. Drehung der Kanüle um 90° oder besser um 180° – durchzuführen.

Der Injektionsdruck muss der Empfindlichkeit des Gewebes angepasst werden.

Zur Vermeidung von Infektionen sind für das Aufziehen der Lösung stets frische, sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden.

Das Arzneimittel ist nur zur Einmalverwendung bestimmt. Nicht verwendete Injektionslösung ist zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Articainhydrochlorid, Epinephrinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (insbesondere auch Sulfite),
- Überempfindlichkeit gegen andere Lokalanästhetika vom Amidtyp (außer eine Articain-Überempfindlichkeit wurde durch entsprechende Testmethoden eindeutig ausgeschlossen),
- schwere Störungen des Reizbildungs- oder Reizleitungssystems (z. B. hochgradige Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades),
- akute dekompensierte Herzinsuffizienz (akute kongestive Herzinsuffizienz),
- schwere Hypotonie,
- schwere Hypertonie,
- paroxysmale Tachykardie,
- hochfrequente absolute Arrhythmie,
- innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate aufgetretener Herzinfarkt, Koronararterien- Bypass-Chirurgie innerhalb der letzten 3 Monate,

- Phäochromozytom,
- Engwinkelglaukom,
- bei gleichzeitiger Anwendung von nicht kardioselektiven Betablockern (z. B. Propanolol, da es durch den Epinephrin-Gehalt zu einer hypertensiven Krise und schwerer Bradykardie kommen kann, siehe Abschnitt 4.5),
- gleichzeitige Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmern, da diese Wirkstoffe die Herz-Kreislauf-Wirkungen des Epinephrins verstärken können. Das kann bis zu 14 Tage nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern zutreffen (siehe Abschnitt 4.5).
- Anästhesien im Endstrombereich (insbesondere von Fingern, Zehen, Penis und Nasenspitze),
- Hyperthyreose,
- intravasale Injektion (siehe Abschnitt 4.2, Anwendungshinweise zur Aspirationskontrolle),
- Patienten mit unzureichend behandelter Epilepsie.

Ultracain Dental Ampullen und Ultracain Dental forte Ampullen enthalten Natriummetabisulfit (E 223) und dürfen daher nicht bei Bronchialasthmatikern und bei Personen mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden, da akute allergische Reaktionen mit anaphylaktischen Symptomen, wie Bronchialspasmus, auslöst werden können (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Folgende Vorsichtsmaßnahmen müssen vor Anwendung des Arzneimittels getroffen werden:

- Abklären der aktuellen medikamentösen Therapie und Krankheitsgeschichte des Patienten,
- fortlaufende Beurteilung des Bewusstseinszustands, z. B. Aufrechterhalten des verbalen Kontaktes zum Patienten,
- im Falle eines allergischen Risikos Durchführung einer Testinjektion mit 5–10 % der Dosis,
- langsame Injektion mit vorsichtiger wiederholter Aspiration, um eine unabsichtliche intravaskuläre Injektion zu vermeiden,
- Bereithalten einer Ausrüstung zur Wiederbelebung (insbesondere Sauerstoffquelle) sowie antikonvulsiver Arzneimittel (Benzodiazepine oder Barbiturate), Myorelaxanzien, Atropin und Vasopressoren oder Epinephrin für den Fall schwerer, allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.9).

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden und eine Verschiebung des zahnmedizinischen Eingriffs sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die Erkrankung schwer und/oder der Allgemeinzustand labil ist.

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen:

Die niedrigste Dosis, die zu einer wirksamen Anästhesie führt, sollte in den folgenden Fällen angewendet werden:

- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie
- Patienten mit instabiler Angina

Aufgrund der Wirkung des Bestandteils Articain, sollte Ultracain mit besonderer Vorsicht verwendet werden bei:

- Störung des Reizbildungssystems am Herzen, wie z. B. abgegrenzte Bradykardie,
- Reizleitungsstörungen (z. B. AV-Block II. oder III. Grades),
- Hypotonie,
- Patienten mit Epilepsie (aufgrund der krampflösenden Wirkung sollten Lokalanästhetika sehr vorsichtig angewendet werden, siehe Abschnitt 4.8).

Die niedrigste Dosis, die zu einer wirksamen Anästhesie führt, sollte in diesen Fällen angewendet werden.

Aufgrund der Wirkung des Bestandteils Epinephrin sollte Ultracain mit besonderer Vorsicht verwendet werden bei:

- Patienten mit begleitender Behandlung durch halogenhaltige Inhalationsnarkotika (es sollte die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden; siehe Abschnitt 4.5),
- Patienten mit Thyreotoxikose,
- Diabetes mellitus, aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Epinephrin und von möglichen Blutzuckerschwankungen.

Bei Schädigung des Gefäßsystems (v. a. höhergradige Cerebralsklerose und Hypertonie) sowie bei Koronarinsuffizienz und Thyreotoxikose ist wegen des Epinephrin-Gehalts größte Vorsicht geboten und eine Anwendung erst nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung zu erwägen.

