

## VALMISTEYHTEENVETO

### LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oraqix-geeli ientaskuun

### VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g geeliä sisältää 25 mg lidokaiinia ja 25 mg prilokaiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1

### LÄÄKEMUOTO

Geeli ientaskuun.

Kirkas, väritön geeli.

### KLIINISET TIEDOT

#### Käyttöaiheet

Ientaskujen paikallispuudutukseen aikuisilla diagnostisten toimenpiteiden ja hoitojen aikana, kuten hampaiden tutkiminen koettimella, hammaskiven poisto ja/tai juuripinnan tasoitus.

#### Annostus ja antotapa

##### Aikuiset ja ikääntyneet potilaat

Keskimäärin tarvitaan korkeintaan yksi Oraqix-sylinteriampulli (1,7 g) yhden hammaskvadrantin hoitoa varten. Suurin suositeltu Oraqix-annos yhden hoitokerran aikana on viisi sylinteriampullia, so. 8,5 g geeliä sisältäen 212,5 mg lidokaiinimästä ja 212,5 mg prilokaiinimästä.

Ientaskut täytetään Oraqixilla dentaaliruiskun tai Oraqix-annostelijan ja pakkaukseen sisältyvän tylppäkärkisen asettimen avulla kunnes geeli näkyy reunassa. Odota puoli minuuttia ennen hoidon aloittamista (pidempi odotusaika ei paranna anestesian tasoa). Anestesian kestoaika, joka arvioidaan ientaskujen syvyyttä tunnustelemalla, on noin 20 minuuttia. Jos anestesian taso alkaa laskea, aplikoidaan Oraqixia uudestaan tarpeen mukaan.

Jos muuta paikallisanestesiaa tarvitaan Oraqixin lisäksi, on tutustuttava lisänä annettavan anesteetin valmisteyhteenvetoon. Koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia (ks. osat 4.5 ja 4.9), ei ole suositeltavaa antaa muita paikallisia anesteetteja saman hoitokerran aikana, jos annettava Oraqixin määrä vastaa suositeltua viiden sylinteriampullin suositeltua maksimiannosta.

Annosteltaessa Oraqixin tulee olla nestettä. Jos Oraqix on muuttunut geeliksi, se on laitettava jääkaappiin kunnes se palautuu taas nesteeksi. Tällöin sylinteriampullissa näkyvä ilmakupla liikkuu sylinteriampullia kallistettaessa.

Oraqixin käyttöä ei ole tutkittu lapsipotilailla eikä sitä siksi suositella alle 18-vuotiaille.

### *Antotapa*

Periodontaaliseen käyttöön. Oraqixia ei saa antaa injektiona.

### **Vasta-aiheet**

Oraqix on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään aikaisemmin esiintyneen yliherkkyyttä lidokaiinille, prilokaiinille, amidityypisille paikallispuudutteille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Oraqix on vasta-aiheinen potilailla, joilla on synnynnäinen tai idiopaattinen methemoglobinemia.

Oraqix on vasta-aiheinen potilailla, joilla on uusiutuva porfyria.

### **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Oraqixia ei saa injisoida.**

Oraqixia tulee käyttää varoen vakavaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Lidokaiinin, prilokaiinin ja vastaavien metaboliittien merkittävä kumuloituminen lyhytaikaisessa käytössä on epätodennäköistä.

Oraqixia tulee myös käyttää varoen sellaisille potilaille, joilla on vakavia häiriöitä impulssin alkamisessa tai sen johtumisessa sydämessä (esim. II tai III-asteen AV-katkos, vaikea bradykardia). Sitä tulee käyttää varoen myös potilaille, jotka ovat toipumassa porfyriasta, tai jotka ovat porfyrian kehittymisestä vastaavien mutatoituneiden geenien oireettomia kantajia.

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasipuutosta tai synnynnäistä tai idiopaattista methemoglobinemiaa sairastavat potilaat ovat alttiimpia lääkkeen aiheuttamalle methemoglobinemialle (ks. 5.2 Farmakokinetiikka). Oraqixin käyttöä ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Yksittäisiä methemoglobinemiatapauksia on raportoitu lapsilla, joille on annettu muuta lidokaiinia ja prilokaiinia sisältävää lääkettä..

