

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Septanest mit Epinephrin 1:200.000 - 40 mg/ml + 0,005 mg/ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Articainhydrochlorid und 0,005 mg Epinephrin (Adrenalin) als Epinephrinhydrogentartrat (Ph.Eur.).

1 Ampulle mit 1,7 ml Injektionslösung enthält 68 mg Articainhydrochlorid und 8,5 Mikrogramm Epinephrin (Adrenalin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriummetabisulfid (E223), Natriumchlorid, Dinatriumedetat, Natriumhydroxid.

100 ml Injektionslösung enthält 84,74 mg Natrium, d.h. 1,44 mg/1,7 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Lokal- und Regionalanästhesie bei zahnärztlichen Behandlungen.

Septanest mit Epinephrin ist zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt ausschließlich durch den Zahnarzt und Stomatologen.

##### Dosierung

Für alle Altersgruppen gilt, dass nur die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesie angewendet werden sollte. Die erforderliche Dosierung muss individuell ermittelt werden.

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

Für Erwachsene und Jugendliche beträgt die Höchstdosis 7 mg/kg Körpergewicht mit einer absoluten Höchstdosis von 500 mg bei einem gesunden Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg.

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

Aufgrund des Fehlens klinischer Daten darf das Arzneimittel nicht bei Kindern unter 4 Jahren angewendet werden.

Bei Kindern von 4 Jahren (oder ab 20 kg Körpergewicht) und älter beträgt die Höchstdosis 5 mg/kg Körpergewicht mit einer absoluten Höchstdosis von 275 mg Articain bei einem gesunden Kind mit 55 kg Körpergewicht.

### *Besondere Patientengruppen*

Aufgrund des Fehlens klinischer Daten sollte bei älteren Patienten über 70 Jahre und bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen besonders vorsichtig vorgegangen werden. Deshalb sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

### Art der Anwendung

Dentale Anwendung.

Infiltration und perineurale Anwendung in der Mundhöhle.

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

Vor der Injektion wird eine Aspirationsprobe empfohlen, um eine intravasale Injektion zu vermeiden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte 1 ml Lösung pro Minute nicht übersteigen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Articain (oder andere Lokalanästhetika vom Säureamidtyp), Epinephrin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten, deren Epilepsie noch nicht durch geeignete Behandlungsmaßnahmen eingestellt ist oder nicht kontrollierbar ist.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sollten vor Anwendung des Arzneimittels getroffen werden:

- Abklären der aktuellen medikamentösen Therapie und Krankheitsgeschichte des Patienten;
- Aufrechterhalten des verbalen Kontakts zum Patienten;
- Bereithalten eines Wiederbelebungsgerätes (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:

- Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen (z. B. AV-Block des 2. oder 3. Grades, markierte Bradykardie)
- Akute dekompensierte Herzinsuffizienz (akute kongestive Herzinsuffizienz)
- Hypotonie
- Patienten mit paroxysmaler Tachykardie oder absoluter Arrhythmie mit schneller Herzfrequenz
- Patienten mit kürzlich erfolgtem (3 bis 6 Monate) Myokardinfarkt
- Patienten mit kürzlich erfolgter (3 Monate) Koronararterien-Bypass-Operation
- Patienten, die nicht-kardioselektive Beta-Blocker (z. B. Propranolol) einnehmen (Risiko einer hypertensiven Krise oder schwerer Bradykardie) (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie
- Begleitende Therapie mit trizyklischen Antidepressiva, da diese Wirkstoffe die kardiovaskulären Wirkungen von Adrenalin verstärken können. (Siehe Abschnitt 4.5)

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

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

Patienten mit Epilepsie:

Aufgrund ihrer krampfauslösenden Wirkung sollten alle Lokalanästhetika sehr vorsichtig angewendet werden.

Patienten mit Plasma-Cholinesterase-Mangel:

Ein Plasma-Cholinesterase-Mangel kann vermutet werden, wenn klinische Anzeichen einer Überdosierung bei üblicher Dosierung des Betäubungsmittels 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 Lebererkrankungen:

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

Patienten mit Nierenerkrankungen:

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

Patienten mit begleitender Behandlung durch halogenhaltige Inhalationsnarkotika

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Myasthenia gravis:

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulantien einnehmen:

Das erhöhte Risiko schwerer Blutungen nach versehentlicher Gefäßpunktion und während der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie ist zu beachten. Die INR-Überwachung sollte bei Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, verstärkt werden.

