

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OraVerse® 400 Mikrogramm/1,7 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Phentolaminmesilat 400 Mikrogramm in 1,7 ml Injektionslösung (235 Mikrogramm/ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium 0,5 mg in 1,7 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, isotonische Lösung ohne Konservierungsmittel.

Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 3,5 und 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufhebung der Gewebeanästhesie (Lippen und Zunge) und der damit einhergehenden funktionellen Defizite im Zusammenhang mit der intraoralen submukösen Injektion eines Lokalanästhetikums mit Catecholamin-Vasokonstriktor (wie zum Beispiel Epinephrin) nach zahnmedizinischen Routineeingriffen wie Zahnreinigung, Entfernen von Zahnstein und Wurzelglättung, Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen und Kronen (siehe Abschnitt 5.1).

OraVerse wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis OraVerse basiert auf der Anzahl der verabreichten Patronen an Lokalanästhetikum mit Vasokonstriktor.

Menge an verabreichtem Lokalanästhetikum [Patrone(n)]	Zu verabreichende Menge OraVerse [Patrone(n)]	Dosis an OraVerse (Phentolaminmesilat) [Mikrogramm]
½	½	200
1	1	400
2	2	800

Die maximal empfohlene Dosis beträgt 2 Patronen OraVerse (800 Mikrogramm Phentolaminmesilat).

Kinder und Jugendliche

Wie auch bei Erwachsenen basiert die empfohlene Dosis OraVerse bei Kindern und Jugendlichen auf der Anzahl der verabreichten Patronen an Lokalanästhetikum mit Vasokonstriktor.

Die zu verabreichende Höchstdosis sollte auf der Basis von Alter und Körpergewicht des Patienten nach folgender Tabelle bestimmt werden:

Alter	Körpergewicht	Maximale Menge OraVerse [Patrone(n)]	Maximale Dosis OraVerse (Phentolaminmesilat) [Mikrogramm]
6–11 Jahre	15–30 kg	½	200
6–11 Jahre	> 30 kg	1	400
≥ 12 Jahre	> 30 kg	2	800

Die Wirksamkeit von OraVerse bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Eingeschränkter Leberfunktion:

OraVerse wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Da Phentolamin vorwiegend in der Leber verstoffwechselt wird, darf es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von OraVerse erforderlich, da Phentolamin vorwiegend in der Leber verstoffwechselt wird und weniger als 10 % der Substanz unverändert im Urin ausgeschieden werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von OraVerse erforderlich.

Art der Anwendung

Dentale Anwendung.

OraVerse ist als intraorale submuköse Injektion nach dem zahnmedizinischen Eingriff zu verabreichen. Dabei ist/sind die gleichen Lokalisation(en) und Technik(en) (Infiltration oder Blockinjektion) anzuwenden wie bei der Verabreichung des Lokalanästhetikums.

Die Patrone OraVerse muss mit einem geeigneten Spritzensystem angewendet werden, das eine Aspiration vor und während der Injektion der Lösung ermöglicht. Eine Überfüllung der Patrone bis zu 0,2 ml ermöglicht eine Aspiration vor der Verabreichung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie nichts essen oder trinken sollten, bis die normale Sensibilität im Mundbereich wiederhergestellt ist.

OraVerse darf nicht angewendet werden, wenn das Präparat eine Verfärbung oder Partikel aufweist.

Es wird nicht empfohlen, OraVerse im Rahmen von komplexen zahnmedizinischen Eingriffen anzuwenden, bei denen Schmerzen oder Blutungen nach dem Eingriff erwartet werden. Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von OraVerse bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie z. B. mit Antikoagulanzen behandelten Patienten, vor. OraVerse darf bei diesen Patienten wegen des erhöhten Risikos für Blutungen an der Injektionsstelle nur mit Vorsicht angewendet werden.

Um das Risiko einer intravasalen Injektion zu vermeiden, muss vor Injektion von OraVerse eine Aspiration erfolgen. Wird dabei Blut aspiriert, muss die Nadel so lange neu positioniert werden, bis bei der Aspiration kein Blut mehr auftritt.

Nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung von Phentolaminmesilat in Dosen oberhalb der für die Aufhebung einer Weichteilanästhesie empfohlenen Dosis wurden Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Spasmen und zerebrovaskuläre Verschlüsse beschrieben, die in der Regel im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Hypotonie standen. Da es bei Anwendung von Phentolamin und anderen alphaadrenergen Blockern zu Hypotonie, Tachykardie und Herzrhythmusstörungen kommen kann, muss der Arzt besonders auf Anzeichen und Symptome derartiger Ereignisse achten. OraVerse wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer oder nicht medikamentös eingestellter kardiovaskulärer Erkrankung.