Oraqixin joutumista silmiin täytyy varoa, sillä se voi aiheuttaa silmä-ärsytystä. Myös suojarefleksien puuttuminen aiheuttaa sarveiskalvon ärsytyksen ja mahdollisesti abraasiota. Jos Oraqixia joutuu silmään, tulee silmä huuhdella välittömästi vedellä tai natriumkloridiliuoksella ja suojattava, kunnes siihen palautuu tunto.

Oraqixia käytettäessä potilaan tulee olla tietoinen siitä, että sen käyttöön voi liittyä kaikkien tuntemusten häviäminen hoidetulta alueelta ja että Oraqixin leviäminen

saattaa aiheuttaa tunnottomuutta suun limakalvoilla. Oraqix-geelin liiallista leviämistä suun ja nielun limakalvoille täytyy varoa. Potilaan tulee välttää hoidetun alueen tahatonta vaurioitumista ja alueen altistumista erittäin kuumille tai kylmille lämpötiloille ja olla syömättä ja juomatta, kunnes tunto on täysin palautunut.

Oraqixia ei tule applikoida haavoihin tai käyttää suuontelon akuuttien tulehdusten aikana.

Geeliä käsittelevien henkilöiden tulee välttää kontaktia valmisteeseen kanssa yliherkkyyden kehittymisen välttämiseksi.

Tämän valmisteeseen sisältämä vaikuttava aine saattaa aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen urheilijoiden dopingtesteissä.

### **Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Oraqixia, so. lidokaiinia ja prilokaiinia, tulee käyttää varoen yhdessä dentaalisen injektioanestesian, muiden paikallispuudutteiden tai rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita muistuttavien aineiden, esim. rytmihäiriölääkkeiden kuten meksiletiinin, kanssa, sillä näiden lääkevalmisteiden toksiset vaikutukset ovat additiivisia (ks. osat 4.2 ja 4.9).

Oraqixin käyttöön liittyvän vähäisen systeemisen altistumisen ja lyhyen vaikutusajan takia kliinisesti merkittävät lääkkeiden väliset metaboliset yhteisvaikutukset lidokaiinia ja prilokaiinia käytettäessä näyttävät epätodennäköisiltä.

Methemoglobinemia saattaa pahentua potilailla, jotka käyttävät methemoglobinemiaa aiheuttavaa lääkettä, esim. sulfonamideja.

### **Raskaus ja imetys**

Oraqixin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Tehdyt eläinkokeet ovat riittämättömiä raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten osoittamiseksi (ks. osa 5.3).. Ihmiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä ei tunneta. Oraqixia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole välttämätöntä.

Lidokaiini ja hyvin todennäköisesti myös prilokaiini erittyvät äidinmaitoon, vaikkakin niin pieninä määrinä, ettei lapselle koituvasta haitasta yleensä ole varaa Oraqixin terapeuttisen käytön jälkeen. Imetystä voidaan jatkaa hoidon jälkeen.

### **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oraqixin vaikutusta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita ei ole tutkittu.

### **Haittavaikutukset**

Yleisimpiä kliinisissä tutkimuksissa todettuja haittavaikutuksia olivat suuontelon paikalliset reaktiot. Reaktiot olivat tyypiltään ja yleisyydeltään samanlaisia Oraqixilla ja plasebolla. Oraqixia tai plaseboa saaneista potilaista 15% kertoi saaneensa lieviä

haittavaikutuksia. Molemmissa ryhmissä 4 % kertoi saaneensa kohtalaisia haittavaikutuksia.

Raportoidut paikalliset reaktiot kuten arkuus, haavaumat, ärsytys ja punoitus ovat oireita, joita tavallisesti ilmenee hammaskiven poiston ja juuripinnan tasoituksen jälkeen. Samanlaisia oireita saattaa liittyä myös periodontaaliseen sairauteen.

### Taulukko 1. Tiivistelmä haittavaikutuksista

	Yleiset ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Ei tunneta (ei voida arvioida saatavilla olevista tiedoista)
<i>Hermoston häiriöt</i>	Päänsärky	Huimaus	
<i>Ruuansulatuselimistön häiriöt</i>	Makuaistin muutokset <sup>2</sup>	Pahoinvointi	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Paikallinen kipu, arkuus, tunnottomuus, haavaumat, ärsytys, punoitus <sup>1</sup>	Paikallinen puutuminen, tykytys, rakkulat, turvotus, kuumotus <sup>1</sup>	Allergiset reaktiot <sup>3</sup>

<sup>1</sup> se on suuontelo-oireet

<sup>2</sup> tähän sisältyvät ilmoitetut pahan tai kitkerän maun tuntemukset, jotka kestävät enintään 4 tunnin ajan Oraqix-hoidon jälkeen

<sup>3</sup> Allergisia reaktioita on raportoitu markkinoille saattamisen jälkeen. Useimmiten reaktiot ilmenevät ihottumana, ikenien punoituksena ja turpoamisena. Satunnaisesti on ilmennyt vakavia reaktioita, joihin liittyy kurkunpään turvotusta ja anafylaktisia reaktioita.