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen sollte aufgrund des geringeren Gehalts an Epinephrinhydrochlorid von 0,006 mg/ml die Anwendung einer Injektionslösung mit 40mg/ml Articainhydrochlorid + 0,006 mg/ml Epinephrinhydrochlorid (Ultracain Dental Ampullen) anstatt einer Injektionslösung mit 40 mg/ml Articainhydrochlorid + 0,012 mg/ml Epinephrinhydrochlorid (Ultracain Dental forte Ampullen) je nach Verfügbarkeit erwogen werden:

- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, in der Vergangenheit aufgetretener Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie),
- Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, Schlaganfällen in der Vorgeschichte: Es wird empfohlen, die zahnärztliche Behandlung mit Articain/Epinephrin wegen des erhöhten Risikos von wiederkehrenden Schlaganfällen nach einem Schlaganfall um sechs Monate zu verschieben. Eine Anwendung bei Patienten mit aufgetretenem Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten mit chronischer Bronchitis,
- Patienten mit Lungenemphysem,
- Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus: Dieses Arzneimittel sollte aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit Anfälligkeit für ein akutes Engwinkelglaukom: Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit schweren Angstzuständen.

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- Wird dieses Arzneimittel in entzündete oder infizierte Bereiche injiziert, kann dadurch die lokalanästhetische Wirkung beeinträchtigt werden. Eine Injektion sollte in diesen Fällen unterbleiben,
- Patienten mit Plasma-Cholinesterase-Mangel: Bei Patienten mit Cholinesterasemangel darf Ultracain nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da mit verlängerter und unter Umständen verstärkter Wirkung zu rechnen ist. Ein Plasma-Cholinesterase-Mangel kann vermutet werden, wenn klinische Anzeichen einer Überdosierung bei üblicher Dosierung des Anästhetikums auftreten und eine Injektion in Blutgefäße ausgeschlossen werden kann. In diesem Fall sollte die nachfolgende Injektion mit Vorsicht durchgeführt und die Dosierung herabgesetzt werden.
- Patienten mit Angina pectoris,
- Patienten mit Arteriosklerose,
- Patienten mit Störungen der Blutgerinnung,
- Patienten mit Nierenerkrankungen: Es sollte die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden.

- Patienten mit schwere Leberfunktionsstörung: Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen vorsichtig angewendet werden, obwohl 90 % des Articains zunächst durch unspezifische Plasmaesterasen im Gewebe und Blut inaktiviert werden.
- Patienten mit bekannten Allergien gegen Articain (Risiko einer Kreuzallergie gegen Säureamid-Lokalanästhetika),
- Patienten mit Myasthenia gravis, die mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt werden: Es sollte die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreichend ist, angewendet werden.
- Patienten mit Porphyrie: Ultracain sollte bei Patienten mit einer akuten Porphyrie nur dann angewendet werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht; bei allen Patienten mit Porphyrie sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, da dieses Arzneimittel eine Porphyrie auslösen kann.
- Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulantien behandelt werden: Ultracain sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulantien behandelt werden oder an einer Gerinnungsstörung leiden, da das Risiko von Blutungen erhöht ist; das höhere Blutungsrisiko ergibt sich eher durch den Eingriff als durch das Arzneimittel.
- Älteren Patienten: Bei älteren Patienten können insbesondere nach wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel des Arzneimittels auftreten; für den Fall, dass eine Injektion wiederholt werden muss, sollte der Patient engmaschig überwacht werden, um jedes Anzeichen einer relativen Überdosierung zu erkennen (siehe Abschnitt 4.9).

Es sollte die niedrigste Dosis, die für eine wirksame Anästhesie ausreicht, angewendet werden.

Dieses Arzneimittel muss sicher und wirksam unter angemessenen Bedingungen angewendet werden:

Epinephrin hemmt den Blutfluss im Zahnfleisch, was zu lokalen Gewebenekrosen führen kann.

Sehr selten wurde von Fällen anhaltender oder irreversibler Verletzungen der Nerven und Geschmacksverlust nach mandibulärer Blockanalgesie berichtet.

Wird dieses Arzneimittel in entzündete oder infizierte Bereiche injiziert, kann dadurch die lokalanästhetische Wirkung beeinträchtigt werden.

Auch bei Hypoxie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose muss die Dosis reduziert werden.

Es sollte so lange keine Nahrung aufgenommen werden, bis die Lokalanästhesie abgeklungen ist. Es besteht die Gefahr von Bissverletzungen (Lippen, Wangen, Schleimhaut oder Zunge), insbesondere bei Kindern, die Patienten sollten angewiesen werden, Kaugummikauen oder Essen zu vermeiden, bis das normale Gefühl wiederhergestellt ist.

Besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion, ist ein anderes Anästhetikum zu wählen (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko bei versehentlicher intravaskulärer Injektion:

Eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann plötzlich zu einer hohen Konzentration von Epinephrin und Articain im Blutkreislauf führen. Dies kann mit schweren Nebenwirkungen einhergehen, wie Krampfanfällen, gefolgt von ZNS- und kardiorespiratorischer Depression und Koma, und im weiteren Verlauf mit Atem- und Kreislaufstillstand verbunden sein. Somit sollte, um sicherzustellen, dass die Nadel während der Injektion nicht in ein Blutgefäß eindringt, vor Injektion dieses Lokalanästhetikums eine Aspirationsprobe durchgeführt werden. Allerdings garantiert das Fehlen von Blut in der Spritze nicht, dass eine intravaskuläre Injektion vermieden wurde.

Risiko bei intraneuraler Injektion:

Eine versehentliche intraneurale Injektion kann dazu führen, dass sich das Arzneimittel in retrograder Weise entlang der Nervenbahnen bewegt.

