

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Oraqix periodontalgel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g innehåller 25 mg lidokain och 25 mg prilokain.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Periodontalgel. Klar, färglös gel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oraqix är indicerat för vuxna som lokal anestesi i tandköttsfickor inför diagnostik och behandling såsom fickdjupssonering, scaling och rotplaning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna inklusive äldre

I normala fall är en ampull (1,7 g) eller mindre tillräckligt för en kvadrant. Maximal rekommenderad dos Oraqix vid ett behandlingstillfälle är fem ampuller, dvs 8,5 g gel motsvarande 212,5 mg lidokainbas och 212,5 mg prilokainbas.

Fyll Oraqix i tandköttsfickan med hjälp av en spruta för dentalt bruk eller Oraqix-applikatorn och den trubbiga applikatorn som medföljer förpackningen tills gelen blir synlig vid tandköttskanten. Vänta en halv minut innan behandlingen påbörjas (längre väntetid ökar ej graden av anestesi). Anestesins varaktighet, mätt vid sonering av fickdjup, är omkring 20 minuter. Om anestesi börjar avta kan ytterligare Oraqix appliceras efter behov.

Skulle ytterligare smärtlindring behövas i samband med användning av Oraqix hänvisas till de specifika produktresuméerna för de lokalanestetika som används som tilläggsbehandling. Eftersom de systemtoxiska effekterna är additiva (se avsnitt 4.5 och 4.9) bör man inte ge ytterligare lokalanestetika vid samma behandlingstillfälle om man givit 5 cylinderampuller, som är den högsta rekommenderade dosen av Oraqix.

Vid administreringen ska Oraqix vara en vätska. Om en gel har bildats ska ampullen placeras i kylskåp tills gelen blivit flytande igen. Luftbubblan som är synlig i ampullen rör sig då om ampullen lutas.

Användning av Oraqix hos barn och ungdomar under 18 år har inte utvärderats och därför rekommenderas inte användning hos patienter som är under 18 år.

Administrering

Periodontal användning. Oraqix får inte injiceras.

4.3 Kontraindikationer

Oraqix är kontraindicerat vid känd överkänslighet mot lidokain, prilokain, lokalanestetika av amidtyp eller något av de övriga innehållsämnen i produkten.

Oraqix är kontraindicerat till patienter med kongenital eller idiopatisk methemoglobulinemi.

Oraqix är kontraindicerat till patienter med recidiverande porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Oraqix får ej injiceras.

Oraqix ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion. Vid korttidsbehandling är det osannolikt att lidokain, prilokain eller någon metabolit av dessa ackumuleras i signifikant omfattning.

Oraqix ska även användas med försiktighet till patienter med grav nedsättning av impulsbildning och impulsöverledning i hjärtat (t ex AV block II eller III, eller uttalad bradykardi). Det ska även användas med försiktighet till patienter som är i remission efter porfyri eller som är asymptomatiska bärare av muterade gener som är ansvariga för utveckling av porfyri.

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eller kongenital eller idiopatisk methemoglobinemi har större benägenhet för läkemedelsinducerad methemoglobinemi (se 5.2 Farmakokinetiska uppgifter). Användning av Oraqix hos barn och ungdomar har inte utvärderats. Enstaka fall av methemoglobinemi har rapporterats hos barn vid användning av kombinationen lidokain och prilokain i andra läkemedel. Försiktighet skall iakttas så att inte Oraqix kommer i kontakt med ögonen då det kan leda till ögonirritation. Dessutom kan förlusten av skyddsreflexer orsaka hornhinneirritation samt potentiellt även mekaniska skador. Skulle Oraqix komma i kontakt med ögat, skall ögat omedelbart sköljas med vatten eller koksaltlösning samt skyddas tills känseln återkommit.

Patienten bör göras medveten om att Oraqix kan orsaka blockad av all känsel i det behandlade området och om gelen sprids oavsiktligt orsaka bedövning av munslemhinnan. Försiktighet bör iakttas för att undvika att överskott av gel sprids i mun och svalg. Patienten bör därför undvika oavsiktligt trauma i behandlingsområdet samt exponering för extrem värme eller kyla samt avstå från mat och dryck tills fullständig känsel återfåts.