Patienten mit Porphyrie:

Dieses Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 70 Jahre sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe angewendet werden.

Aufgrund des geringeren Epinephrin-Gehalts sollte Septanest mit Epinephrin 1:200.000 -40 mg/ml + 0,005 mg/ml Injektionslösung gegenüber Septanest mit Epinephrin 1:100.000 - 40 mg/ml + 0,01 mg/ml Injektionslösung bevorzugt angewendet werden bei:

- *Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen* (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, in der Vergangenheit aufgetretenem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie)

- *Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, bereits erfolgter Schlaganfälle*

- *Patienten mit unkontrolliertem Diabetes:*

Dieses Arzneimittel sollte aufgrund der hyperglykämischen Wirkung von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.

- *Patienten mit Thyreotoxikose:*

Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins von Epinephrin mit Vorsicht angewendet werden.

• *Patienten mit Phäochromozytom:*

Dieses Arzneimittel sollte aufgrund des Vorhandenseins 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.

Es sollte die niedrigste Dosierung für eine ausreichende Anästhesietiefe 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.

Es besteht die Gefahr von Bissverletzungen (Lippen, Wangen, Schleimhaut oder Zunge), besonders bei Kindern; die Patienten sollten darüber informiert werden, Kaugummikauen oder Essen zu vermeiden ist, bis das normale Gefühl wieder hergestellt ist.

Dieses Arzneimittel enthält Natriummetabisulfit (E223). Natriummetabisulfit selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu "natriumfrei".

**Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Risiko bei versehentlicher intravaskulärer Injektion:*

Eine versehentliche intravaskuläre Injektion kann plötzlich zu einer hohen Konzentrationen 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 potentiell 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln kann eine sorgfältige Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Aufgrund des Articain-Gehalts

*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, Opioide):**

Bei Kindern, die Benzodiazepine oder Opioide erhalten, sollte die Dosierung dieses Arzneimittels aufgrund der additiven Effekte reduziert werden.

### Aufgrund des Epinephrin-Gehalts:

*Wechselwirkungen, die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern:*

#### **Halogenhaltige Inhalationsnarkotika (beispielsweise Halothan):**

Aufgrund der Sensibilisierung des Herzens für arrhythmogene Effekte von Katecholaminen sollte die Dosierung dieses Arzneimittels wegen der Gefahr von schweren ventrikulären 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 die Dosierung dieses Arzneimittels unter strenger ärztlicher Aufsicht reduziert werden, gefolgt von einer vorsichtigen Aspirationskontrolle, wegen des Risikos von Bluthochdruck und anderen Herz-Kreislauf-Effekten.

#### **Nicht-selektive Beta-Blocker (z.B. Propranolol, Nadolol):**

Aufgrund eines möglichen Blutdruckanstiegs und des erhöhten Risikos einer Bradykardie sollte die Dosierung dieses Arzneimittels reduziert werden.

#### **Trizyklische Antidepressiva (TZAs) (zum Beispiel Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Maprotilin und Protriptylin):**

Die Dosierung und Verabreichungsrate dieses Arzneimittels sollte 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 Betäubung eine reduzierte Menge Epinephrin angewendet werden.

#### **Arzneimittel, die Herzrhythmusstörungen verursachen können (beispielsweise Antiarrhythmika wie Digitalis, Chinidin):**

Aufgrund des erhöhten Risikos von Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Epinephrin und Digitalisglykosiden sollte die Dosierung dieses Arzneimittels reduziert werden. Eine sorgfältige Aspiration vor der Anwendung wird empfohlen.

#### **Oxytocin-artige Arzneimittel vom ErgotaminTyp (zum Beispiel Methysergid, Ergotamin, Ergometrin):**

Wenden Sie dieses Arzneimittel aufgrund der additiven oder synergistischen Erhöhung des Blutdrucks und/ oder ischämischer Reaktionen unter strenger ärztlicher Aufsicht an.

**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 wirkender Vasopressor angewendet wurde, sollte die geplante Zahnbehandlung verschoben werden.

