

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Oraqix periodontale gel

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 g bevat 25 mg lidocaïne en 25 mg prilocaïne.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Periodontale gel. Transparante, kleurloze gel.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

Oraqix is bij volwassenen geïndiceerd voor lokale anaesthesie van periodontale pockets ten behoeve van diagnostische en behandelende procedures zoals sonderen, tandsteen verwijderen en/of gladmaken en het polijsten van worteloppervlakken.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

*Volwassenen, waaronder ouderen*

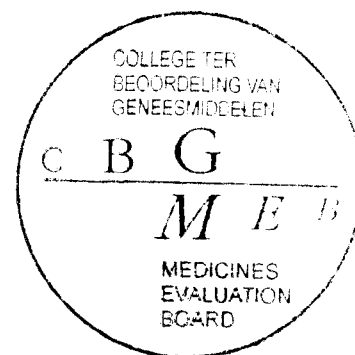
Gemiddeld is één patroon (1,7 g) Oraqix of minder voldoende voor één kwadrant van het gebit. De maximale aanbevolen dosis Oraqix tijdens één behandelsessie bestaat uit vijf patronen, dat is 8,5 g gel met 212,5 mg lidocaïnebase en 212,5 mg prilocaïnebase.

Vul de periodontale pockets met Oraqix, met gebruikmaking van een dentale spuit of de Oraqix-dispenser, totdat de gel bij de rand van het tandvlees te zien is; gebruik hiervoor de in de verpakking meegeleverde applicator met de stompe tip. Wacht een halve minuut alvorens met de behandeling te beginnen (door langer wachten neemt de gevoelloosheid niet verder toe). De duur van de gevoelloosheid, beoordeeld door de pockets in het midden te sonderen, bedraagt ongeveer 20 minuten. Als de gevoelloosheid begint af nemen kan zonodig opnieuw Oraqix worden aangebracht.

Als naast het gebruik van Oraqix aanvullende lokale anaesthesie nodig is, raadpleeg dan de specifieke samenvatting van de productkenmerken van elk aanvullend anaestheticum. Omdat de systemische toxische effecten additief zijn (zie de paragrafen 4.5 en 4.9) wordt niet aanbevolen tijdens dezelfde behandelsessie verdere lokale anaesthetica toe te dienen, als de toegediende hoeveelheid Oraqix overeenkomt met de maximaal aanbevolen dosis van vijf patronen.

Bij het aanbrengen moet Oraqix vloeibaar zijn. Als het een gel geworden is, moet het in een koelkast worden bewaard totdat het weer vloeibaar is. Het in de patroon zichtbare luchtbelletje beweegt dan wanneer de patroon schuin wordt gehouden.

Het gebruik van Oraqix bij kinderen en adolescenten is niet beoordeeld; daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten beneden de 18 jaar.



### *Toedieningswijze*

Periodontaal gebruik. Oraqix mag niet geïnjecteerd worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Oraqix is gecontra-indiceerd bij patiënten die bekend zijn met overgevoeligheid voor lidocaïne, voor prilocaïne, voor lokale anaesthetica van het amidetype of voor één van de andere bestanddelen van het product.

Oraqix is gecontra-indiceerd bij patiënten met congenitale of idiopathische methemoglobinemie

Oraqix is gecontra-indiceerd bij patiënten met terugkerende porfyrie.

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Oraqix mag niet worden geïnjecteerd.**

Oraqix moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. Bij kortdurende behandeling is het onwaarschijnlijk dat lidocaïne, prilocaïne of hun respectievelijke metabolieten significant zullen accumuleren.

Oraqix moet ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige verslechterde impulsinitiatie en conditie van het hart (bijv. graad II en graad III AV-blok, ernstige bradycardie). Het moet ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die in remissie zijn van porfyrie of die asymptomatische dragers zijn van de gemuteerde genen die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van porfyrie.

Patiënten met een glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie, of een congenitale of idiopathische methemoglobinemie zijn gevoeliger voor een door geneesmiddelen geïnduceerde methemoglobinemie (zie 5.2 Farmacokinetische gegevens). Het gebruik van Oraqix bij kinderen en adolescenten is niet beoordeeld. Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van methemoglobinemie bij kinderen die de combinatie van lidocaïne en prilocaïne in andere geneesmiddelen gebruiken.