Oraqix ska inte användas på sår eller vid akuta infektioner i munhålan.

Personer som applicerar eller tar bort gelen ska se till att kontakt undviks för att förhindra utveckling av överkänslighet.

Detta läkemedel innehåller en aktiv substans som kan interferera med tester för substanser som är förbjudna hos idrottsutövare. Det kan ge falskt positiva resultat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Oraqix, dvs lidokain och prilokain, ska användas med försiktighet i kombination med dental injektionsanestesi, andra lokalanestetika eller ämnen strukturellt besläktade med

lokanestetika av amidtyp, t ex antiarytmika såsom mexiletin, eftersom de toxiska effekterna av dessa läkemedel är additiva (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Med tanke på den låga systemexponeringen och korta durationen vid användning av Oraqix synes kliniskt signifikant metabolisk läkemedelsinteraktion med lidokain eller prilokain vara osannolik.

Methemoglobinemi kan förstärkas hos patienter som redan använder läkemedel som kan utlösa tillståndet, t.ex. sulfonamider.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Oraqix saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Lidokain och prilokain passerar placentabarriären och kan absorberas i fostervävnad. Risker för människa är okända. Oraqix ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Lidokain, samt med största sannolikhet även prilokain, utsöndras i bröstmjölks i små mängder. Påverkan på barnet synes dock osannolik vid behandling med Oraqix. Amning kan således fortsätta efter behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier med avseende på effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna i alla kliniska prövningar var lokala reaktioner i munhålan. Frekvenser och typ av reaktioner var likvärdiga för Oraqix och placebo. Hos patienter som exponerats för Oraqix eller placebo rapporterades lätta biverkningar hos 15%. I båda grupperna rapporterades måttligt svåra biverkningar hos 4%.

De lokala reaktioner som rapporterats, såsom ömhet, sårbildning, irritation och rodnad uppvisar ett mönster som normalt ses efter scaling och rotplaning. Liknande symptom kan även förekomma vid sjukdom i tandköttet.

Tabell 1. Sammanfattning av biverkningar

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	
Magtarmkanalen	Smakförändringar ²	Illamående	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Lokal smärta, ömhet, domning, sår, irritation, rodnad ¹	Lokal bedövning, pulsering, vesiklar, ödem, brännande känsla ¹	Allergiska reaktioner ³

¹ dvs symptom i munhålan

- ² inklusive klagomål på dålig eller bitter smak som varar upp till 4 timmar efter administrering av Oraquix.
- ³ Allergiska reaktioner har rapporterats efter att Oraquix godkänts för försäljning. I de flesta fall manifesteras reaktionerna som hudutslag, rodnad och svullet tandkött. Fall av svåra reaktioner, inklusive larynxödem och anafylaktisk chock, har rapporterats.

Methemoglobinemi: Prilokain kan ge upphov till förhöjda methemoglobinnivåer (se 4.4 och 5.2 för ytterligare information) och orsaka cyanos. Methemoglobinemi rapporterades inte i de kliniska studierna för Oraquix.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid användning av Oraquix ensamt och enligt rekommendation är det osannolikt att toxiska plasmanivåer uppnås (>5 mg/l). Vid samtidig administrering av andra lokalanestetika är dock effekterna additiva och kan orsaka överdosering med toxiska systemreaktioner.

Skulle symptom på systemtoxicitet uppträda, kan de förväntas vara av samma typ som de som observerats efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar t. ex. infiltration och nervblockad. Lokalanestetika-toxicitet kännetecknas av symptom på excitation av nervsystemet och, i allvarliga fall, centralnervös och kardiovaskulär depression.

Allvarliga CNS-symptom (kramper, CNS-depression) eller kardiovaskulära symptom måste behandlas symptomatiskt genom tillförsel av t ex kramplösande läkemedel, konstgjord andning och/eller hjärt-lungräddning efter behov.