**Phenothiazine (und andere Neuroleptika):**

Aufgrund einer möglichen Hemmung der Epinephrin-Wirkung und unter Berücksichtigung des Risikos einer Hypotonie sollte die Anwendung bei Patienten, die Phenothiazine einnehmen, mit Vorsicht erfolgen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es gibt keine Erfahrungen mit dem Einsatz von Articain bei schwangeren Frauen, außer während der Geburt. Tierversuche zeigen nicht, dass Articain direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale / fötale Entwicklung, die Geburt oder postnatale Entwicklung hat. Tierexperimentelle Studien zur Fortpflanzung haben gezeigt, dass Epinephrin in höheren Dosen als die empfohlene Höchstdosierung toxisch ist (siehe Abschnitt 5.3). Epinephrin und Articain überwinden die Plazentaschranke, obwohl dies für Articain in einem geringeren Ausmaß als bei anderen Lokalanästhetika erfolgt. Serumkonzentrationen von Articain bei Neugeborenen betragen ca. 30% der Mütterneiveaus. Im Falle einer unbeabsichtigten intravasculären Verabreichung bei der Mutter kann Epinephrin die Uterusperfusion reduzieren. Während der Schwangerschaft sollte Septanest mit Epinephrin 1:200.000 - 40 mg/ml + 0,005 mg/ml Injektionslösung nur angewendet werden, nachdem eine sorgfältige Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorgenommen wurde.

Auf Grund des geringeren Adrenalinegehalts sollte die Anwendung von Septanest mit Epinephrin 1:200.000 - 40 mg/ml + 0,005 mg/ml Injektionslösung gegenüber Septanest mit Epinephrin 1:100.000 - 40 mg/ml + 0,01 mg/ml Injektionslösung 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. Normalerweise ist es nicht notwendig, die Stillzeit für den Kurzeiteinsatz auszusetzen.

##### Fertilität

Tierversuche mit Septanest mit Epinephrin 1:100.000 - 40 mg/ml + 0,01 mg/ml Injektionslösung zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Einsatz der therapeutischen Dosis sind keine Nebenwirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

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

Die Kombination von Articainhydrochlorid mit Epinephrin als Injektionslösung kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung der Kombination von Articainhydrochlorid mit Epinephrin kann es zu Benommenheit (einschließlich

Schwindel, Sehstörungen und Müdigkeit) kommen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die diese Symptome bemerken, sollten nicht Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, bis diese Beschwerden vollständig verschwunden sind.

## 4.8 Nebenwirkungen

### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen nach Anwendung von Articain/Epinephrin entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ/Vasokonstriktoren. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen dosisabhängig. Sie können auch das Ergebnis von Überempfindlichkeit, Idiosynkrasie, oder verminderter Toleranz des Patienten sein. Die am 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.

### b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben erfolgen nach folgender Klassifizierung:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und Infestationen	Häufig	Gingivitis
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische <sup>1</sup> , anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen Urtikaria
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität/Unruhe
	Nicht bekannt	Euphorische Stimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Neuropathie: Neuralgie (neuropathische Schmerzen) Hypästhesie/Taubheitsgefühl (oral und perioral) Hyperästhesie Dysästhesie (oral und perioral), einschließlich Geschmacksstörungen (beispielsweise metallischer Geschmack, Geschmacksstörungen) Ageusie Allodynie Thermohyperästhesie Kopfschmerzen
		Gelegentlich
	Selten	Gesichtsnervenstörung <sup>2</sup> (Lähmung und Parese) Horner-Syndrom (Augenlid-Ptosis, Enophthalmus, Miosis) Somnolenz (Schläfrigkeit) Nystagmus
	Sehr selten	Parästhesien <sup>3</sup> ((persistierende Hypästhesie und