Er moet voor worden gezorgd dat Oraqix niet in contact met de ogen komt omdat het oogirritatie kan veroorzaken. Ook het verlies van beschermende reflexen kan cornea-irritatie en potentiële abrasie mogelijk maken. Als er contact met de ogen optreedt, moet het oog onmiddellijk met water of natriumchlorideoplossing worden gespoeld en worden beschermd totdat het gevoel terugkeert.

Bij gebruik van Oraqix moet de patiënt weten dat dit gepaard kan gaan met een blokkade van al het gevoel in het behandelde gebied en, mocht het middel zich onbedoeld verspreiden, dan kan dit verdoving van het orale slijmvlies veroorzaken. Er moet voor worden gezorgd dat een teveel aan Oraqix-gel zich niet kan verspreiden naar de orofaryngeale slijmvliezen. Totdat het volledige gevoel teruggekeerd is, moet de patiënt voorkomen dat het behandelde gebied per ongeluk letsel oploopt of dat het wordt blootgesteld aan extreme warme of koude temperaturen. Ook mag de patiënt zolang niet eten en drinken.

Oraqix mag niet worden toegepast op ulceratieve lesies of tijdens acute infecties van de mondholte.

Personen die de gel toepassen of verwijderen moeten zorgen dat contact wordt vermeden, om de ontwikkeling van overgevoeligheid te voorkomen.

Dit product bevat een actief bestanddeel dat dopingtests bij atleten kan verstoren. Het kan hen valspositief maken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Oraqix, dat wil zeggen lidocaïne en prilocaïne, moet voorzichtig worden toegepast in combinatie met tandheelkundige injecteerbare anaesthetica, andere lokale anaesthetica of middelen waarvan de structuur verwant is aan lokale anaesthetica van het amidetype, bijvoorbeeld antiarrhythmica als mexiletine, omdat de toxische effecten van deze geneesmiddelen additief zijn (zie de paragrafen 4.2 en 4.9).

Gezien de lage systemische blootstelling en de korte duur van de applicatie van Oraqix lijken klinisch significante metabole geneesmiddelinteracties met lidocaïne of prilocaïne onwaarschijnlijk.

Methemoglobinemie kan geaccentueerd worden bij patiënten die reeds geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij de aandoening induceren, bijv. sulfonamiden.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Oraqix bij zwangere vrouwen. Dierstudies zijn onvolledig voor wat betreft de gevolgen voor zwangerschap, embryonale en foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie paragraaf 5.3). Lidocaïne en prilocaïne passeren de placentaire barrière en kunnen door de foetale weefsels worden geabsorbeerd. De potentiële risico's voor de mens zijn onbekend. Oraqix mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Lidocaïne en, naar alle waarschijnlijkheid, prilocaïne worden in kleine hoeveelheden via de moedermelk uitgescheiden. Het is echter onwaarschijnlijk dat effecten zullen worden waargenomen bij het kind na behandeling met Oraqix. Na behandeling kan de borstvoeding worden voortgezet.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er kunnen geen bijwerkingen specifiek aan Oraqix worden toegeschreven. De meest voorkomende bijwerkingen in alle klinische trials waren lokale reacties in de mondholte. De frequentie en het type van de reacties bij gebruik van Oraqix leken sterk op die bij gebruik van placebo. Van de patiënten die werden blootgesteld aan Oraqix en placebo meldde 15% bijwerkingen van lichte intensiteit. Van beide groepen meldde 4% bijwerkingen van matig-ernstige intensiteit.

De gemelde lokale reacties, zoals gevoeligheid, ulceratie, irritatie en roodheid, representeren een patroon van symptomen die normaalgesproken gevonden worden na tandsteenverwijdering en het polijsten van worteloppervlakken. Soortgelijke symptomen kunnen ook geassocieerd worden met periodontale aandoeningen.