Prilokain i höga doser kan orsaka ökade methemoglobinnivåer, särskilt i kombination med andra methemoglobin-inducerande ämnen. Kliniskt signifikant methemoglobinemi skall behandlas med en långsam injektion av metylenblått. En patient som uppvisar tecken på toxicitet bör övervakas under ett antal timmar efter akutbehandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, lokalanestetika, amider, kombinationer
ATC-kod: N01BB20

Lidokain och prilokain tillhör gruppen lokalanestetika av amidtyp, vilka ger lokal blockad av nervimpulser genom hämning av nervcellernas spänningsberoende natriumkanaler på nervmembranerna. Den ytliga kärlbädden påverkas av lokalanestetika, vilket kan ge upphov till övergående blekhet eller rodnad.

Oraqix tillförs direkt i tandköttsfickorna för att ge lokal anestesi. Anestesi inträder snabbt, omkring 30 sekunder efter tillförsel av Oraqix i tandfickorna. En längre väntetid förefaller ej öka graden av effekt. Mediandurationen för anestesi, mätt vid fickdjupssondering, är 20 minuter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Prilokainbas och lidokainbas är båda relativt hydrofila amino-amider.

Absorption: Lidokain och prilokain absorberas från munslemhinnan i likartad utsträckning. Den systemiska biotillgängligheten efter högsta rekommenderade dos, 8,5 g, har estimerats till 20 till 40% (95% konfidensintervall) för båda substanserna. En låg biotillgänglighet förväntas om gelen skulle sväljas, då både lidokain och prilokain genomgår betydande förstapassageeliminering via levern. Medianvärdet för T_{max} för båda substanserna är 30 minuter efter singeldos och 200 minuter efter en kumulativ dos på 8,5 g Oraqix administrerat som upprepad tillförsel under 3 timmar.

Distribution: Lidokain och prilokain har en intermediär grad av plasmaproteinbindning, huvudsakligen till surt α_1 -glykoprotein, med en bindningsgrad på 70% respektive 40%. Plasmakoncentrationen av lidokain är högre än för prilokain, med ett medelvärde för C_{max} på 0,17 respektive 0,08 mg/l efter en singeldos på 0,9-3,5 g och 0,28 respektive 0,11 mg/l efter en kumulativ dos på 8,5 g Oraqix administrerat som upprepad tillförsel under 3 timmar.

Biotransformation: Lidokain metaboliseras huvudsakligen i levern och har hög leverextraktionsgrad (0,65). Prilokain har ett högt clearance som överstiger normalt leverblodflöde, vilket tyder på en betydande extrahepatisk metabolism.

Lidokain metaboliseras huvudsakligen genom N-dealkylering till monoetylglycinoxylidid (MEGX) och glycinoxylidid (GX), reaktioner som huvudsakligen medieras av CYP3A4. Dessa hydrolyseras till 2,6-xylidin, som i sin tur omvandlas till 4-hydroxy-2,6-xylidin, vilken är den dominerande urinmetaboliten i människa. MEGX har antiarytmisk och konvulsiv aktivitet liknande den för lidokain och GX har en svag antiarytmisk effekt men saknar konvulsiv aktivitet.

Prilokain spjälkas vid amidbindningen till o-toluidin, som omvandlas vidare till 4- och 6-hydroxytoluidin. Bildandet av methemoglobin under behandling med prilokain är relaterat till plasmakoncentrationen av o-toluidin och dess metaboliter. Även efter den maximala rekommenderade dosen för Oraqix, 8,5 g, har dock individuella maximala plasmakoncentrationer av methemoglobin funnits vara inom normalområdet (<2% av hemoglobin).

Elimination: Medelvärden för totalt plasmaclearance för lidokain och prilokain är 0,95 l/min respektive 2,37 l/min. Den terminala halveringstiden efter i.v. administrering är för båda substanserna 1,6 timmar.

Efter tillförsel av Oraqix är medelvärdet för den terminala halveringstiden 3,6 timmar för lidokain och 2,8 timmar för prilokain, vilket indikerar absorptionsberoende elimination.

