

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oraqix periodontalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g inneholder 25 mg lidokain og 25 mg prilokain.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Periodontalgel. Klar, fargeløs gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oraqix er indisert til voksne for lokalisert anestesi i periodontallommer ved diagnostikk og behandling som lommedybdesondering, tannstenfjerning og rotplanering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne inkludert eldre

Vanligvis er en sylinderrampulle (1,7 g) eller mindre Oraqix tilstrekkelig til en kvadrant av tannområdet. Maksimal anbefalt dose av Oraqix ved én behandlingsøkt er fem sylinderrampuller, dvs. 8,5 g gel som inneholder 212,5 mg lidokainbase og 212,5 mg prilokainbase.

Fyll periodontallommene med Oraqix ved hjelp av en dentalsprøyte eller Oraqix-dispenseren og den stumpe applikatoren som følger med i pakken, til gelen synes ved tannkjøttkanten. Vent et halvt minutt før behandlingen begynner (lengre ventetid gir ikke bedre anestesi). Varigheten på anestesen, vurdert ved sondering av lommedybdene, er omtrent 20 min. Hvis anestesen begynner å avta, kan Oraqix påføres på nytt etter behov.

Ved behov for ytterligere lokalanestesi i kombinasjon med Oraqix henvises til aktuell preparatomtale for hvert lokalanestetikum som brukes i tillegg. Fordi de systemtoksiske effektene er additive (se pkt. 4.5 og 4.9), anbefales det ikke å gi ytterligere lokalanestesi ved samme behandlingsøkt dersom mengden administrert Oraqix tilsvarer maksimal anbefalt dose på fem sylinderrampuller.

Oraqix skal være en væske ved administrasjon. Hvis det er dannet en gel, må ampullen legges i kjøleskap til gelen er blitt flytende igjen. Luftboblen som er synlig i ampullen beveger seg da hvis ampullen vippes.

Bruk av Oraqix til barn og ungdom er ikke undersøkt og derfor anbefales ikke bruk hos pasienter under 18 år.

Administrasjonsmåte

Periodontal bruk. Oraqix må ikke injiseres.

4.3 Kontraindikasjoner

Oraqix er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor lidokain, prilokain, lokalanestetika av amidtypen eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Oraqix er kontraindisert hos pasienter med kongenital eller idiopatisk methemoglobinemi.

Oraqix er kontraindisert hos pasienter med residiverende porfyri.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oraqix må ikke injiseres.

Oraqix skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ved korttidsbehandling er det usannsynlig at lidokain, prilokain eller deres metabolitter akkumuleres i signifikant omfang.

Oraqix skal også brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt impulsdannelse og -overledning i hjertet (f.eks. AV-blokk grad II eller III, uttalt bradykardi). Det skal også brukes med forsiktighet hos pasienter som er i remisjon etter porfyri eller som er asymptomatiske bærere av muterte gener som er ansvarlige for utvikling av porfyri.

Pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel eller kongenital eller idiopatisk methemoglobinemi er mer utsatte for legemiddelindusert methemoglobinemi (se pkt. 5.2). Bruk av Oraqix til barn og ungdom er ikke undersøkt. Enkelte tilfeller av methemoglobinemi er rapportert hos barn ved bruk av kombinasjonen lidokain og prilokain i andre legemidler.

Pass på at ikke Oraqix kommer i kontakt med øynene, da det kan forårsake øyeirritasjon. Tap av beskyttelsesreflekser kan muliggjøre hornhinneirritasjon og mulig abrasjon. Ved øyekontakt må øynene skylles umiddelbart i vann eller natriumkloridoppløsning og beskyttes til følelsen kommer tilbake.

Når Oraqix brukes, må pasienten være klar over at bruk kan føre til blokkering av alle følelser i det behandlede området, og at utilsiktet spredning kan forårsake nummenhet i munnslimhinnen. Utvis forsiktighet så ikke overflødig Oraqix gel sprer seg til slimhinner i munn og svelg. Pasienten må unngå utilsiktet traume i det behandlede området og eksponering for ekstrem varme eller kulde samt avstå fra mat og drikke til fullstendig følelse har kommet tilbake.

Oraqix skal ikke brukes på sår eller ved akutte infeksjoner i munnhulen.