Tabel 1. Overzicht van de bijwerkingen

Vaak ( $> 1/100 - < 1/10$ )	<i>Aandoeningen van het zenuwstelsel</i> <i>Aandoeningen op de toedieningsplaats<sup>1</sup></i> <i>Gastro-intestinale aandoeningen</i>	Hoofdpijn  Lokale pijn, gevoeligheid, doof gevoel, ulcus, irritatie, roodheid, reactie. Smaakperversie <sup>2</sup>
Soms ( $> 1/1,000 - < 1/100$ )	<i>Aandoeningen van het zenuwstelsel</i> <i>Aandoeningen op de toedieningsplaats<sup>1</sup></i> <i>Gastro-intestinale aandoeningen</i>	Duizeligheid  Lokale verdoving, pulsatie, blaren, oedeem, branderig gevoel Misselijkheid

1 d.w.z. symptomen in de mondholte

2 waaronder klachten van een onaangename of bittere smaak in de mond gedurende maximaal 4 uur na toediening van Oraqix

Methemoglobinemie: prilocaïne kan verhoogde methemoglobinespiegels veroorzaken (zie 4.4 en 5.2 voor aanvullende informatie), waardoor cyanose wordt veroorzaakt. Methemoglobinemie werd niet gemeld tijdens klinisch onderzoek met Oraqix.

In zeldzame gevallen zijn lokale anaesthetica geassocieerd met allergische reacties (in de ernstigste gevallen anafylactische shock). Allergische reacties werden niet gemeld tijdens klinische studies met Oraqix.

#### 4.9 Overdosering

Als Oraqix alleen en op de aanbevolen wijze wordt gebruikt, dan is het niet waarschijnlijk dat het toxische plasmaconcentraties ( $> 5 \text{ mg/l}$ ) zal veroorzaken. Als echter tegelijkertijd andere lokale anaesthetica worden toegediend om de anaesthesie te versterken, dan zijn de toxische effecten additief, met als mogelijk gevolg een overdosering met systemische toxische reacties.

Mochten er symptomen van systemische toxiciteit optreden, dan valt te verwachten dat de aard van de verschijnselen lijkt op die na toediening van lokale anaesthetica via andere toedieningswegen, bijv. infiltratie- en zenuwblokanaesthesie. Toxiciteit van lokale anaesthetica manifesteert zich als symptomen van prikkeling van het centrale zenuwstelsel en, in ernstige gevallen, van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Ernstige CZS-symptomen (convulsies, CZS-onderdrukking) of cardiovasculaire symptomen moeten symptomatisch worden behandeld met toediening van bijvoorbeeld anticonvulsiva, ademhalingsondersteuning en/of zonodig cardiopulmonale reanimatie.

Prilocaïne in hoge doseringen kan, met name in combinatie met andere middelen die methemoglobine induceren, de methemoglobineconcentratie verhogen. Een klinisch significante methemoglobinemie moet worden behandeld met een langzame intraveneuze injectie van methyleenblauw. Een patiënt die tekenen vertoont van toxiciteit moet een aantal uren onder observatie worden gehouden na spoedeisende behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anaesthetica, lokaal, amiden, combinaties.

ATC-code NO1B B20.

Lidocaïne en prilocaïne behoren tot de amideklasse van lokale anaesthetica, die een blokkade van de zenuwimpulsen produceren door middel van remming van voltage-afhankelijke natriumkanalen op het zenuwvezelmembraan. Locale anaesthetica beïnvloeden de microvasculaire laag, waardoor een voorbijgaande bleekheid of roodheid kan worden veroorzaakt.

Oraqix wordt rechtstreeks in de periodontale pockets aangebracht om plaatselijk gevoelloosheid te bewerkstelligen. De lokale gevoelloosheid na applicatie van Oraqix in tandpockets treedt snel in, na ongeveer 30 seconden; door langer te wachten lijkt de gevoelloosheid niet verder toe te nemen. De gemiddelde duur van de gevoelloosheid, beoordeeld door de pockets in het midden te sonderen, bedraagt 20 minuten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Prilocaïnebase en lidocaïnebase zijn beide betrekkelijk hydrofiele aminoamiden.

