

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oraqix Parodontal-Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm enthält 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel zur parodontalen Anwendung

Klares, farbloses Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oraqix ist bei Erwachsenen zur lokalen Anästhesie in Parodontaltaschen bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wie Sondieren, Zahnsteinentfernung und/oder Wurzelglättung angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene einschließlich älterer Patienten

Im Allgemeinen ist eine Patrone (1,7 g) Oraqix (oder weniger) für einen Quadranten des Gebisses ausreichend. Die empfohlene Maximaldosis von Oraqix für eine Behandlungssitzung beträgt fünf Patronen, d.h. 8,5 g Gel, die 212,5 mg Lidocain-Base und 212,5 mg Prilocain-Base enthalten.

Mit Hilfe einer Dentspritze oder des Oraqix Spenders und des stumpfen Applikators, welcher der Packung beiliegt, die Zahnfleischtaschen mit Oraqix füllen, bis das Gel am Zahnfleischrand sichtbar wird. Es muss eine halbe Minute gewartet werden, bis die Behandlung begonnen werden kann (die anästhesierende Wirkung wird durch eine längere Wartezeit nicht erhöht). Die durch Sondierung der Taschentiefe ermittelte Anästhesiedauer beträgt etwa 20 Minuten. Beim Abklingen der Anästhesie kann Oraqix bei Bedarf erneut angewendet werden.

Wenn eine zusätzliche Lokalanästhesie in Kombination mit Oraqix erforderlich ist, sollten die Hinweise in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilig zusätzlich angewendete Anästhetikum beachtet werden. Da die systemischen toxischen Wirkungen additiv sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9), wird nicht empfohlen, während derselben Behandlungssitzung weitere Lokalanästhetika anzuwenden, wenn die Gesamtmenge des applizierten Oraqix die empfohlene Maximaldosis von fünf Patronen erreicht hat.

Bei Anwendung muss Oraqix flüssig sein. Sollte es die Form eines Gels angenommen haben, so muss es im Kühlschrank aufbewahrt werden, bis es wieder die Form einer Flüssigkeit angenommen hat. Dann bewegt sich die in der Patrone sichtbare Luftblase, wenn die Patrone geneigt wird.

Die Anwendung von Oraqix bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht und sollte daher bei Patienten unter 18 Jahren nicht erfolgen.

Art der Anwendung

Parodontale Anwendung. Oraqix darf nicht injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Oraqix ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Lidocain, Prilocain, anderen Lokalanästhetika vom Amid-Typ oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Oraqix ist bei Patienten mit kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie kontraindiziert.

Oraqix ist bei Patienten mit rezidivierender Porphyrie kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oraqix darf nicht injiziert werden.

Oraqix sollte bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei kurzzeitiger Anwendung ist eine signifikante Akkumulation von Lidocain, Prilocain oder deren jeweiliger Metaboliten unwahrscheinlich.

Die Anwendung von Oraqix sollte ebenso bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Erregungsbildung und -leitung des Herzens mit Vorsicht erfolgen (z. B. AV-Block Grad II und III, ausgeprägte Bradykardie). In gleicher Weise sollte das Arzneimittel bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die eine Porphyrie in Remission aufweisen oder asymptotische Träger der für die Entwicklung von Porphyrie verantwortlichen mutierten Gene sind.

Patienten mit Glucose-6-phosphat-dehydrogenase Mangel oder kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie sind anfälliger für arzneimittelinduzierte Methämoglobinämie (siehe 5.2 Pharmakokinetik). Die Anwendung von Oraqix bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Es wurde von Einzelfällen von Methämoglobinämie bei Kindern berichtet, welche mit anderen aus einer Kombination von Lidocain und Prilocain bestehenden Arzneimitteln behandelt wurden.

Es ist besonders darauf zu achten, dass Oraqix nicht in Kontakt mit den Augen kommt, da es Augenreizungen verursachen kann. Durch den Verlust der Schutzreflexe kann es außerdem zu Reizungen der Cornea und potenzieller Abrasion kommen. Im Falle eines Kontaktes mit den Augen ist das Auge sofort mit Wasser oder Kochsalzlösung auszuspülen und so lange zu schützen, bis die Sinnesempfindung wiederkehrt.