Um eine intraneurale Injektion zu vermeiden und Nervenverletzungen im Zusammenhang mit Nervenblockaden zu verhindern, sollte die Nadel immer etwas zurückgezogen werden, wenn der Patient

während der Injektion das Gefühl eines Stromschlags empfindet, oder wenn die Injektion besonders schmerzhaft ist. Wenn durch die Nadel Nervenverletzungen entstehen, kann der neurotoxische Effekt durch die potenziell chemisch neurotoxischen Eigenschaften von Articain verstärkt werden. Diese Wirkung wird durch das vorhandene Epinephrin noch verstärkt, weil dieses die perineurale Blutversorgung reduziert und damit die lokale Verteilung von Articain verhindert.

Ultracain Dental forte Ampullen enthalten Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Articain

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:

Andere Lokalanästhetika:

Die Toxizität von Lokalanästhetika ist additiv. Die Gesamtdosis aller angewendeten lokalen Anästhetika sollte die maximal empfohlene Dosis der angewendeten Arzneimittel nicht überschreiten.

Beruhigungsmittel (mit zentral dämpfender Wirkung, z. B. Benzodiazepine, Opiode):

Wenn Beruhigungsmittel eingesetzt werden, um die Angst des Patienten zu verringern, sollte die Dosis des Anästhetikums verringert werden, da Lokalanästhetika, wie Beruhigungsmittel, zentral dämpfende Arzneimittel sind, die in Kombination eine additive Wirkung haben können (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit Epinephrin

Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:

Halogenhaltige Inhalationsnarkotika:

Bestimmte Inhalationsnarkotika (z. B. Halothan) können das Herz für Katecholamine sensibilisieren und daher Arrhythmien nach Gabe von Ultracain auslösen. Aufgrund der Sensibilisierung des Herzens für arrhythmogene Effekte von Katecholaminen sollte die Dosis dieses Arzneimittels wegen der Gefahr schwerer ventrikulärer Arrhythmien reduziert werden. Das Gespräch mit dem Anästhesisten vor der Anwendung des Lokalanästhetikums während einer Vollnarkose (Allgemeinanästhesie) wird empfohlen.

Postganglionäre adrenerge Blocker (z. B. Guanadrel, Guanethidin und Rauwolfia-Alkaloide):

Aufgrund der möglicherweise verstärkten Reaktion auf adrenerge Vasokonstriktoren sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht eine reduzierte Dosis dieses Arzneimittels angewendet werden, mit einer vorsichtigen Aspirationskontrolle, wegen des Risikos von Bluthochdruck und anderen Herz-Kreislauf-Effekten.

Nicht kardioselektive Betablocker (z. B. Propranolol, Nadolol):

Bei gleichzeitiger Gabe von nicht kardioselektiven Betablockern kann es aufgrund des Epinephrins in Ultracain zu einem Anstieg des Blutdrucks kommen (siehe auch Abschnitt 4.3). Aufgrund eines möglichen Blutdruckanstiegs und des erhöhten Risikos einer Bradykardie sollte die Dosis dieses Arzneimittels reduziert werden.

Trizyklische Antidepressiva (TZAs, z. B. Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Maprotilin und Protriptylin), MAO-Hemmer (auch bei Anwendung innerhalb der letzten 14 Tage)

Die blutdrucksteigernde Wirkung von Vasokonstringenzen des Sympathomimetika-Typs (z. B. Epinephrin) kann durch trizyklische Antidepressiva oder MAO-Hemmer (auch bei Anwendung innerhalb der letzten 14 Tage) verstärkt werden. Derartige Beobachtungen wurden für Konzentrationen von 1:25.000 Norepinephrin und 1:80.000 Epinephrin als Vasokonstringens beschrieben. Die Konzentration von Epinephrin liegt bei Ultracain Dental Ampullen (1:200.000) und Ultracain Dental forte Ampullen

(1:100.000) wesentlich niedriger. Dennoch sollte an die Möglichkeit einer solchen Wechselwirkung gedacht werden. Die Dosis und Verabreichungsrate dieses Arzneimittels sollten aufgrund einer erhöhten Gefahr von schwerem Bluthochdruck reduziert werden.

COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) (beispielsweise Entacapon, Tolcapon):
Es können Herzrhythmusstörungen, erhöhte Herzfrequenz und Blutdruckschwankungen auftreten. Bei Patienten, die COMT-Hemmer einnehmen, sollte bei der zahnärztlichen Anästhesie eine reduzierte Menge Epinephrin angewendet werden.

MAO-Hemmer (sowohl A-selektiv (z. B. Moclobemid) als auch nicht-selektiv (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Linezolid):
Wenn sich die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht vermeiden lässt, sollten die Dosis und Verabreichungsrate dieses Arzneimittels verringert und das Arzneimittel unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden, da die Wirkung von Adrenalin, die zum Risiko einer hypertensiven Krise führen kann, potenziert werden kann.

Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen verursachen (beispielsweise Antiarrhythmika wie Digitalis, Chinidin):
Aufgrund des erhöhten Risikos von Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Epinephrin und Digitalisglykosiden sollte die Dosis dieses Arzneimittels reduziert werden. Eine sorgfältige Aspiration vor der Anwendung wird empfohlen.

