



<b>DENTSPLY</b>	<b>Mentions légales - Oraqix</b>	Date d'application : 21/09/2009
	<b>Réf : DP / MLE / 05</b>	Version : 2 Page : 1 / 3

	<b>Nom</b>	<b>Fonction</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>
<b>Approbation</b>	O. TEILHET	Pharmacien Responsable		21/09/2009


**Oraqix**, gel périodontal. **Composition** lidocaïne 25 mg, prilocaïne 25 mg pour 1g de gel. Pour la liste complète des excipients voir rubrique « liste des excipients ». **Forme pharmaceutique** Gel périodontal. Gel clair et incolore. **Indications thérapeutiques** Oraqix est indiqué chez l'adulte pour anesthésier localement les poches parodontales à des fins de diagnostic et de traitement (sondage, détartrage et/ou curetage de la surface des racines). **Posologie** Chez l'adulte y compris les personnes âgées : En général, une cartouche (soit 1,7 g) ou moins d'Oraqix est suffisante pour traiter un quadrant de mâchoire. La dose maximale d'Oraqix recommandée pour une séance de traitement est de cinq cartouches, soit 8,5 g de gel contenant 212,5 mg de lidocaïne base et 212,5 mg de prilocaïne base. Remplir les poches parodontales d'Oraqix à l'aide de l'applicateur à bout arrondi fourni dans le conditionnement, jusqu'à ce que le gel atteigne le rebord gingival. Attendre 30 secondes avant de commencer le traitement (un délai plus long n'améliore pas l'anesthésie). La durée de l'anesthésie, évaluée par sondage du fond des poches, est d'environ 20 minutes. Si l'anesthésie commence à s'estomper, appliquer une nouvelle dose d'Oraqix le cas échéant. Au moment de l'administration, Oraqix doit être liquide. S'il se présente sous forme de gel, il doit être placé au réfrigérateur jusqu'à ce qu'il redevienne fluide. La bulle d'air présente dans la cartouche doit être libre de se déplacer si l'on retourne la cartouche. L'utilisation d'Oraqix n'a pas été étudiée chez l'enfant et l'adolescent et n'est par conséquent pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. **Mode d'administration** Voie parodontale, Oraqix ne doit pas être injecté. **Contre-indications** Oraqix est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée à la lidocaïne, la prilocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à un excipient du produit. Oraqix est contre indiqué chez les patients atteints de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique. Oraqix est contre indiqué chez les patients atteints de porphyrie récurrente. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Oraqix ne doit pas être injecté. Oraqix doit être utilisé avec précautions chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique sévères. Au cours d'un traitement de courte durée, une accumulation de la lidocaïne, de la prilocaïne ou de leurs métabolites respectifs est peu probable. Oraqix doit également être utilisé avec précautions chez les patients présentant une altération importante de la conduction myocardique (par exemple, bloc auriculo-ventriculaire de grade II et III, bradycardie prononcée). De même, il doit être utilisé avec précautions chez les patients présentant une porphyrie en rémission ou chez des patients porteurs asymptomatiques des gènes mutants responsables de la porphyrie. Les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou souffrant de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont plus susceptibles de déclencher une méthémoglobinémie médicamenteuse (voir rubrique « Pharmacocinétique »). L'utilisation d'Oraqix n'a pas été étudiée chez l'enfant et l'adolescent. Des cas isolés de méthémoglobinémie ont été rapportés chez des enfants après utilisation de médicaments comportant l'association de la lidocaïne et de la prilocaïne. Oraqix est un produit irritant. Éviter tout contact avec les yeux. La perte des réflexes de protection peut entraîner une irritation de la cornée, voire une abrasion cornéenne. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement à l'eau ou à l'aide d'une solution de chlorure de sodium et protéger l'œil jusqu'au retour des sensations. Lors de l'utilisation d'Oraqix, le patient doit être informé que ce produit peut bloquer toutes les sensations dans la zone traitée et, en cas d'étalement accidentel, qu'il peut entraîner un engourdissement de la muqueuse buccale. Oraqix doit être appliqué avec précaution afin d'éviter tout excès de gel d'atteindre les muqueuses bucco-pharyngées. Le patient devra veiller à ne pas exposer par mégarde la zone traitée à des traumatismes, à des températures très élevées ou très basses, et il devra s'abstenir de manger et de boire avant que les sensations ne soient complètement revenues. Oraqix ne doit pas être appliqué sur des lésions ulcérées ou au cours d'infections aiguës de la cavité buccale. Les personnes chargées de l'application ou du retrait du gel doivent éviter le contact avec le produit afin de prévenir le développement d'une hypersensibilité. L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction faussement positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Utiliser Oraqix (c'est-à-dire de la lidocaïne et de la prilocaïne) avec précaution en association avec d'autres anesthésiques dentaires administrés par injection, des anesthésiques locaux ou des agents structurellement similaires aux anesthésiques locaux à liaison amide (par exemple des antiarythmiques comme la mexilétine), car les effets toxiques de ces médicaments se cumulent (voir les rubriques « posologie et mode d'administration » et « surdosage »). En raison de la faible exposition systémique et de la courte durée de l'application d'Oraqix, des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec la lidocaïne et la prilocaïne sont peu probables. Une méthémoglobinémie peut être accentuée chez des patients déjà traités par des médicaments pouvant induire une méthémoglobinémie, tels que les sulfamides. **Grossesse et allaitement** Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation d'Oraqix chez la femme enceinte. Les études sur l'animal sont incomplètes en termes d'effets sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique « données de sécurité préclinique »). La lidocaïne et la prilocaïne traversent le placenta et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Le risque possible dans l'espèce humaine reste inconnu. Oraqix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. La lidocaïne et, selon toute probabilité, la prilocaïne sont excrétées en petites quantités dans le lait maternel. Des effets chez l'enfant sont peu probables après une utilisation thérapeutique d'Oraqix, ainsi, il est possible de continuer l'allaitement après