OraVerse enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Patrone.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungen mit OraVerse bekannt.

Nach Verabreichung von OraVerse als intraorale submuköse Injektion 30 Minuten nach Injektion eines Lokalanästhetikums mit 2 % Lidocain-HCl und 1 : 100.000 Epinephrin stieg die Lidocain-Plasmakonzentration unmittelbar nach der intraoralen Injektion von OraVerse an. Die AUC und C_{max} -Werte von Lidocain wurden durch die Verabreichung von OraVerse nicht signifikant beeinflusst. Die Verabreichung von OraVerse hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epinephrin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Phentolaminmesilat bei Schwangeren vor. Auch wenn dieser Wirkstoff kein teratogenes Potenzial gezeigt hat, liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von OraVerse während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Phentolamin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Phentolamin in die Muttermilch wurde nicht an Tieren untersucht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zugunsten einer Behandlung mit OraVerse vorübergehend unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit OraVerse für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von OraVerse auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter OraVerse Schmerzen nach dem Eingriff und Schmerzen an der Injektionsstelle. Diese Nebenwirkungen traten bei 6,0 % bzw. 5,3 % der Patienten auf. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht ausgeprägt und klang innerhalb von 24 Stunden ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die bei 418 Patienten mit zahnmedizinischem Eingriff in klinischen Studien beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der Systemorganklassen nach Häufigkeit aufgeführt. Dabei wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesien
Herzerkrankungen	Tachykardie, Bradykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie/erhöhter Blutdruck	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Mundraum	Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Anschwellen des Gesichts
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen im Kieferbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Reaktionen an der Injektionsstelle, Druckschmerz
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Schmerzen nach dem Eingriff	

Parästhesien waren in den wenigen beschriebenen Fällen leicht ausgeprägt und vorübergehend und klangen im Beobachtungszeitraum von 48 Stunden ab.

Kinder und Jugendliche

Bei 154 zahnmedizinisch behandelten Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren waren häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) beschriebene Nebenwirkungen: Tachykardie, Bradykardie, erhöhter Blutdruck und Schmerzen im Mundraum.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierungen mit parenteral verabreichtem Phentolaminmesilat sind vorwiegend durch kardiovaskuläre Störungen wie arterielle Hypotonie, Reflextachykardie, kardiale Stimulation, Arrhythmie, Zunahme der systemischen venösen Kapazität und möglicher Schock gekennzeichnet. Diese Effekte können von Kopfschmerzen, Übererregbarkeit und Sehstörungen, Schwitzen, vermehrter Magenmotilität, Erbrechen und Diarrhö sowie Hypoglykämien begleitet sein.

Handhabung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht in geeigneter Überwachung und supportiven Maßnahmen. Ein starker Blutdruckabfall oder andere Hinweise auf schockartige Zustände müssen sofort und energisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote,
ATC-Code: V03AB36.

Wirkmechanismus

Phentolamin ist ein kompetitiver nichtselektiver α_1 - und α_2 -Adrenorezeptorenblocker mit einer relativ kurzen Wirkdauer. Nach Einwirken auf die glatte Gefäßmuskulatur bewirkt die Substanz eine alphaadrenerge Blockade mit daraus resultierender Vasodilatation. Allerdings wurde der Mechanismus, über den OraVerse die Aufhebung einer Weichteilanästhesie und der damit verbundenen funktionellen Defizite beschleunigt, nicht vollständig aufgeklärt. Im Tiermodell erhöhte OraVerse den lokalen Blutfluss im submukösen Gewebe des Hundes, wenn es im Anschluss an eine intraorale Injektion von 2%igem Lidocain mit 1 : 100.000 Epinephrin verabreicht wurde. Phentolamin ist kein Antidot für Lokalanästhetika.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OraVerse wurden in multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien an Patienten untersucht, bei denen ein restaurativer oder parodontaler zahnmedizinischer Eingriff durchgeführt wurde. In diesen Studien wurden 484 Patienten eingeschlossen. Diese Patienten erhielten vor dem zahnmedizinischen Eingriff Lokalanästhetikum/Vasokonstriktor-Kombinationen in einer Verteilung von 6 : 1 : 1 : 1 (Lidocain/Epinephrin 1 : 100.000 (66 %), Articain/Epinephrin 1 : 100.000 (11 %), Prilocain/Epinephrin 1 : 200.000 (11 %) und Mepivacain/Levonordefrin 1 : 20.000 [11 %]). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Lippensensibilität, bestimmt über die von den Patienten beschriebene Reaktion auf eine Lippenpalpation. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten Scheininjektionen.