Oxytocin-artige Arzneimittel vom Ergotamin-Typ (zum Beispiel Methysergid, Ergotamin, Ergometrin):
Dieses Arzneimittel sollte aufgrund der additiven oder synergistischen Erhöhung des Blutdrucks und/ oder ischämischer Reaktionen unter strenger ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Sympathomimetische Vasopressoren (beispielsweise vor allem Kokain, aber auch Amphetamine, Phenylephrin, Pseudoephedrin, Oxymetazolin):
Es besteht die Gefahr der adrenergen Toxizität. Wenn innerhalb der letzten 24 Stunden ein sympathomimetisch wirksamer Vasopressor angewendet wurde, sollte die geplante Zahnbehandlung verschoben werden.

Phenothiazine (und andere Neuroleptika):
Wegen des Risikos einer Hypotonie aufgrund einer möglichen Hemmung der Epinephrin-Wirkung sollte die Anwendung bei Patienten, die Phenothiazine einnehmen, mit Vorsicht erfolgen

Orale Antidiabetika
Epinephrin kann die Insulinfreisetzung im Pankreas hemmen und somit die Wirkung oraler Antidiabetika verringern.

Blutgerinnungshemmer
Während der Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (z. B. Heparin, Acetylsalicylsäure) kann eine versehentliche Gefäßpunktion zu ernsthaften Blutungen führen. Auch die allgemeine Blutungsneigung ist erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Tierexperimentelle Studien mit Articain 40 mg/ml + Epinephrin 10 Mikrogramm/ml sowie mit Articain allein haben keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3.).

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Epinephrin in Dosen, die höher sind als die empfohlene Höchstdosis, toxisch für die Fortpflanzung ist (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Untersuchungen für eine Beurteilung der Anwendungssicherheit vor, außer während der Geburt. Epinephrin und Articain überwinden die Plazentaschranke, obwohl dies für Articain in einem geringeren Ausmaß als bei anderen Lokalanästhetika erfolgt. Serumkonzentrationen von Articain, die bei Neugeborenen gemessen wurden, betrugen ca. 30 % der mütterlichen Spiegel. Im Falle einer unbeabsichtigten intravaskulären Anwendung bei der Mutter kann Epinephrin die Uterusperfusion reduzieren.

Während der Schwangerschaft sollte eine Behandlung mit diesem Arzneimittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Aufgrund des geringen Gehaltes an Epinephrin sollte die Anwendung einer Injektionslösung mit 40 mg/ml Articainhydrochlorid + 0,006 mg/ml Epinephrinhydrochlorid (Ultracain Dental Ampullen) gegenüber einer Injektionslösung mit 40 mg/ml Articainhydrochlorid + 0,012 mg/ml Epinephrinhydrochlorid (Ultracain Dental forte Ampullen) je nach Verfügbarkeit bevorzugt erfolgen.

Stillzeit:

Infolge der schnellen Abnahme der Serumspiegel und der schnellen Elimination werden keine klinisch relevanten Mengen an Articain in der Muttermilch gefunden. Epinephrin geht in die Muttermilch über, hat aber auch eine kurze Halbwertszeit.

In der Regel ist es nicht notwendig, das Stillen für eine Kurzzeitanwendung auszusetzen, mit dem Stillen kann 5 Stunden nach der Anästhesie wieder begonnen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Articain 40 mg/ml + Epinephrin 10 Mikrogramm/ml zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Anwendung therapeutischer Dosen werden keine Nebenwirkungen auf die menschliche Fertilität erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Kombination von Articainhydrochlorid mit Epinephrinhydrochlorid als Injektionslösung kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel (einschließlich Vertigo, Störungen des Sehvermögens und Ermüdung) kann nach Anwendung von Ultracain Dental Zylinderampullen oder Ultracain Dental forte Zylinderampullen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Daher sollten die Patienten die Zahnarztpraxis erst verlassen, wenn diese Beschwerden nach dem zahnärztlichen Eingriff abgeklungen sind (in der Regel innerhalb von 30 Minuten).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen nach Anwendung von Articain/Epinephrin entsprechen denen anderer Lokalanästhetika vom Amid-Typ/Vasokonstriktoren. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig. Sie können auch das Ergebnis von Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie, oder verminderter Toleranz des Patienten sein. Die an den häufigsten auftretenden Nebenwirkungen betreffen Störungen des Nervensystems, lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Überempfindlichkeiten, Störungen des Herz-Kreislauf- und des Gefäßsystems.

Ernste Nebenwirkungen sind generell systemischer Natur.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen sind aus Spontanmeldungen, klinischen Studien und aus der Literatur bekannt.

Die Häufigkeiten, wenn bekannt, sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische ¹ , anaphylaktische/ anaphylaktoid e Reaktionen		Konjunktivitis, Rhinitis, angioneurotisches Ödem; anaphylaktischer Schock
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gingivitis				
Psychiatrische Erkrankungen			Nervosität/ Angst ⁴		Euphorische Stimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Neuropathie: Neuralgie (neuropathische Schmerzen), Hypoästhesie/ Taubheitsgefühl (oral und perioral) ⁴ , Hyperästhesie ³ , Dysästhesie (oral und perioral), einschließlich Dysgeusie (beispielsweise metallischer Geschmack, Geschmacksstörungen), Ageusie, Allodynie, Thermohyperästhesie, Kopfschmerzen	Brennendes Gefühl	Erkrankung des Nervus facialis ² (Lähmung und Parese) Horner-Syndrom (Augenlid-Ptoxis, Enophthalmus, Miosis), Somnolenz (Schläfrigkeit), Nystagmus	Parästhesie ³ (persistierende Hypoästhesie und Geschmacksverlust) nach mandibulärer Nervenblockade oder Blockade des Nervus alveolaris inferior	Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Tremor, epileptische Krämpfe, Schwindel, Nervenschädigung,