Methemoglobinemia: prilokaiini saattaa nostaa methemoglobiinitasoa (ks. Osat 4.4 ja 5.2), mikä aiheuttaa syanoosia. Methemoglobinemiaa ei raportoitu Oraqixin kliinisten tutkimusten aikana.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

#### **Yliannostus**

Yksinään ja suositeltuja annoksia käytettäessä Oraqix ei todennäköisesti aiheuta toksisia pitoisuuksia plasmassa ( $> 5$  mg/l). Jos kuitenkin muita paikallisanesteetteja käytetään samanaikaisesti anestesian tehostamiseksi, vaikutukset ovat additiivisia ja voivat aiheuttaa yliannostuksen, josta seuraa systeemisiä toksisia vaikutuksia.

Jos systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, niiden odotetaan olevan luonteeltaan samanlaisia kuin ne, jotka aiheutuvat muuta kautta annetuista paikallispuudutteista, esim. infiltraatio- tai johtopuudutuksesta. Paikallispuudutuksen myrkyllisyys ilmenee

hermoston kiihottumisena ja vakavissa tapauksissa keskushermoston ja kardiovaskulaarisen järjestelmän lamaantumisenä.

Vakavat keskushermostovaikutukset (kouristukset, keskushermoston lamaantuminen) tai kardiovaskulaariset oireet täytyy hoitaa oireenmukaisesti, esim. annostelemalla kouristuksia ehkäiseviä lääkeaineita, tukemalla hengitystä ja/tai antamalla kardiovaskulaarista elvytystä tarpeen mukaan.

Suurina annoksina prilokaiini saattaa nostaa methemoglobiintasoja varsinkin yhdessä muiden methemoglobiinin muodostumista aiheuttavien aineiden kanssa. Kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa tulee hoitaa hitaalla metyleenisini-injektiolla. Potilaan, jolla on ilmennyt toksisia reaktioita, tulee olla tarkkailussa useiden tuntien ajan ensiavun jälkeen.

## **FARMAKOLOGISET OMINAISUDET**

### **Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-aineet, paikallispuudutteet, amidit, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi N01BB20.

Lidokaiini ja prilokaiini ovat amidityyppisiä paikallispuudutteita, jotka saavat aikaan hermoimpulssien paikallisen salpaantumisen estämällä hermosäikeen solukalvon jännitteestä riippuvia natriumkanavia. Paikallispuudutteet vaikuttavat mikroverenkiertoon, mikä voi aiheuttaa ohimenevää kalpeutta tai punoitusta.

Oraqix annostellaan suoraan ientaskuihin paikallispuudutuksen aikaansaamiseksi. Oraqixin paikallispuudutusvaikutus alkaa nopeasti, noin 30 sekunnissa, ientaskuihin applikoinnin jälkeen, eikä pidempi odotusaika näyttäisi tehostavan puudutusta. Ientaskujen syvyyttä tunnustelemalla arvioitu puudutuksen keskimääräinen kestoaika on 20 minuuttia.

### **Farmakokinetiikka**

Prilokaiiniemäs ja lidokaiiniemäs ovat molemmat suhteellisen hydrofiilisiä aminohappoja.

Imeytyminen: Lidokaiini ja prilokaiini imeytyvät suun limakalvoilta yhtä paljon. Suurimman suositellun annoksen (8,5 g) jälkeen molempien lääkkeiden systeemisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 20 - 40 % (luottamusväli 95 %). Jos geeliä niellään, sen biologisen hyötyosuuden odotetaan olevan pieni, sillä sekä lidokaiinilla että prilokaiinilla on merkittävä ensikierron maksametabolia. Molempien lääkkeiden keskimääräinen  $T_{\max}$  on 30 minuuttia kerta-annoksen jälkeen ja 200 minuuttia kumulatiivisen 8,5 g:n Oraqix-annoksen jälkeen, kun sitä on annettu toistuvasti 3 tunnin kuluessa.