Personer som påfører eller tar bort gelen skal unngå kontakt for å hindre utvikling av overfølsomhet.

Dette legemidlet inneholder et virkestoff som kan påvirke tester for substanser som er forbudte hos idrettsutøvere. Det kan gi falsk positive resultater.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Oraqix, dvs. lidokain og prilokain, bør brukes med forsiktighet sammen med dental injeksjonsanestesi, andre lokalanestetika eller stoffer som er strukturelt beslektet med lokalanestetika av amidtypen, f.eks. antiarytmika som meksiletin, da de toksiske effektene av disse legemidlene er additive (se pkt. 4.2 og 4.9).

Med tanke på den lave systemiske eksponeringen og korte varigheten ved bruk av Oraqix, virker klinisk signifikante metabolske legemiddelinteraksjoner med lidokain eller prilokain usannsynlig.

Methemoglobinemi kan forsterkes hos pasienter som allerede bruker legemidler som kan utløse tilstanden, f.eks. sulfonamider.

4.6 Graviditet og amming

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Oraqix hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo- og fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Lidokain og prilokain passerer placenta og kan absorberes av fostervevet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Oraqix skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Lidokain, og etter all sannsynlighet også prilokain, utskilles i morsmelk i små mengder. Det er likevel usannsynlig at barnet påvirkes etter behandling med Oraqix. Amming kan derfor fortsette etter behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i alle kliniske utprøvnings var lokale reaksjoner i munnhulen. Frekvenser og typer av reaksjoner var tilsvarende for Oraqix og placebo. Hos pasienter eksponert for Oraqix og placebo ble det rapportert lette bivirkninger hos 15%. I begge gruppene ble det rapportert moderate bivirkninger hos 4%.

De lokale reaksjonene som ble rapportert, som ømhet, sår dannelse, irritasjon og rødhet, viser et symptom mønster som normalt ses etter tannsten fjerning og rotplanering. Lignende symptomer kan også forekomme ved sykdom i tannkjøttet.

Tabell 1. Oversikt over bivirkninger

	Vanlige (>1/100 - <1/10)	Mindre vanlige (>1/1000 - <1/100)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Svimmelhet	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Smaksforandringer ²	Kvalme	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet¹</i>	Lokale smerter, ømhet, nummenhet, sår, irritasjon, rødhet ¹	Lokal bedøvelse, pulsering, vesikler, ødem, brennende følelse	Allergiske reaksjoner ³

¹ dvs. symptomer i munnhulen

² inkludert vond eller bitter smak i inntil 4 timer etter administrasjon av Oraqix.

³ allergiske reaksjoner er blitt rapportert i ettermarkedsføringsperioden.

Reaksjonene har for det meste vist seg som utslett på huden, rødhet i tannkjøttet og hevelser. Det har av og til forekommet alvorlige reaksjoner, som strupeødem og anafylaktiske reaksjoner.

Methemoglobinemi: Prilokain kan gi forhøyede methemoglobinnivåer (se pkt. 4.4 og 5.2 for ytterligere informasjon) og forårsake cyanose. Methemoglobinemi ble ikke rapportert i de kliniske studiene med Oraqix.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved bruk av Oraqix alene og som anbefalt er det usannsynlig at toksiske plasmanivåer oppnås (>5 mg/l). Ved samtidig administrasjon av andre lokalanestetika for å øke anestesieffekten er imidlertid effektene additive og kan forårsake overdosering med systemtoksiske reaksjoner.

Skulle det oppstå symptomer på systemisk toksisitet, kan de forventes å være av samme type som etter administrasjon av lokalanestetika via andre administrasjonsveier, f.eks. infiltrasjon og nerveblokkade. Toksisitet av lokalanestetika kjennetegnes ved symptomer på eksitasjon av nervesystemet og, i alvorlige tilfeller, sentralnervøs og kardiovaskulær depresjon.

Alvorlige CNS-symptomer (kramper, CNS-depresjon) eller kardiovaskulære symptomer må behandles symptomatisk ved tilførsel av f.eks. krampeløsende legemidler, kunstig åndedrett og/eller hjertelungeredning etter behov.