MedDRA Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Augen- erkrankungen			Doppeltsehen (Lähmung der Augenmuskeln) ⁴ , Sehstörungen (vorübergehen- de Blindheit), Ptosis, Miosis, Enophthalmus		Verschwommen sehen, Mydriasis, Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hyperakusis, Tinnitus ⁴		
Herz- erkrankungen	Bradykardie, Tachykardie		Palpitationen	Tachykardien, Herzrhythmusstö- run- gen (bei niedrigen Konzentra- tionen)	Herzversagen; Schock, Reizleitungs- störungen (AV- Block)
Gefäß- erkrankungen	Hypotonie (mit Kreislauf- kollaps- neigung)	Hypertonie	Hitzewallunge- n		Lokale / Regionale Hyperämie, Vasodilatation, Vaso- konstriktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Broncho- spasmus / Asthma Dyspnoe ²		Störung der Atemfunktion, Atemstillstand, Dysphonie (Heiserkeit) ¹
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Schwellungen von Zunge, Lippe und Zahnfleisch	Stomatitis, Glossitis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Exfoliation von Mundschleim- haut und Zahnfleisch (Schuppung) / Ulzeration		Dysphagie, Schwellung der Wangen, Glossodynie
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Ausschlag Pruritus	Angioödem (Gesicht / Zunge / Lippe / Hals / Kehlkopf / periorbitales Ödem), Urtikaria		Erythem, Hyperhidrose

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Nacken-schmerzen	Muskelzucken ⁴		Verschlimmerung neuromuskulärer Manifestationen beim Kearns-Sayre-Syndrom, Trismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Schmerzen an der Injektionsstelle	Nekrosen/ Abschuppungen an der Injektionsstelle, Fatigue, Asthenie (Schwäche)/ Schüttelfrost		Bei intravaskulärer Injektion: Isämische Hautareale, Gewebsnekrose, lokale Schwellungen, Hitzegefühl, Kältegefühl

¹ Allergische Reaktionen sollten nicht mit Synkopen (Palpitationen durch Epinephrin) verwechselt werden.

² Die Entstehung einer Gesichtslähmung mit 2-wöchiger Verzögerung nach der Anwendung von Articain kombiniert mit Epinephrin wurde beschrieben. Der Zustand war nach 6 Monaten unverändert.

³ Diese neuronalen Pathologien können mit verschiedenen Symptomen abnormaler Empfindungen auftreten. Parästhesien können als spontane, ungewöhnliche, normalerweise nicht schmerzhaft empfundene Empfindungen definiert werden (zum Beispiel, Brennen, Stechen, Kribbeln oder Jucken), die über die voraussichtliche Dauer der Anästhesie hinaus auftreten. Die meisten Fälle von Parästhesien, von denen nach Zahnbehandlungen berichtet wurden, sind vorübergehend und verschwinden innerhalb von Tagen, Wochen oder Monaten.

Persistierende Parästhesien, meist als Folge einer mandibulären Nervenblockade, sind durch langsame, unvollständige oder ausbleibende Genesung gekennzeichnet.

⁴ Verschiedene Nebenwirkungen, wie Agitiertheit (Unruhe), Angst/Nervosität, Zittern, Sprechstörungen können Warnzeichen einer eintretenden ZNS-Depression sein. Beim Auftreten dieser Anzeichen sollte der Patient aufgefordert werden, schnell und tief zu atmen (Hyperventilation), und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Selten und Häufigkeit nicht bekannt: Allergische oder pseudoallergische Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten; an der Injektionsstelle können diese in Form von ödematösen Schwellungen oder Entzündungen in Erscheinung treten.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Durch Epinephrin bedingte Nebenwirkungen (Tachykardien, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg) treten bei den niedrigen Konzentrationen von 1:200.000 (0,5 mg/100 ml) bzw. 1:100.000 (1,0 mg/100 ml) nur sehr selten auf.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Dosisabhängig (v. a. bei zu hoher Dosierung oder i. v.-Injektion): Benommenheit, die manchmal in Bewusstlosigkeit übergeht; Tremor; Muskelzuckungen, die manchmal in epileptische Krämpfe übergehen können (Grand-Mal-Anfälle).

Wird bei der Anwendung von Lokalanästhetika im zahnärztlichen Bereich eine nicht korrekte Injektionstechnik angewendet, kann es u. U. zu Nervenschädigungen kommen. In solchen Fällen kann der N. facialis geschädigt werden, woraus eine Facialisparesie resultieren kann.

Augenerkrankungen

Selten und Häufigkeit nicht bekannt: Vorübergehende Sehstörungen können während und nach der Injektion von Lokalanästhetika im Kopfbereich auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt: Eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann zur Entwicklung ischämischer Areale an der Einstichstelle führen, sie resultieren manchmal in einer Gewebnekrose.