		Geschmacksverlust) nach mandibulärer Nervenblockade oder Blockade des Nervus alveolaris inferior
Augenerkrankungen	Selten	Doppeltsehen (Lähmung der Augenmuskeln) Sehstörungen (vorübergehende Blindheit) Ptosis Miosis Enophthalmus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Hyperakusis Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie (auch Bradyarrhythmie genannt) Tachykardie
	Selten	Palpitationen
	Nicht bekannt	Reizleitungsstörungen (AV-Block)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie (mit Kollapsneigung)
	Gelegentlich	Hypertonie
	Selten	Hitzewallungen
	Nicht bekannt	Vasodilatation Vasokonstriktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus / Asthma Dyspnoe <sup>2</sup>
	Nicht bekannt	Dysphonie (Heiserkeit) <sup>1</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gingivitis Schwellungen von Zunge, Lippe und Zahnfleisch
	Gelegentlich	Stomatitis, Glossitis Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
	Selten	Zahnfleisch / Mundschleimhaut Exfoliation (Verschorfung) / Ulzeration
	Nicht bekannt	Dysphagie Schwellung der Wangen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag Pruritus
	Selten	Angioödem (Gesicht / Zunge / Lippe / Hals / Kehlkopf / periorbitales Ödem)
	Nicht bekannt	Erythem Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Nackenschmerzen
	Selten	Muskelzuckungen
	Nicht bekannt	Verschlimmerung neuromuskulärer Manifestationen beim Kearns-Sayre-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle
	Selten	Nekrosen/Abschuppungen an der Injektionsstelle Müdigkeit, Asthenie (Schwäche)/Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Lokale Schwellungen Hitzegefühl Kältegefühl

**c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

<sup>1</sup>Allergische Reaktionen sollten nicht mit Synkopen (Palpitationen durch Epinephrin) verwechselt werden.

<sup>2</sup>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.

<sup>3</sup>Diese neuronalen Funktionsstörungen können mit verschiedenen Missempfindungen auftreten. Parästhesien können als spontane, ungewöhnliche, normalerweise nicht schmerzhaft empfundene Empfindung 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.

#### **d) Kinder und Jugendliche**

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren ist dem von Erwachsenen vergleichbar. Allerdings wurden versehentliche Weichteilverletzungen, insbesondere bei Kindern zwischen 3-7 Jahren, aufgrund der verlängerten Anästhesie des Weichgewebes häufiger beobachtet.

#### **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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Arten der Überdosierung

Überdosierungen von Lokalanästhetika werden im weitesten Sinne häufig beschrieben als

- die absolute Überdosierung
- die relative Überdosierung wie zum Beispiel:
  - eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion oder
  - eine ungewöhnlich rasche Absorption im Kreislaufsystem oder
  - ein verzögerter Metabolismus und eine verzögerte Elimination des Arzneimittels.

### Symptomatik

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 darstellen.

### Verursacht durch Articain:

Die Symptome sind dosisabhängig und von zunehmendem Schweregrad im Bereich der neurologischen Manifestationen (Präsynkope, Synkope, Kopfschmerzen, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Schwindel (Benommenheit), Tremor, Starrheit, tiefe ZNS-Depression, Bewusstlosigkeit, Koma, Krampfanfälle (einschließlich tonisch-klonischen Anfällen), Sprachstörungen (z.B. Dysarthrie, Logorrhoe), 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.

### 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.

#### Behandlung einer Überdosierung

Eine Ausstattung mit Geräten zur Wiederbelebung sollte vor dem Einsetzen der Dentalanästhesie mit Lokalanästhetika verfügbar sein.

Wenn Anzeichen einer akuten Toxizität vermutet werden, muss die Injektion mit Septanest mit Epinephrin sofort beendet werden.

Es sollte umgehend Sauerstoff verabreicht werden, falls erforderlich durch unterstützende Beatmung.

Ändern Sie, falls erforderlich, die Position des Patienten in die Rückenlage.

Wenn die Krämpfe nicht spontan innerhalb von 15 - 20 Sekunden aufhören, muss ein Antikonvulsivum angewendet werden. Muskel relaxierende Mittel können nötig sein, erfordern aber eine tracheale Intubation.

Hypotonie und/oder Bradykardie können mit Ephedrin behandelt werden.

Im Falle eines Herzstillstands ist unverzüglich eine kardiopulmonale Reanimation mit der kombinierten Anwendung von Epinephrin und Atropin einzuleiten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Lokalanästhetika; Amide; Articain, Kombinationen  
ATC-Code: N01BB58

Wirkmechanismus: Articain ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ und blockiert reversibel die Schmerzweiterleitung durch einen bekannten Mechanismus, der auch bei anderen Säureamid-Lokalanästhetika beobachtet wird. Die Wirkung besteht in der Herabsetzung oder der Verhinderung der starken, vorübergehenden Zunahme der Durchlässigkeit der erregbaren Membranen für Natrium (NA<sup>+</sup>), die normalerweise durch leichte Depolarisierung der Membran verursacht wird.