Prilokain i høye doser kan forårsake økte methemoglobinnivåer, spesielt i kombinasjon med andre methemoglobininduserende stoffer. Klinisk signifikant methemoglobinemi skal behandles med en langsom injeksjon av metylenblått. En pasient med tegn på toksisitet bør overvåkes i flere timer etter akuttbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, lokalanestetika, amider, kombinasjoner
ATC-kode N01B B20

Lidokain og prilokain tilhører amidtypen av lokalanestetika, som gir en lokalblokkade av nerveimpulser ved hemming av spenningsavhengige natriumkanaler i nervefibermembranene. Lokalanestetika påvirker det mikrovaskulære området, noe som kan forårsake en forbigående blekhet eller rødme.

Oraqix påføres direkte i periodontallommene for å gi lokalisert anestesi. Lokalanestesien inntreffer raskt, ca 30 sekunder etter påføring av Oraqix i tannlommene, og lengre ventetid ser ikke ut til å øke anestesieffekten. Midlere anestesivarighet, vurdert ved sondering av lommedybdene, er 20 minutter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Prilokainbase og lidokainbase er begge relativt hydrofile aminoamider.

Absorpsjon: Lidokain og prilokain absorberes fra slimhinnene i munnen i lignende omfang. Den systemiske biotilgjengeligheten etter høyeste anbefalte dose, 8,5 g, er anslått til 20 til 40 % (95 % konfidensintervall) for begge substanser. Lav biotilgjengelighet forventes fra gelen hvis den svelges, da både lidokain og prilokain har en betydelig "first pass" levereliminasjon. Midlere $t_{\max}$ for begge substanser er 30 minutter etter administrasjon av en enkeltdose og 200 minutter etter en samlet dose på 8,5 g Oraqix administrert som gjentatte doser i løpet av 3 timer.

Distribusjon: Lidokain og prilokain bindes til plasmaproteiner i middels grad, hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein, med proteinbinding på henholdsvis 70 % og 40 %. Plasmakonsentrasjonen av lidokain er høyere enn for prilokain, med gjennomsnittlige $C_{\max}$ -verdier på henholdsvis 0,17 og 0,08 mg/l etter en enkeltdose på 0,9-3,5 g og henholdsvis 0,28 og 0,11 mg/l etter en samlet dose på 8,5 g Oraqix administrert som gjentatte doser i løpet av 3 timer.

Biotransformasjon: Lidokain metaboliseres hovedsakelig i leveren, og har høy leverekstraksjonsgrad (0,65). Prilokain har høy clearance i overkant av normal leverblodstrøm, noe som antyder omfattende ekstrahepatisk metabolisme.

Hovedmetabolismen av lidokain foregår ved N-dealkylering til monoetylglysinxylidid (MEGX) og glysinxylidid (GX), som hovedsakelig medieres av CYP3A4. Disse hydrolyseres til 2,6-xylidin, som omdannes til 4-hydroksey-2,6-xylidin, den viktigste urinmetabolitten hos mennesker. MEGX har lignende antiarytmisk og konvulsiv aktivitet som lidokain, og GX har en svak antiarytmisk virkning, men mangler konvulsiv aktivitet.

Prilokain splittes ved amidbindingen til o-toluidin, som omdannes til 4- og 6-hydroksytoluidin. Dannelsen av methemoglobin under behandling med prilokain er avhengig av plasmakonsentrasjonen av o-toluidin med metabolitter. Selv etter maksimal anbefalt dose på 8,5 g Oraqix, lå de individuelle maksimale plasmakonsentrasjonene av methemoglobin innenfor normalområdet (< 2 % hemoglobin).

Eliminasjon: Lidokain og prilokain har en gjennomsnittlig total plasmaclearance på henholdsvis 0,95 l/min og 2,37 l/min. Halveringstiden til begge substansene etter intravenøs administrasjon er 1,6 timer. Etter påføring av Oraqix er gjennomsnittlig halveringstid for lidokain 3,6 timer og 2,8 timer for prilokain, noe som antyder absorpsjonsavhengig eliminering.

Linearitet: Økningen i $C_{\max}$ for både lidokain og prilokain er proporsjonal med dosen. Ved maksimal anbefalt dose er økningen mindre enn proporsjonal.

Barn og ungdom: Farmakokinetikken til Oraqix er ikke studert hos barn.