Aufgrund des Gehalts an Natriummetabisulfit kann es im Einzelfall, besonders bei Asthmatikern, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Brechreiz, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können. Diese Reaktionen verlaufen individuell unterschiedlich und können auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Kinder und Jugendliche

In veröffentlichten Studien war das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren vergleichbar mit dem von Erwachsenen. Allerdings wurden versehentliche Weichteilverletzungen v. a. bei Kindern zwischen 3 und 7 Jahren aufgrund der verlängerten Weichteilanästhesie häufiger beobachtet (bei bis zu 16 % der Kinder). In einer retrospektiven Studie wurden an 211 Kindern im Alter von 1 bis 4 Jahren Zahnbehandlungen mit 4,2 ml 4 %igem Articain + 0,005 mg/ml bzw. 0,010 mg/ml Epinephrin ohne berichtete Nebenwirkungen durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Arten der Überdosierung

Überdosierungen von Lokalanästhetika werden im weitesten Sinne häufig beschrieben als

- absolute Überdosierung
- relative Überdosierung, wie zum Beispiel:
 - unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion oder
 - ungewöhnlich rasche Resorption ins Kreislaufsystem oder
 - verzögerter Metabolismus und verzögerte Elimination der Wirkstoffe.

Im Fall einer relativen Überdosierung treten die Symptome beim Patienten in der Regel innerhalb der ersten Minuten auf, während bei absoluter Überdosierung – je nach Injektionsstelle – zu einem späteren Zeitpunkt nach der Injektion Anzeichen einer Toxizität auftreten.

Symptome

Im Fall einer Überdosierung (absolut oder relativ), kann eine Erregtheit vorübergehend oder nicht vorhanden sein.

Erste Anzeichen können daher Schläfrigkeit mit Übergang in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand sein.

ZNS-Erregung

Zum Beispiel Unruhe, Angst, Verwirrtheit, Hyperpnoe, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Zuckungen, tonisch-klonische Krämpfe.

ZNS-Depression

Zum Beispiel Schwindel, Schwerhörigkeit, Verlust der Sprechfähigkeit, Bewusstlosigkeit, Muskeler schlaffung, Vasomotorenlähmung, Dyspnoe, Tod durch Atemlähmung.

Herz- und Kreislaufdepression

Bradykardie, Arrhythmie, Kammerflimmern, Blutdruckabfall, Zyanose, Herzstillstand.

Toxische Reaktionen (durch anomal hohe Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut) können entweder sofort durch unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion oder verzögert durch echte Überdosierung nach Injektion einer zu hohen Menge der Lösung des Anästhetikums auftreten.

Unerwünschte verstärkte Wirkungen und toxische Reaktionen können auch durch Injektion in besonders stark durchblutetes Gewebe eintreten.

Verursacht durch Articain:

Die Symptome sind dosisabhängig und von zunehmendem Schweregrad im Bereich der neurologischen Manifestationen (Präsynkope, Synkope, Kopfschmerz, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwindelgefühl (Schwindel), Tremor, Stupor, tiefe ZNS-Depression, Bewusstlosigkeit, Koma, Krampfanfälle (einschließlich tonisch-klonischer Anfällen), Sprachstörungen (z. B. Dysarthrie, Logorrhö), Schwindel, Gleichgewichtsstörungen (Ungleichgewicht), Augenmanifestationen (Mydriasis, verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen), gefolgt von vaskulärer (Blässe (lokal, regional, allgemein), respiratorischer (Apnoe (Atemstillstand), Bradypnoe Tachypnoe, Gähnen, Atemdepression) und schließlich kardialer (Herzstillstand, Myokarddepression) Toxizität.

Azidosen verstärken die toxische Wirkung von Lokalanästhetika.

Verursacht durch Epinephrin:

Die Symptome sind dosisabhängig und weisen einen zunehmendem Schweregrad im Bereich der neurologischen Manifestationen (Unruhe, Erregung, Präsynkope, Synkope) auf, gefolgt von vaskulärer (Blässe (lokal, regional, allgemein)), respiratorischer (Apnoe (Atemstillstand), Bradypnoe, Tachypnoe, Atemdepression) und kardialer (Herzstillstand, Myokarddepression) Toxizität.

Therapie

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist eine entsprechende Notfallausrüstung mit geeigneten Geräten und Arzneimitteln zur Durchführung einer Wiederbelebung bereitzustellen, um eine sofortige Behandlung bei Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Notfällen zu ermöglichen.

Die Schwere der Symptome einer Überdosierung sollte Ärzte/Zahnärzte veranlassen, Protokolle zu implementieren, die die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Sicherung der Atemwege und einer unterstützten Beatmung vorsehen.

Der Bewusstseinszustand des Patienten sollte nach jeder Lokalanästhesie-Injektion überwacht werden.

Treten erste Nebenwirkungs- oder Intoxikationszeichen (z. B. Schwindel, motorische Unruhe, Benommenheit) während der Injektion auf, so ist diese abubrechen und der Patient in Horizontallage zu bringen. Die Atemwege sind frei zu halten, Puls und Blutdruck zu kontrollieren. Es empfiehlt sich, eine Infusion – auch bei nicht schwerwiegend erscheinenden Symptomen – anzulegen, um einen intravenösen Injektionsweg offen zu halten.

ZNS-Symptome (Kramfanfälle, ZNS-Depression) müssen umgehend durch eine angemessene Unterstützung der Luftzufuhr/Beatmung und die Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden.

Die optimale Versorgung des Blutes mit Sauerstoff, eine ausreichende Luftzufuhr, die Unterstützung des Kreislaufsystems sowie die Behandlung einer Azidose sind lebenswichtige Maßnahmen und können einen Herzstillstand verhindern.