*Absorptie:* Lidocaïne en prilocaïne worden in vergelijkbare mate door het mondslijmvlies geabsorbeerd. De systemische biologische beschikbaarheid na de hoogste aanbevolen dosis, 8,5 g, wordt voor beide geneesmiddelen geschat op 20 tot 40% (betrouwbaarheidsinterval 95%). Als de gel ingeslikt wordt, wordt een lage biologische beschikbaarheid verwacht, omdat zowel lidocaïne als prilocaïne een aanzienlijke first-pass-eliminatie via de lever vertonen. De mediane  $t_{max}$  van beide geneesmiddelen is 30 minuten na toediening van een enkelvoudige dosis en 200 minuten na een cumulatieve dosis van 8,5 g Oraqix, toegediend als herhaalde applicaties gedurende 3 uur.

*Distributie:* Lidocaïne en prilocaïne hebben een middelmatige mate van binding aan plasma, hoofdzakelijk aan  $\alpha_1$ -zuurglycoproteïne, met een eiwitbinding van respectievelijk 70% en 40%. De plasmaconcentratie van lidocaïne is hoger dan die van prilocaïne, met respectievelijk gemiddelde  $C_{max}$ -waarden van 0,17 en 0,08 mg/l na enkelvoudige applicatie van 0,9-3,5 g, en van 0,28 en 0,11 mg/l na een cumulatieve dosis van 8,5 g Oraqix toegediend als herhaalde applicaties gedurende 3 uur.

*Biotransformatie:* Lidocaïne wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en heeft een hoge hepatische extractieratio (0,65). Prilocaïne heeft een hoge klaring die de normale hepatische bloeddorstroming te boven gaat, hetgeen op een uitgebreide extrahepatische metabolisering duidt.

De belangrijkste metabolisering van lidocaïne vindt plaats via N-dealkylatie tot monoethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX), wat voornamelijk gemedieerd wordt door CYP3A4. Deze worden gehydrolyseerd tot 2,6-xylidine, dat tot 4-hydroxy-2,6-xylidine wordt omgezet, de voornaamste metaboliet in urine bij de mens. MEGX heeft een antiaritmische en convulsieve werking vergelijkbaar met die van lidocaïne en GX heeft een zwak antiaritmisch effect, maar de convulsieve werking ontbreekt.

Prilocaïne wordt gesplitst bij de amidebinding aan *o*-toluïdine, dat verder wordt omgezet tot 4- en 6-hydroxytoluïdine. De vorming van methemoglobine tijdens de behandeling met prilocaïne houdt verband met de plasmaconcentratie van *o*-toluïdine en zijn metabolieten. Zelfs na de maximale aanbevolen dosis van 8,5 g Oraqix bleven de individuele maximum plasmaconcentraties methemoglobine echter binnen het normale bereik (< 2% hemoglobine).

*Eliminatie:* Lidocaïne en prilocaïne hebben een gemiddelde plasmaklaring van respectievelijk 0,95 l/min en 2,37 l/min. De halfwaardetijd van beide geneesmiddelen is na intraveneuze toediening 1,6 uur. Na applicatie van Oraqix is de gemiddelde halfwaardetijd van lidocaïne 3,6 uur en van prilocaïne 2,8 uur, wat wijst op absorptieafhankelijke eliminatie.

*Lineariteit:* De toename van de  $C_{\max}$  van zowel lidocaïne als prilocaïne is proportioneel aan de dosis, bij de maximale aanbevolen dosis is de toename kleiner dan proportioneel.

*Kindergeneeskunde:* De farmacokinetiek van Oraqix is niet bestudeerd bij kinderen.

*Geriatrische patiënten:* Er zijn geen gegevens over plasmaconcentraties van lidocaïne en prilocaïne na applicatie van Oraqix bij ouderen. Gegevens over EMLA-crème (een eutectisch mengsel van lidocaïne en prilocaïne), toegepast op de intacte huid, duiden echter niet op hogere plasmaconcentraties bij geriatrische patiënten dan bij niet-geriatrische patiënten.