Linearitet: Ökningen av C_{max} för både lidokain och prilokain är proportionell mot dos men vid maximalt rekommenderad dos är ökningen mindre än proportionell.

Pediatrik: Farmakokinetiken för Oraqix har ej studerats på barn.

Geriatrik: Information saknas om plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain efter tillförsel av Orafix till äldre. Data för EMLA kräm (eutektisk blandning av lidokain och prilokain) på intakt hud ger dock ingen indikation om högre plasmakoncentrationer hos äldre jämfört med icke-geriatriska patienter.

Särskilda populationer: Det är känt att lidokain och prilokain samt dess metaboliter utsöndras via njurarna, och metaboliterna kan därför ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av den omfattande levermetabolismen är kinetiken känslig för all leverpåverkan. Halveringstiden för lidokain kan mer än fördubblas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Lidokain: I studier av embryonal-/fosterutveckling där råtta eller kanin doserades under den organbildande perioden sågs inga teratogena effekter. Embryotoxicitet sågs i kanin vid en dos som var modertoxisk. I råtta, sågs minskad överlevnad av ungar vars mödrar behandlats under sen dräktighet och digivningsperioden, vid en dos som var modertoxisk och påverkade dräktighetens längd.

Prilokain: Studier av fertilitet och embryonal/fosterutveckling saknas. Vid en peri- och postnatal studie av råtta observerades ingen effekt på avkommans överlevnad och utveckling.

Lidokain och prilokain: I en kombinationsstudie, där prilokain och lidokain gavs under den organbildande perioden sågs inga effekter på embryo-fetal utveckling.

Då data för systemexponering i råtta och kanin saknas, kan någon jämförelse med exponering hos människa inte göras.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Lidokain: Genotoxicitetsstudier för lidokain var negativa. Genotoxisk potential har dock setts *in vitro* för 2,6-xyloidin som är en metabolit till lidokain. I en karcinogenicitetsstudie på råtta med exponering både i uterus och postnalt under hela livstiden för 2,6-xyloidin sågs tumörer i näshålan, underhud och lever.

Prilokain: Genotoxicitetsstudier för prilokain var negativa. Genotoxisk potential har dock setts *in vitro* för o-toluidin som är en metabolit till prilokain. I livslånga karcinogenicitetsstudier på mus och råtta, liksom i en begränsad studie på hamster, sågs tumörer i olika organ.

Höga doser av 2,6-xyloidin respektive o-toluidin krävdes för att inducera tumörer i djurstudier. Den kliniska relevansen för den observerade tumörinducerande effekten hos dessa metaboliter till lidokain och prilokain efter intermittent användning som lokalanestetika är okänd. Frekvent användning av höga doser av lidokain och/eller prilokain rekommenderas inte.

Det finns inga ytterligare prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188, renad
Poloxamer 407, renad
Utspädd saltsyra för justering av pH
Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cylinderampull av typ I glas med propp av brombutylgummi (kolv) och lock av aluminium med membran av brombutylgummi. En cylinderampull innehåller 1,7 g gel.

Förpackningsstorlek: 20 cylinderampuller. En applikator av stål med anslutning av polypropylen eller HDPE för engångsanvändning bipackas för varje cylinderampull.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Oraqix är en vätska vid rumstemperatur men bildar en elastisk gel vid den temperatur som råder i tandkötsfickorna. Cylinderampullen och den trubbiga applikatorn passar i vanliga dentalsprutor med metrisk gänga och i Oraqix-applikatorn.

Vid temperaturer under +5°C kan gelen bli ogenomskinlig. Efter uppvärmning till rumstemperatur återfår gelen sitt ursprungliga utseende. Använd inte cylinderampullvärmare för denna produkt.

Cylinderampullen och den trubbiga applikatorn är avsedda för engångsanvändning. Eventuellt överbliven peridontalgel skall kasseras.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dentsply DeTrey GmbH
De-Trey-Strasse 1
78467 Konstanz,
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18344

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2003-03-07

Datum för förnyat godkännande: 2008-03-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-04