Wenn Oraqix angewendet wird, sollte der Patient darüber informiert sein, dass mit der Anwendung eine Blockade sämtlicher Sinnesempfindungen in dem behandelten Bereich einhergehen kann, und dass durch ein versehentliches Verteilen ein Taubheitsgefühl in der Mundschleimhaut auftreten kann. Daher sollte vermieden werden, dass überschüssiges Oraqix sich auf der Mund- und Rachenschleimhaut verteilt. Der Patient sollte bis zum vollständigen Wiedereinsetzen der Sinnesempfindung unbeabsichtigte Traumata des behandelten Bereichs vermeiden, den Bereich nicht extrem hohen oder niedrigen Temperaturen aussetzen und weder Nahrung noch Getränke zu sich nehmen.

Oraqix sollte nicht auf ulzerative Läsionen oder während akuter Infektionen der Mundhöhle appliziert werden.

Personen, welche das Gel applizieren bzw. entfernen, sollten sicherstellen, dass sie nicht mit diesem in Berührung kommen, um der Entwicklung einer Überempfindlichkeit vorzubeugen.

Dieses Arzneimittel enthält einen arzneilich wirksamen Bestandteil, der Tests auf Substanzen, welche bei Sportlern und Sportlerinnen verboten sind, beeinflussen kann. Das Testergebnis könnte falsch-positiv ausfallen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Oraqix, d.h. Lidocain und Prilocain, muss in Kombination mit dentaler Injektionsanästhesie, anderen Lokalanästhetika oder Wirkstoffen, die strukturell mit Lokalanästhetika des Amid-Typs verwandt sind (z.B. Antiarrhythmika wie Mexiletin) mit Vorsicht verwendet werden, da die toxischen Wirkungen dieser Arzneimittel additiv sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Angesichts der geringen systemischen Wirkung von Oraqix und der kurzen Anwendungsdauer erscheinen klinisch relevante metabolische Arzneimittelwechselwirkungen mit Lidocain oder Prilocain unwahrscheinlich.

Eine Methämoglobinämie kann bei solchen Patienten verstärkt werden, die bereits andere Methämoglobin-bildende Arzneimittel, wie z.B. Sulfonamide einnehmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Oraqix bei schwangeren Frauen vor. Die vorhandenen Tierstudien sind hinsichtlich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale und fetale Entwicklung, Entbindung und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3) unvollständig. Lidocain und Prilocain sind plazentagängig und können von fetalen Geweben aufgenommen werden. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Oraqix soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig notwendig.

Lidocain, und aller Wahrscheinlichkeit nach auch Prilocain, treten in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sich nach der Behandlung mit Oraqix Auswirkungen auf das Kind zeigen. Daher kann das Stillen nach der Behandlung fortgeführt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die in allen klinischen Studien am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bestanden in lokalen Reaktionen in der Mundhöhle. Häufigkeit und Art der Begleiterscheinungen waren bei Oraqix bzw. Placebo vergleichbar. 15% der mit Oraqix bzw. Placebo behandelten Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse von leichter Ausprägung. In beiden Gruppen berichteten 4% über unerwünschte Ereignisse von mittelstarker Ausprägung.

Die berichteten lokalen Reaktionen wie Wundsein, Ulzeration, Reizung und Rötung repräsentieren ein Symptommuster, das nach einer Zahnsteinentfernung und Wurzelglättung üblicherweise

anzutreffen ist. Ähnliche Symptome können ebenso mit der Parodontalerkrankung in Verbindung stehen.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Nebenwirkungen

	Häufig (>1/100 - <1/10)	Gelegentlich (>1/1.000 - <1/100)	Nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Geschmacksstörung ²	Übelkeit	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort</i>	Lokale Schmerzen, Wundsein, Taubheitsgefühl, Ulkus, Reizung, Rötung ¹	Lokale Betäubung, Pulsieren, Bläschen, Ödem, Brennen ¹	Allergische Reaktionen ³