*Bijzondere populaties:* Van lidocaïne en prilocaïne en hun metabolieten is bekend dat ze via de nieren worden uitgescheiden; de metabolieten kunnen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie accumuleren. Door de uitgebreide levermetabolisering is de farmacokinetiek van lidocaïne en prilocaïne afhankelijk van de leverfunctie. De halfwaardetijd van lidocaïne kan bij patiënten met een gestoorde leverfunctie worden verdubbeld of zelfs nog langer worden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Reproductietoxicologie

*Lidocaïne:* Er zijn geen teratogene effecten gemeld in onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten of konijnen die tijdens de periode van organogenese werden behandeld. Bij maternaal toxische doses werd bij konijnen embryotoxiciteit waargenomen. Bij ratten nam de overlevingskans van de jongen af bij moederdieren die tijdens het laatste deel van de zwangerschap en tijdens de borstvoeding werden behandeld met een dosis die maternaal toxisch was en de duur van de zwangerschap beïnvloedde.

*Prilocaïne:* Het onderzoek met prilocaïne is incompleet.

*Lidocaïne en prilocaïne:* Geen effecten op de embryofetale ontwikkeling werden waargenomen in studies waarbij Lidocaïne en prilocaïne in combinatie werden gegeven, tijdens de organogenese.

Daar er geen gegevens over de systemische blootstelling bij ratten en konijnen beschikbaar zijn, is het niet mogelijk een vergelijking met blootstelling bij mensen uit te voeren.

#### *Genotoxiciteit en carcinogeniciteit:*

*Lidocaïne:* Genotoxiciteitstests met lidocaïne waren negatief. Genotoxiciteitstest met 2,6-xylidine gaven echter een genotoxisch potentieel in vitro aan van deze metaboliet van lidocaïne. Bij een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten met blootstelling (zowel in uterus als levenslang postnataal) aan 2,6-xylidine werden tumoren in neusholte, subcutis en lever waargenomen.

*Prilocaïne:* Genotoxiciteitstests met prilocaïne waren negatief. Genotoxiciteitstest met o-toluidine gaven echter een genotoxisch potentieel in vitro aan van deze metaboliet van prilocaïne. Bij levenslang carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen en ratten en in een beperkt onderzoek bij hamsters induceerde o-toluidine tumoren in verschillende organen.

In dieronderzoek waren hoge doses 2,6-xylidine of o-toluidine nodig om tumoren te induceren. De klinische relevantie van de waargenomen tumorigeniciteit van deze metabolieten van lidocaïne en prilocaïne na onderbroken gebruik voor lokale anaesthesie is onbekend. Frequent gebruik van hoge doses lidocaïne en/of prilocaïne wordt niet aanbevolen.

Er zijn geen andere voor de veiligheidsbeoordeling relevante gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek beschikbaar, naast de gegevens die al in de andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken in overweging zijn genomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poloxameer 188 gezuiverd  
Poloxameer 407 gezuiverd  
Verdund zoutzuur om de pH aan te passen  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type 1 glazen patroon met bromobutyl rubberen stop (zuiger) en een combinatie vdop vervaardigd van aluminium met een bromobutyl rubbermembraan. Eén patroon bevat 1,7 g gel.

Verpakkingsgrootte: 20 afzonderlijke patronen. Eén roestvrijstalen dentale applicator voor eenmalig gebruik met een hub van polypropyleen of polytheen met een hoge dichtheid wordt voor elke patroon geleverd.

### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering (indien van toepassing)**

Oraqix is een vloeistof op kamertemperatuur en een elastische gel bij de temperatuur in de periodontale pockets.

De glazen patroon en de stompe applicator passen in standaard tandheelkundige spuitten met metrische draden of de Oraqix-dispenser.

Bij temperaturen onder de +5 °C kan opaciteit optreden. Deze verdwijnt bij opwarming op kamertemperatuur. Gebruik bij dit geneesmiddel geen patroonverwarmers.

De patroon en de applicator met stompe tip zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte periodontale gel moet worden weggegooid.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

**RVG 30049**

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

5 SEP 2005

GOEDGEKEURD

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

5 SEP 2005

GOEDGEKEURD