	<b>Mentions légales - Oraqix</b>	Date d'application : 21/09/2009
	<b>Réf : DP / MLE / 05</b>	Version : 2  Page : 2 / 3

traitement par Oraqix. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **Effets indésirables** Les événements indésirables les plus fréquents dans tous les essais cliniques étaient des réactions locales dans la cavité buccale. La fréquence et le type des réactions étaient très semblables pour Oraqix et le placebo. Chez les patients exposés à Oraqix et au placebo, 15% ont rapporté des événements indésirables d'intensité légère. Chez les deux groupes, 4% ont rapporté des événements indésirables d'intensité modérée. Les réactions locales rapportées, telles que douleur, ulcération, irritation et rougeur, représentent les types de symptômes normalement observés après un traitement par détartrage et surfaçage radiculaire. Des symptômes similaires peuvent être associés avec la maladie parodontale. Tableau 1 : Résumé des réactions indésirables.

	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Maux de tête	Vertiges	
Affections gastro-intestinales	Altération du goût <sup>2</sup>	Nausées	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur locale, douleurs, engourdissement, ulcère, irritation, rougeur <sup>1</sup>	Anesthésie locale, pulsation, vésicules, œdèmes, brûlures <sup>1</sup>	Réactions allergiques <sup>3</sup>