¹ d.h. Symptome in der Mundhöhle

² schließt Klagen über unangenehmen oder bitteren Geschmack, der bis zu 4 Stunden nach der Anwendung von Oraqix anhalten kann, mit ein

³ Allergische Reaktionen wurden im Zeitraum nach der Marktzulassung berichtet. Am häufigsten stellten sich die Reaktionen als Hautausschläge, Zahnfleischrötung und -schwellung dar. Es wurden auch schwerwiegende Reaktionen einschließlich Kehlkopfödem und anaphylaktoider Reaktionen berichtet.

Methämoglobinämie: Prilocain kann erhöhte Methämoglobin-Spiegel induzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), die zu einer Zyanose führen können. Im Rahmen der klinischen Studien mit Oraqix wurde nicht über Methämoglobinämie berichtet.

4.9 Überdosierung

Es ist unwahrscheinlich, dass Oraqix toxische Plasmaspiegel (> 5 mg/l) verursacht, sofern es allein und gemäß den Empfehlungen angewendet wird. Wenn jedoch zur Verstärkung der Anästhesie gleichzeitig andere Lokalanästhetika angewendet werden, sind die toxischen Wirkungen additiv, so dass eine Überdosierung mit systemischen toxischen Auswirkungen verursacht werden kann.

Als Symptome einer systemischen Toxizität sind die gleichen Anzeichen zu erwarten wie bei auf andere Art und Weise applizierten Lokalanästhetika (z. B. Infiltrations- und Leitungsanästhesie). Die Toxizität von Lokalanästhetika manifestiert sich durch Erregungssymptome des Nervensystems und in schwerwiegenden Fällen durch ZNS- und kardiovaskuläre Depression.

Schwerwiegende ZNS-Symptome (Konvulsionen, ZNS-Depression) oder kardiovaskuläre Symptome müssen symptomatisch behandelt werden, z.B. durch die Anwendung von Antikonvulsiva, Respirationsunterstützung und/oder kardiovaskuläre Reanimation (sofern notwendig).

Prilocain kann in hoher Dosierung eine Erhöhung des Methämoglobin-Spiegels verursachen, insbesondere in Verbindung mit anderen Methämoglobin-induzierenden Wirkstoffen. Eine klinisch signifikante Methämoglobinämie sollte durch eine langsame intravenöse Injektion von Methylenblau behandelt werden. Patienten, die Zeichen von Toxizität aufweisen, müssen nach der Notfallbehandlung für mehrere Stunden unter Beobachtung gehalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, Kombinationen

ATC-Code N01B B20.

Lidocain und Prilocain gehören zur Amid-Klasse der Lokalanästhetika, die über eine Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle auf den Membranen der Nervenfasern eine lokale Blockade der Nervenimpulse verursachen. Lokalanästhetika wirken auf die Gefäße, daher kann es zu vorübergehender Blässe oder Rötung kommen.

Oraqix wird direkt in Parodontaltaschen eingebracht und bewirkt so eine lokale Anästhesie. Nach Applikation von Oraqix in die Parodontaltaschen setzt die Lokalanästhesie schnell, nach etwa 30 Sekunden, ein, und eine längere Wartezeit scheint die Anästhesie nicht zu verstärken. Die durchschnittliche Anästhesiedauer, ermittelt durch Sondierung der Taschentiefe, beträgt 20 Minuten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Prilocain-Base und Lidocain-Base sind beides relativ hydrophile Aminoamide.

Resorption: Lidocain und Prilocain werden von den Mundschleimhäuten in etwa gleichem Maße resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit nach der empfohlenen Maximaldosis (8,5 g) wird auf 20 bis 40% (95% Konfidenzintervall) für beide Arzneimittel geschätzt. Beim Verschlucken des Gels wird eine geringe Bioverfügbarkeit erwartet, da sowohl Lidocain als auch Prilocain eine hohe hepatische first-pass Elimination aufweisen. Der mittlere t_{\max} Wert beider Arzneimittel liegt bei 30 Minuten nach Anwendung einer Einzeldosis, und 200 Minuten nach einer kumulierten Dosis von 8,5 g Oraqix, durch wiederholte Anwendungen innerhalb von 3 Stunden.