Bei Atemstörungen je nach Schweregrad Verabreichung von Sauerstoff, gegebenenfalls als „Atemspende“ (z. B. Mund-zu-Nase-Beatmung), bzw. als endotracheale Intubation und kontrollierte Beatmung.

Bei einem Herzstillstand sind unverzüglich Wiederbelebensmaßnahmen (kardiopulmonale Reanimation) einzuleiten.

Zentrale Analeptika sind kontraindiziert.

Muskelzuckungen oder generalisierte Krämpfe sind mit intravenöser Injektion von Suxamethonium (unter künstlicher Beatmung), Diazepam und kurz- oder ultrakurz wirkenden Barbituraten aufhebbar. Es empfiehlt sich, unter Sauerstoffapplikation und Kreislaufkontrolle Barbiturate langsam und nach Wirkung zu injizieren (cave: Kreislaufstörungen, Atemdepression) und an die liegende Kanüle eine Infusionslösung anzuschließen.

Blutdruckabfall und Tachykardie – oder Bradykardie – sind häufig allein durch Horizontallagerung oder leichte Kopftieflagerung kompensierbar. Bei Bedarf können Vasokonstringenzen vom Typ der Alphasympathomimetika (Methoxamin, Norfenefrin) intravenös injiziert oder infundiert werden. Die Gabe intravenöser Flüssigkeiten, eines Vasopressors und/oder Inotropikums sollte auch in Erwägung gezogen werden. Kinder sollten eine dem Alter und Gewicht angemessene Dosis erhalten.

Bei schweren Kreislaufstörungen und Schock – gleich welcher Genese – sind nach Abbruch der Injektion Sofortmaßnahmen angezeigt:

Horizontal- bzw. Kopftieflagerung und Freihalten der Atemwege (Sauerstoff-Insufflation),

Anlegen einer intravenösen Infusion (Vollelektrolytlösung),

intravenöse Applikation von Glukokortikoiden (z. B. 250–1.000 mg Prednisolon),
Volumensubstitution (eventuell zusätzlich Plasmaexpander, Humanalbumin).

Bei drohendem Kreislaufversagen und zunehmender Bradykardie sofortige Gabe von Epinephrin (Adrenalin) i. v.: Nach Verdünnen von 1 ml der handelsüblichen Epinephrin-Lösung 1:1.000 auf 10 ml werden zunächst davon 0,25 ml bis 1 ml (= 0,025 mg bis 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam injiziert (cave: Herzrhythmusstörungen). Als intravenöse Einzeldosis soll 0,1 mg Epinephrin (Adrenalin) nicht überschritten und bei weiterem Bedarf Epinephrin (Adrenalin) mit

der Infusionslösung gegeben werden (Tropfgeschwindigkeit nach Pulsfrequenz und Blutdruck einstellen).

Bei Asystolie ist unverzüglich die extrathorakale Herzmassage, nötigenfalls ein externer Schrittmacher, anzuwenden.

Bei starker Tachykardie oder Tachyarrhythmie kann die vorsichtige intravenöse Injektion von antiarrhythmischen Arzneimitteln angezeigt sein, z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, früherem Herzinfarkt oder pektanginösen Beschwerden (cave: nicht mit kardioselektiven Betablockern, siehe Abschnitt 4.3). Sauerstoffzufuhr und Kreislaufkontrolle sind auf alle Fälle erforderlich.

Blutdruckanstieg muss bei Patienten mit Hypertonie gegebenenfalls mit peripher gefäßerweiternden Mitteln behandelt werden. Kammerflimmern muss mittels elektrischer Defibrillation bekämpft werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetikum, Articain, Kombinationen,
ATC-Code: N01BB58.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen:

Ultracain dient zur lokalen Terminal- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde.

Articain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ und hemmt reversibel die Schmerzweiterleitung durch einen bekannten Mechanismus, der auch bei anderen Amid-Anästhetika beobachtet wird. Die Wirkung besteht in der Herabsetzung oder der Verhinderung der starken, vorübergehenden Zunahme der Durchlässigkeit der erregbaren Membranen für Natrium (Na^+), die normalerweise durch leichte Depolarisierung der Membran verursacht wird. Dies führt zur anästhetischen Wirkung. Während sich die Wirkung des Anästhetikums im Nerv allmählich ausbreitet, steigt die Schwelle für die elektrische Erregbarkeit allmählich an, die Anstiegsrate des Aktionspotentials verringert sich und die Reizleitung wird verlangsamt. Die pK_a von Articain wurde auf 7,8 geschätzt.

Epinephrin ist ein Vasokonstriktor und wirkt direkt sowohl auf die α - und β -adrenergen Rezeptoren, wobei die β -adrenerge Effekt überwiegt. Epinephrin verlängert die Wirkdauer von Articain und reduziert das Risiko einer übermäßigen Aufnahme von Articain in den Blutkreislauf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Es erfolgt ein rascher Wirkungseintritt (nach 1 bis 3 Minuten) mit starkem analgetischem Effekt bei guter Gewebeverträglichkeit.

Bei der Anästhesie mit Ultracain Dental forte hält die Betäubung der Zahnpulpa 60 bis 75 Minuten an, während die Betäubung des Weichgewebes 180 bis 360 min anhält.