Jakautuminen: Lidokaiini ja prilokaiini sitoutuvat proteiineihin kohtalaisesti. Ne sitoutuvat pääasiassa happamaan  $\alpha 1$ -glykoproteiiniin, lidokaiini 70-prosenttisesti ja prilokaiini 40-prosenttisesti. Lidokaiinin pitoisuus plasmassa on suurempi kuin

prilokaiinin, ja yhden 0,9 – 3,5 g:n annoksen jälkeen niiden keskimääräiset  $C_{max}$  – arvot ovat 0,17 ja 0,08 mg/l. Kun Oraqix-geeliä annetaan kumulatiivisesti 3 tunnin kuluessa toistuvina annoksina yhteensä 8,5 mg, lidokaiinin  $C_{max}$ -arvo on 0,28 ja prilokaiinin 0,11 mg/l.

Metabolia: Lidokaiini metaboloituu pääasiassa maksassa ja maksaekstraktiosuhde on suuri (0,65). Prilokaiinin puhdistuma on suuri ja se ylittää normaalin maksan verivirtauksen määrän, mikä viittaa laajaan maksan ulkopuoliseen metaboliaan.

Lidokaiini metaboloituu pääasiassa N-dealkylaation kautta monoetyyliglysiiniksyliidiksi (MEGX) ja glysiiniksyliidiksi (GX) CYP3A4:n toimiessa pääasiallisena välittäjänä. Nämä metaboliitit hydrolysoituvat 2,6-ksyliidiiniksi, joka muuttuu 4-hydroksi-2,6-ksyliidiiniksi, joka on ihmisellä virtsan päämetaboliitti. MEGX estää rytmihäiriöitä ja aiheuttaa kouristuksia samalla tavoin kuin lidokaiini, ja GX:llä on heikko rytmihäiriöitä estävä vaikutus, mutta siltä puuttuu kouristuksia aiheuttava vaikutus.

Prilokaiini jakaantuu amidisidoksesta *o*-toluidiiniksi, joka konvertoituu edelleen 4- ja 6-hydroksitoluidiiniksi. Methemoglobiinin muodostuminen prilokaiinihoidon aikana on suhteessa *o*-toluidiinien ja sen metaboliittien plasmapitoisuuteen. Jopa suositellun 8,5 g:n: maksimiannoksen jälkeen methemoglobiinin suurimmat pitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin normaaliarvojen sisällä (< 2 % hemoglobiinista).

Eliminaatio: Lidokaiinin ja prilokaiinin keskimääräiset kokonaisplasmapuhdistumat ovat 0,95 l/min ja 2,37 l/min. Molempien lääkeaineen terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 1,6 tuntia. Oraqixin annostelun jälkeen lidokaiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 3,6 tuntia ja prilokaiinin 2,8 tuntia, mikä osoittaa, imeytymisestä riippuvaista eliminaatiota.

Lineaarisuus: Sekä lidokaiinin että prilokaiinin  $C_{max}$ -arvojen nousu on annosriippuvainen, korkeinta suositeltua annosta käytettäessä nousu on suhteellista nousua vähäisempää.

Lapset: Oraqixin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

Iäkkäät potilaat: Lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuuksista plasmassa näillä potilailla Oraqixin applikoinnin jälkeen ei ole tietoa. Tiedot EMLA-emulsiovoiteesta (lidokaiinin ja prilokaiinin eutektinen seos) ehjälle iholle käytettynä eivät osoita että iäkkäillä potilailla olisi nuorempia potilaita suuremmat pitoisuudet plasmassa.

Erytisyryhmät: Lidokaiinin ja prilokaiinin sekä niiden metaboliittien tiedetään erittyvän munuaisten kautta, ja metaboliitit saattava akkumuloitua munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Runsaan maksametabolian takia likokaiinin ja prilokaiinin farmakokinetiikka on riippuvainen maksan toiminnasta. Lidokaiinin puoliintumisaika voi nousta kaksinkertaiseksi tai sitäkin suuremmaksi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## **Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Lisääntymistoksikologia**

Lidokaiini: Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu alkion- ja sikiönkehitystä tutkivissa kokeissa, jotka tehtiin rotilla ja kaneilla organogeneesin aikana. Emolle toksisia annoksia käytettäessä kaniineilla todettiin alkiotoksisuutta. Poikasten eloonjäänti väheni rotilla, kun emoja hoidettiin kantoajan loppupuolella ja imettämisen aikana käyttämällä emolle toksisia annoksia, jotka vaikuttivat kantoajan pituuteen.