Distribution: Der intermediäre Plasmabindungsgrad (hauptsächlich an saures α_1 -Glykoprotein) von Lidocain und Prilocain weist eine Proteinbindung von 70% bzw. 40% auf. Die Plasmakonzentration von Lidocain ist höher als die von Prilocain; die durchschnittlichen C_{\max} Werte betragen 0,17 bzw. 0,08 mg/l nach Einzelanwendung von 0,9-3,5 g, sowie 0,28 bzw. 0,11 mg/l nach einer kumulierten Dosis von 8,5 g Oraqix, durch wiederholte Anwendungen innerhalb von 3 Stunden.

Biotransformation: Lidocain wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und hat eine hohe hepatische Extraktionsrate (0,65). Prilocain hat eine hohe Clearance, die den normalen hepatischen Blutfluss übersteigt, was auf erheblichen extrahepatischen Metabolismus schließen lässt.

Die Verstoffwechselung von Lidocain erfolgt hauptsächlich durch N-Dealkylierung zu Monoethylglycinexylidid (MEGX) und Glycinexylidid (GX), hauptsächlich durch CYP3A4 vermittelt. Diese werden zu 2,6-Xylidin hydrolysiert, das wiederum zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, dem wichtigsten

Urinmetaboliten beim Menschen, umgewandelt wird. MEGX zeigt antiarrhythmische und konvulsive Wirkung, die der von Lidocain ähnelt, und GX hat nur schwache antiarrhythmische, jedoch keinerlei konvulsive Wirkung.

Prilocain wird an der Amid-Bindung zu *o*-Toluidin gespalten, das weiter zu 4- und 6-Hydroxytoluidin umgewandelt wird. Die Bildung von Methämoglobin während der Behandlung mit Prilocain hängt mit der Plasmakonzentration von *o*-Toluidin und dessen Metaboliten zusammen. Doch selbst nach der empfohlenen Maximaldosis von 8,5 g Oraqix lagen die individuellen maximalen Plasmakonzentrationen von Methämoglobin innerhalb des Normbereichs (< 2% Hämoglobin).

Elimination: Die durchschnittliche totale Plasma-Clearance von Lidocain und Prilocain beträgt 0,95 l/Min. bzw. 2,37 l/Min. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei beiden Arzneimitteln nach i.v. Injektion 1,6 Stunden. Nach Anwendung von Oraqix beträgt die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von Lidocain 3,6 Stunden und die von Prilocain 2,8 Stunden, was auf eine absorptionsabhängige Elimination hinweist.

Linearität: Die Zunahme der C_{max} Werte von Lidocain wie auch von Prilocain ist proportional zur Dosis; bei empfohlener Maximaldosis ist sie weniger als proportional.

Pädiatrie: Die Pharmakokinetik von Oraqix wurde bei Kindern nicht untersucht.

Geriatric: Es liegen keine Daten über die Plasmaspiegel von Lidocain und Prilocain nach der Anwendung von Oraqix bei älteren Patienten vor. Die Daten zur Anwendung von EMLA Creme (eutektische Mischung von Lidocain und Prilocain) auf intakter Haut weisen jedoch nicht darauf hin, dass die Plasmaspiegel bei geriatrischen Patienten, im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patienten, höher wären.

Spezielle Populationen: Es ist bekannt, dass Lidocain und Prilocain und deren Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, und die Metaboliten können sich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anreichern. Aufgrund des erheblichen Lebermetabolismus ist die Pharmakokinetik von Lidocain und Prilocain von der Leberfunktion abhängig. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit von Lidocain sogar mehr als verdoppeln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Lidocain: In Studien zur embryo- und fetalen Entwicklung, in denen Ratten oder Kaninchen während der Periode der Organogenese behandelt wurden, wurden keine teratogenen Auswirkungen festgestellt. Embryotoxizität wurde bei Kaninchen in maternal toxischen Dosen beobachtet. Bei Ratten wurde bei Muttertieren, die im Spätstadium der Trächtigkeit sowie während der Stillzeit behandelt wurden, in einer maternal toxischen Dosierung, die die Trächtigkeitsdauer beeinflusste, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen beobachtet.