Bei der Anästhesie mit Ultracain Dental hält die Betäubung der Zahnpulpa 45 bis 60 Minuten an, während die Betäubung des Weichgewebes 120 bis 300 min anhält.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 3,5 bis 16 Jahren zeigten klinische Studien mit bis zu 210 eingeschlossenen Patienten, dass 4 % Articain + 0,005 mg/ml Epinephrin mit Dosen bis zu 5 mg/kg und 4 % Articain + 0,010 mg/ml Epinephrin mit Dosen bis zu 7 mg/kg eine erfolgreiche Lokalanästhesie zur Infiltration (mandibulär) oder als Nervenblock (maxillär) bereitstellen.

Es konnte kein Unterschied in den pharmakodynamischen Eigenschaften zwischen erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen festgestellt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

• Articain

Resorption

In drei veröffentlichten klinischen Studien, in denen das pharmakokinetische Profil der Kombination von Articainhydrochlorid 40 mg/ml mit Epinephrin 10 oder 5 Mikrogramm/ml beschrieben wurde, liegen die $T_{\max}$ -Werte zwischen 10 und 12 Minuten und die $C_{\max}$ -Werte zwischen 400 und 2.100 ng/ml. In klinischen Studien an Kindern war $C_{\max}$ bei 1.382 ng/ml und $T_{\max}$ bei 7,78 min nachdem eine Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht worden war.

Verteilung

Articain bindet stark an menschliches Serumalbumin (68,5-80,8 %) sowie an α/β -Globuline (62,5-73,4 %). Die Bindung an γ -Globuline (8,6%-23,7 %) war viel geringer. Der Zusatz des Vasokonstriktors Epinephrin zu Articain verzögert den Übergang in den systemischen Blutkreislauf und gewährleistet somit die längere Aufrechterhaltung einer wirksamen Gewebekonzentration von Articain. Das Verteilungsvolumen im Plasma betrug ca. 4 l/kg.

Biotransformation

Articain unterliegt der Hydrolyse seiner Carboxylgruppe durch unspezifische Esterasen in Gewebe und Blut. Da diese Hydrolyse sehr schnell abläuft, wird ein Anteil von ca. 90 % des Articains auf diese Weise inaktiviert. Articain wird zusätzlich in den Lebermikrosomen metabolisiert. Das Hauptprodukt des Cytochrom P450-induzierten Metabolismus von Articain ist Articainsäure, die weiter zu Articainsäureglucuronid metabolisiert wird.

Elimination

Nach dentaler Injektion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Articain ca. 20-40 min. In einer klinischen Studie wurde festgestellt, dass Plasmakonzentrationen von Articain und Articainsäure nach submuköser Injektion rasch abnahmen. Sehr geringe Mengen Articain konnten 12 bis 24 Stunden nach erfolgter Injektion im Plasma nachgewiesen werden. Mehr als 50 % der Dosis wurden über den Urin ausgeschieden, 95 % als Articainsäure innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung. Innerhalb von 24 Stunden wurde ca. 57 % (68 mg) und 53 % (204 mg) der Dosis über den Urin ausgeschieden. Die renale Elimination des unveränderten Articains machte nur etwa 2 % der Gesamtelimination aus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten, bei Anwendung humantherapeutischer Dosen, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In supratherapeutischen Dosen besitzt Articain kardiodepressive Eigenschaften und kann eine vasodilatierende Wirkung haben. Epinephrin zeigt sympathomimetische Effekte.

Subkutane Injektionen von Articain in Kombination mit Epinephrin induzierten Nebenwirkungen ab 50 mg/kg/Tag bei Ratten und ab 80 mg/kg/Tag bei Hunden nach 4 Wochen täglicher wiederholter Verabreichung. Diese Befunde sind jedoch für den klinischen Einsatz als Akutverabreichung wenig relevant.

Reproduktionstoxizität

In Embryotoxizitätsstudien mit Articain (4 %) und Epinephrin (1:100.000) wurden bei Tagesdosen bis zu 80 mg/kg (Ratte) und 40 mg/kg (Kaninchen) s. c. weder eine gesteigerte fötale Sterberate noch Missbildungen beobachtet.

In Embryotoxizitätsstudien mit Articain wurde bei Anwendung täglicher i.v. Dosen von bis zu 20 mg/kg bei Ratten und 12,5 mg/kg bei Kaninchen keine Zunahme fetaler Mortalität oder Missbildungen beobachtet.

Epinephrin zeigte eine Reproduktionstoxizität bei Tieren bei einem Dosisbereich von 0,1 bis 5 mg/kg (ein Vielfaches der Maximaldosis von Epinephrin bei der Anwendung von Ultracain) mit Hinweisen auf kongenitale Missbildungen und Beeinträchtigung der utero-plazentaren Durchblutung.

Teratogenität wurde bei Tieren, die mit Adrenalin behandelt wurden, nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen menschlichen Exposition liegend angesehen werden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

In In-vitro- und In-vivo-Studien mit Articain allein oder in einer In-vivo-Studie mit Articain in Kombination mit Adrenalin wurde keine genotoxische Wirkung beobachtet. Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien mit Adrenalin wurden widersprüchliche Ergebnisse gewonnen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (E 223)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Werteinstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Werteinstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose OPC-Ampullen Glastyp I.
Packungsgrößen: 10 x 2 ml, 12 x 2 ml, 8 x (12 x 2 ml) (Bündelpackung) und 10 x (10 x 2 ml) (Bündelpackung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Septodont GmbH
Felix-Wankel-Str. 9
D-53859 Niederkassel

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.:16.586

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 30.10.1979
Verlängerung der Zulassung 09.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.