OraVerse verkürzte die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Sensibilität der Unterlippe gegenüber den Kontrollen um 85 Minuten (55 %) ($p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen Sensibilität der Oberlippe wurde gegenüber den Kontrollen um 83 Minuten (62 %) verkürzt ($p < 0,0001$). Innerhalb von 1 Stunde nach Verabreichung von OraVerse beschrieben 41 % der Patienten eine normale Sensibilität der Unterlippe (gegenüber 7 % in der Kontrollgruppe) und 59 % der Patienten eine normale Sensibilität der Oberlippe (gegenüber 12 % in der Kontrollgruppe). Die Zeit bis zur Normalisierung oraler Funktionen (Sprechen, Lächeln, Trinken und Kontrolle des Speichelflusses) und bis zur Wiederherstellung der normalen Empfindung wurde in der OraVerse-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,0001$) verringert.

Der potenzielle Nutzen von OraVerse hinsichtlich der Reduktion von selbst zugeführten Verletzungen wurde im Rahmen der klinischen Studien nicht untersucht.

In den klinischen Studien erhielt die Mehrzahl der Patienten vor der Gabe von OraVerse ein Lokalanästhetikum mit Vasokonstriktor (z. B. Epinephrin) mit einer Konzentration von 1 : 100.000. Es liegen wenige Daten vor, die die Wirksamkeit von OraVerse nach Gabe eines Lokalanästhetikums mit Vasokonstriktor (z. B. Epinephrin) mit einer Konzentration kleiner als 1 : 100.000 belegen.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit OraVerse behandelt. Die Sicherheit, jedoch nicht die Wirksamkeit von OraVerse wurde an Patienten im Alter von 3 bis 5 Jahren untersucht. Die mediane Zeit bis zur normalen Lippensensibilität wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren gegenüber den Kontrollen um 75 Minuten (56 %) verkürzt ($p < 0,0001$). Innerhalb von 1 Stunde nach Verabreichung von OraVerse beschrieben 44 Patienten (61 %) eine normale Lippensensibilität gegenüber nur 9 Patienten (21 %) der Kontrollgruppe.

Ältere Patienten

In klinischen Studien zu OraVerse waren 55 Patienten 65 Jahre und älter und 21 Patienten 75 Jahre und älter. Es wurden allgemein keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen und jüngeren Patienten beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Verabreichung von OraVerse beträgt die Verfügbarkeit von Phentolamin an der intraoralen submukösen Injektionsstelle 100 % und maximale Konzentrationen werden 10 bis 20 Minuten nach der Injektion erreicht. Die systemische Phentolamin-Exposition stieg nach intraoraler submuköser Injektion von 800 Mikrogramm gegenüber 400 Mikrogramm OraVerse linear an. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Phentolamin im Blut betrug etwa 2 bis 3 Stunden.

Kinder und Jugendliche:

Nach Verabreichung von OraVerse war die C_{max} von Phentolamin bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 15 und 30 kg höher als bei Kindern mit einem Körpergewicht von mehr als 30 kg. Dagegen war die AUC von Phentolamin in beiden Gruppen vergleichbar. Es wird empfohlen, die maximale Dosis OraVerse bei Kindern mit einem Körpergewicht von 15 bis 30 Kilogramm auf ½ Patrone (200 Mikrogramm) zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von OraVerse bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mehr als 30 Kilogramm ist nach intraoraler submuköser Injektion vergleichbar.

OraVerse wurde nicht bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg untersucht. Die Pharmakokinetik von OraVerse nach Verabreichung von mehr als 1 Patrone (400 Mikrogramm) wurde bei Kindern nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Phentolamin hat den vorliegenden experimentellen Daten zufolge weder ein mutagenes noch ein teratogenes Potenzial. Studien zum kanzerogenen Potenzial von OraVerse wurden nicht durchgeführt. Phentolaminmesilat hatte in Dosen von bis zu 150 mg/kg (dem 143fachen der therapeutischen Dosis beim Menschen, gemessen an der C_{max}) keinen unerwünschten Einfluss auf die Fertilität männlicher Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 1N (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung 1N (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,7 ml Lösung zur Injektion in einer Glaspatrone (farbloses Typ-I-Glas) mit Standardstopfen (Bromobutyl-Gummi) und blauer Bördelkappe (Aluminium) mit Einlage aus Bromobutyl-Gummi.

Packungsgrößen: 10 oder 50 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Reste von angebrochenen Patronen sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Septodont GmbH
Felix-Wankel-Str. 9
53859 Niederkassel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

81802.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der Indikation „Aufhebung der Gewebeanästhesie (Lippen und Zunge) und der damit einhergehenden funktionellen Defizite im Zusammenhang mit der intraoralen submukösen Injektion eines Lokalanästhetikums mit Catecholamin-Vasokonstriktor“ in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.