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

Wirkeintritt: Septanest mit Epinephrin hat einen Wirkbeginn von 1,5 bis 1,8 min für die Infiltration und von 1,4 bis 3,6 min für die Nervenblockade.

Dauer der Anästhesie: Die Wirkung der pulpalen Anästhesie beträgt 45 bis 75 Minuten, die Weichteil-Anästhesie dauert 120 bis 360 min in Abhängigkeit von der angewendeten Dosis.

Kinder und Jugendliche: Es konnte kein Unterschied in den pharmakodynamischen Eigenschaften 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 0,010 oder 0,005 mg/ml beschreiben wurde, liegen die T<sub>max</sub>-Werte zwischen 10 und 12 Minuten und die C<sub>max</sub> Werte zwischen 400 und 2100

ng/ml. In klinischen Prüfungen an Kindern war  $C_{\max}$  bei 1382 ng/ml und  $t_{\max}$  bei 7,78 min nachdem eine Dosis von 2mg/kg Körpergewicht verabreicht worden war.

Verteilung: Articain bindet stark an menschliches Serumalbumin (68,5 – 80,8%) sowie an  $\alpha/\beta$ -Globuline (62,5-73,4%). Die Bindung an  $\gamma$ -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.

Metabolismus: 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 Articainsäureglucoronid metabolisiert wird.

Elimination: Nach dentaler Injektion beträgt die Plasmahalbwertszeit von Articain ca. 20 min. In einer klinischen Prüfung 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% (68mg) und 53% (204mg) 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**

Präklinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität, ergeben bei Anwendung therapeutischer Dosen keine besondere Gefährdung für den Menschen. Bei Anwendung suprathérapeutischer Dosen hat Articain kardiodepressive Eigenschaften und kann vasodilatorische Effekte ausüben. Epinephrin zeigt sympathomimetische Effekte.

In Embryotoxizitätsstudien mit Articain wurde bei Anwendung täglicher s.c. Dosen von bis zu 20 mg / kg (Ratte) und 12,5 mg / kg (Kaninchen) keine Erhöhung fetaler Mortalität oder Missbildungen beobachtet. Epinephrin zeigte Reproduktionstoxizität mit Nachweis von angeborenen Fehlbildungen und beeinträchtigter uteroplazentaler Perfusion bei Dosen von 0,1 bis 5 mg / kg (ein Vielfaches der maximalen Dosis von Epinephrin bei der Anwendung von Septanest mit Epinephrin 1:100.000 - 40 mg/ml + 0,01 mg/ml Injektionslösung).

Bei embryofetalen Toxizitätsstudien mit Articain und Epinephrin wurde keine Erhöhung der Missbildungen bei täglichen s.c. Dosen von Articain bis zu 80 mg / kg (Ratte) und 40 mg / kg (Kaninchen) beobachtet.

In einer Fertilitäts- und frühen embryonalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden bei Anwendung von Dosen, die eine elterliche Toxizität verursachten, keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E223)  
Natriumhydroxid-Lösung (35%) (zur pH-Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Zylindrische Ampulle (Typ-I Glas), an der Basis durch einen mobilen Gummistopfen und an der Oberseite mit einer Gummidichtung verschlossen, die durch eine Metallkappe gesichert wird.

Packung mit 50 Ampullen zu je 1,7 ml Injektionslösung.

Packung mit 50 Ampullen zu je 1,7 ml Injektionslösung, selbstaspirierend.

Bündelpackung mit 4 x 50 Ampullen zu je 1,7 ml Injektionslösung.

Bündelpackung mit 8 x 50 Ampullen zu je 1,7 ml Injektionslösung.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist. Um das Risiko einer Infektion (zum Beispiel Hepatitis-Übertragung) zu vermeiden, müssen die Spritzen und Nadeln zum Aufziehen der Lösung immer frisch und steril sein.

Die Ampullen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Injektionslösung ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

95904.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

(siehe Unterschrift)

**10. STAND DER INFORMATION**

04/2017