Prilocain: Es gibt keine Studien zur Fertilität und embryofetalen Entwicklung.

In einer per-/postnatalen Studie an Ratten wurden keine Wirkungen auf die Überlebensrate und Entwicklung der Jungtiere beobachtet

Lidocain und Prilocain: In einer Studie, bei der Lidocain und Prilocain in Kombination während der Organogenese verabreicht wurde, zeigten sich keine Auswirkungen auf die embryo- und fetale Entwicklung.

Da aus diesen Studien keine Daten über die systemischen Exposition bei Ratten und Kaninchen verfügbar sind, ist es nicht möglich einen Vergleich zur Wirkung beim Menschen zu ziehen.

Genotoxizität und Karzinogenität

Lidocain: Untersuchungen zur Genotoxizität von Lidocain verliefen negativ. Allerdings haben Genotoxizitätsstudien mit 2,6-Xylidin *in vitro* ein genotoxisches Potenzial dieses Lidocain-Metaboliten ergeben. Im Rahmen einer Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Exposition gegenüber 2,6-Xylidin *in utero* als auch lebenslang postnatal, wurden Tumore in der Nasenhöhle, in der Unterhaut und in der Leber beobachtet.

Prilocain: Untersuchungen zur Genotoxizität von Prilocain verliefen negativ. Allerdings haben Genotoxizitätsstudien mit o-Toluidin *in vitro* ein genotoxisches Potenzial dieses Prilocain-Metaboliten ergeben. In lebenslangen Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten sowie in einer eingeschränkten Studie an Hamstern induzierte o-Toluidin in verschiedenen Organen Tumore.

In Tierversuchen waren hohe Dosen von 2,6-Xylidin und o-Toluidin erforderlich, um Tumore zu induzieren. Die klinische Relevanz der beobachteten Tumorigenität dieser Metaboliten von Lidocain und Prilocain nach intermittierender Anwendung zur Lokalanästhesie ist unbekannt. Eine häufige Anwendung hoher Dosen von Lidocain und/oder Prilocain wird nicht empfohlen.

Außer den in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereits berücksichtigten Daten sind keine weiteren für die Einschätzung der Sicherheit relevanten präklinischen Daten zur Sicherheit verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Poloxamer 188, gereinigt

Poloxamer 407, gereinigt

Verdünnte Salzsäure zur pH-Einstellung

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patrone des Glastyps I mit einem Brombutyl-Gummistopfen (Kolben) und einem Schnappdeckel aus Aluminium mit einer Brombutyl-Gummimembran. Eine Patrone enthält 1,7 g Gel.

Packungsgröße: 20 einzelne Patronen. Für jede Patrone wird ein Edelstahl-Dentalapplikator zur einmaligen Anwendung mit einem Verbindungsstück aus Polypropylen oder High-Density-Polythen beigelegt.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Oraqix liegt bei Raumtemperatur als Flüssigkeit und bei der in den Parodontaltaschen herrschenden Temperatur als elastisches Gel vor. Die Glaspatrone und der stumpfe Applikator passen in standardmäßige Dentalspritzen mit metrischem Gewinde oder in den Oraqix Spender.

Bei Temperaturen unter 5°C kann eine Eintrübung auftreten. Diese verschwindet bei Erwärmung auf Raumtemperatur. Für dieses Arzneimittel keine Patronenwärmer verwenden.

Die Patrone sowie der Applikator mit abgestumpfter Spitze sind für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Parodontal-Gel ist zu verwerfen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

DENTSPLY DeTrey GmbH

De-Trey Strasse 1

78467 Konstanz

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

59618.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 27/12/2004

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04/07/2008

10. STAND DER INFORMATION

06/2008