Eldre: Det foreligger ingen informasjon om plasmanivåer av lidokain og prilokain etter påføring av Oraqix hos eldre. Data for EMLA-krem (eutektisk blanding av lidokain og prilokain) brukt på intakt hud antyder imidlertid ingen høyere plasmanivåer hos eldre sammenlignet med andre pasienter.

Spesielle populasjoner: Det er kjent at lidokain og prilokain med metabolitter utskilles via nyrene, og metabolittene kan akkumuleres hos pasienter med svekket nyrefunksjon. På grunn av den omfattende levermetabolismen er farmakokinetikken til lidokain og prilokain avhengig av leverfunksjonen. Halveringstiden til lidokain kan mer enn fordobles hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksikologi

Lidokain: Det ble ikke sett teratogene effekter i studier av embryoføtal utvikling hos verken rotter eller kaniner som ble behandlet under organogenesen. Embryotoksisitet ble sett hos kaniner, ved toksiske doser for mordyret. Hos rotter ble det registrert lavere overlevelse for avkommet til hunnrotter behandlet under sen drektighet og dieperioden, ved en dose som var toksisk for mordyret og påvirket varigheten av drektighetstiden.

Prilokain: Det er ikke utført fertilitetsstudier eller embryoføtale utviklingsstudier. Ved en peri-postnatal studie hos rotter ble det ikke observert noen effekt på avkommets overlevelse eller utvikling

Lidokain og prilokain: Det ble ikke sett effekter på den embryoføtale utviklingen i en studie der lidokain og prilokain ble gitt samtidig under organogenesen.

Da det ikke foreligger data for systemisk eksponering hos rotter og kaniner, er det ikke mulig å utføre en sammenligning med eksponering hos mennesker.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Lidokain: Gentoksisitetsstudier med lidokain var negative. Gentoksisk potensiale er likevel sett in vitro med 2,6-xyloidin som er en metabolitt av lidokain. I en karsinogenitetsstudie med rotter med eksponering for 2,6-xyloidin både i uterus og livsvarig postnalt, ble det sett svulster i nesehule, underhud og lever.

Prilokain: Gentoksisitetsstudier med prilokain var negative. Gentoksisk potensiale er likevel sett in vitro med o-toluidin som er en metabolitt av prilokain. I livsvarige karsinogenitetsstudier med mus og rotter, samt i en begrenset studie med hamster, ble det sett svulster i ulike organer.

Det krevdes høye doser av 2,6-xyloidin eller o-toluidin for å indusere svulster i dyrestudier. Den kliniske relevansen av den observerte svulstinduserende effekten hos disse metabolittene av lidokain og prilokain etter intermitterende bruk ved lokalanestesi er ukjent. Hyppig bruk av høye doser av lidokain og/eller prilokain anbefales ikke.

Ingen andre prekliniske sikkerhetsdata som er relevante for sikkerhetsvurderingen er tilgjengelige ut over de som det allerede er tatt hensyn til i preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Poloksamer 188 renset
Poloksamer 407 renset
Fortynnet saltsyre til pH-justering
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Sylinderampulle av type I-glass med brombutylgummipropp (stempel) og lokk av aluminium med brombutylgummimembran. En sylinderampulle inneholder 1,7 g gel.

Pakningsstørrelse: 20 x 1,7 g sylinderampuller. En applikator til engangsbruk av rustfritt stål med overgang av polypropylen eller HDPE vedlegges hver sylinderampulle.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon

Oraqix er en væske ved romtemperatur og en elastisk gel ved den temperaturen som er i tannkjøttlommene. Sylinderampullen av glass og den stumpe applikatorens passer i standard dentalsprøyter med metrisk gjenge eller Oraqix-dispenseren.

Ved temperaturer under +5°C kan gelen bli ugjennomsiktig. Etter oppvarming til romtemperatur får gelen tilbake sitt opprinnelige utseende. Bruk ikke sylinderampullevarmere til dette legemidlet.

Sylinderampullen og den stumpe applikatorens er kun til engangsbruk. Eventuelle rester av peridontalgel skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

DENTSPLY DeTrey GmbH
De-Trey Strasse 1
D-78467 Konstanz
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-2648

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

22.02.2005/ 01.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

30.03.2016