Prilokaiini: Fertiliteettiä ja embryofetaalikehitystä koskevat tutkimukset puuttuvat. Rotilla tehdyssä peri-postnataalitutkimuksessa ei havaittu mitään poikasten eloonjääntiin tai kehittymiseen kohdistuvia vaikutuksia.

Lidokaiini ja prilokaiini: Tutkimuksessa, jossa lidokaiinin ja prilokaiinin yhdistelmähoitoa annettiin organogeneesin aikana, ei todettu vaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen

Koska tietoja rottien ja kaniinien systeemisestä altistuksesta ei ole saatavilla näistä tutkimuksista, ei vertailu ihmisaltistukseen ole mahdollinen.

### **Genotoksisuus ja karsinogeenisuus**

Lidokaiini: Lidokaiinilla tehdyt genotoksisuustestit olivat negatiivisia. 2,6-ksyliidiini, lidokaiinin metaboliitti, todettiin kuitenkin genotoksiseksi *in vitro*-genotoksisuustesteissä. Rotilla tehdyissä karsinogeenisyystesteissä havaittiin nenäontelon, ihonalaiskerroksen ja maksan kasvaimia sekä kohdussa tapahtuneen että eliniän kestäneen 2,6-ksyliidiinialtistuksen jälkeen.

Prilokaiini: Prilokaiinin genotoksisuuskokeet olivat negatiivisia. O-toluidiini, prilokaiinin metaboliitti, todettiin kuitenkin genotoksiseksi *in vitro*-genotoksisuustesteissä. O-toluidiini aiheutti kasvaimia useisiin elimiin eliniän kestäneissä karsinogeenisyystesteissä hiirillä ja rotilla ja suppeassa tutkimuksessa hamstereilla.

Eläinkokeissa ilmeni kasvaimia vasta suurilla 2,6-ksyliidiini- tai o-toluidiiniannoksilla. Näiden lidokaiinin ja prilokaiinin metaboliittien kasvaimia aiheuttavan ominaisuuden kliinistä merkitystä ajoittaisessa paikallisanestesiassa ei tunneta. Suurten lidokaiini- ja/tai prilokaiiniannosten säännöllistä käyttöä ei suositella.

Muita turvallisuutta koskevia prekliinisiä ja turvallisuusarvioinnin kannalta merkittäviä tietoja ei ole saatavilla valmisteyhteenvedoon sisältyviä tietoja lukuun ottamatta.

## **FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **Apuaineet**

poloksameeri 188, puhdistettu  
poloksameeri 407, puhdistettu  
laimea kloorivetyhappo pH:n säätämiseksi  
puhdistettu vesi

### **Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **Kesto aika**

3 vuotta

### **Säilytys**

Ei saa jäätyä.

### **Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tyyppin I lasinen sylinteriampulli, jossa bromobutyylimisuljin ja alumiini-bromobutylikorkki. Yksi sylinteriampulli sisältää 1,7 g geeliä.

Pakkauskoko: 20 yksittäispakattua sylinteriampullia. Kutakin ampullia kohti yksi kertakäyttöinen, ruostumattomasta teräksestä ja polypropyleenistä tai HD-polyeteenistä valmistettu asetin.

### **Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet (mikäli sovellettavissa)**

Oraqix on nestemäinen huoneenlämmössä ja elastinen geeli ientaskujen lämpötilassa. Lasinen sylinteriampulli ja tylppäkärkinen asetin sopivat tavanomaisiin, metrisin kiertein varustettuihin dentaaliruiskuihin sekä Oraqix-annostelijaan.

Liuos saattaa samentua alle +5 °C:n lämpötilassa. Sameus katoaa, kun liuos lämpenee huoneenlämmössä. Älä käytä sylinteriampullin lämmittäjää tämän valmisteen kanssa.

Sylinteriampulli ja tylppäkärkinen asetin ovat kertakäyttöisiä. Käyttämättä jäänyt geeli tulee hävittää.

### **MYYNTILUVAN HALTIJA**

DENTSPLY DeTrey GmbH  
DeTrey Strasse 1  
D-78467  
Konstanz  
Saksa



**MYYNTELUVAN NUMERO**

19429

**ENSIMMÄINEN MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 2005-06-14*

*Viimeisin uudistamispäivämäärä: 2008-03-01*

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.02.2017