<sup>1</sup> c.-à-d. des symptômes dans la cavité buccale. <sup>2</sup> inclut des plaintes d'un mauvais goût ou d'un goût amer durant jusqu'à quatre heures après l'administration de Oraqix. <sup>3</sup> Des réactions allergiques ont été rapportées au cours de la période de post-commercialisation. La plupart du temps, les réactions se manifestent par des rougeurs cutanées, une rougeur gingivale et un gonflement. Occasionnellement, des réactions sévères telles qu'un œdème laryngal et des réactions anaphylactoïdes surviennent. **Méthémoglobinémie** : la prilocaïne peut augmenter les taux de méthémoglobines (voir les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « propriétés pharmacocinétiques » pour des informations supplémentaires) suffisamment pour provoquer une cyanose. Aucune méthémoglobinémie n'a été rapportée au cours des essais cliniques menés avec Oraqix. **Surdosage** Utilisé seul et conformément aux indications, il est peu probable que Oraqix provoque des pics plasmatiques toxiques (> 5 mg/l). Toutefois, si d'autres anesthésiques locaux sont administrés de façon concomitante pour augmenter l'anesthésie, les effets toxiques se cumulent et peuvent provoquer un surdosage accompagné de réactions toxiques systémiques. En cas de symptômes de toxicité systémique, les signes sont probablement similaires à ceux qui suivent l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies (infiltration et anesthésie tronculaire). La toxicité des anesthésiques locaux se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux et, dans les cas les plus graves, de dépression du système cardiovasculaire et du système nerveux central. Les symptômes graves affectant le SNC (convulsions, dépressions) et les symptômes cardiovasculaires doivent être traités symptomatiquement par administration de médicaments anticonvulsivants, par assistance respiratoire et par réanimation cardiovasculaire si nécessaire. À doses élevées, la prilocaïne peut accroître le niveau de méthémoglobine, en particulier si elle est associée à d'autres agents inducteurs de méthémoglobine. Les méthémoglobinémies cliniquement significatives doivent être traitées par injection intraveineuse lente de bleu de méthylène. Un patient montrant des signes de toxicité doit être gardé en observation pendant plusieurs heures après le traitement en urgence. **Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux. Code ATC : N01BB20. La lidocaïne et la prilocaïne appartiennent à la classe des anesthésiques locaux à liaison amide, qui bloquent localement les impulsions nerveuses par inhibition des canaux sodium voltage dépendants de la membrane de la fibre nerveuse. Les anesthésiques locaux affectent le système micro vasculaire, ce qui peut provoquer une pâleur ou une rougeur cutanée transitoire. Oraqix est appliqué directement dans les poches parodontales à des fins d'anesthésie locale. Après application d'Oraqix dans les poches parodontales, l'anesthésie locale survient rapidement (environ 30 secondes). Un délai plus long ne semble pas améliorer l'anesthésie. La durée moyenne de l'anesthésie, évaluée par sondage du fond des poches, est de 20 minutes. **Propriétés pharmacocinétiques** La prilocaïne base et la lidocaïne base sont toutes deux des amino-amides relativement hydrophiles. **Absorption** La lidocaïne et la prilocaïne sont absorbées dans la même proportion par les muqueuses buccales. Après administration de la dose maximale recommandée (8,5 g), la biodisponibilité systémique est estimée être de 20 à 40 % (intervalle de confiance de 95 %) pour les deux substances. En cas d'ingestion, la biodisponibilité est faible, car la lidocaïne et la prilocaïne sont en grande partie éliminées par effet de premier passage hépatique. Pour les deux substances, le  $t_{max}$  moyen est de 30 minutes après application d'une dose unique de produit et de 200 minutes après une dose cumulée de 8,5 g d'Oraqix administré en doses répétées sur 3 heures. **Distribution** La lidocaïne et la prilocaïne présentent un degré de liaison aux protéines plasmatiques moyennes et se lient principalement à l' $\alpha_1$ -acide glycoprotéine, avec un taux de liaison de 70 et 40 % respectivement. La concentration plasmatique de la lidocaïne est plus élevée que celle de la prilocaïne, avec un  $C_{max}$  moyen de 0,17 et 0,08 mg/l respectivement après application d'une dose unique de 0,9 à 3,5 g et de 0,28 et 0,11 mg/l après une dose cumulée de 8,5 g d'Oraqix administré en applications répétées sur 3 heures. **Biotransformation** La lidocaïne est métabolisée essentiellement par le foie ; son taux d'extraction hépatique est élevé (0,65). La clairance de la prilocaïne est supérieure au flux sanguin hépatique normal, ce qui suggère un métabolisme extra-hépatique important. La lidocaïne est métabolisée principalement par N-désalkylation en monoéthylglycinoxilide (MEGX) et glycinoxilide (GX), dont le principal médiateur est le CYP3A4. Ces substances sont hydrolysées en 2,6-xylidine, qui est convertie en 4-hydroxy-

	<b>Mentions légales - Oraqix</b>	Date d'application : 21/09/2009
	<b>Réf : DP / MLE / 05</b>	Version : 2  Page : 3 / 3

2,6-xylylidine, principal métabolite urinaire chez l'homme. Le MEGX a un effet antiarythmisant et convulsivant semblable à celui de la lidocaïne et le GX a un faible effet antiarythmisant mais n'a pas d'effet convulsivant. La prilocaïne est scindée au niveau de la liaison amide en *o*-toluidine, qui est ensuite convertie en 4- et en 6-hydroxytoluidine. La formation de méthémoglobine pendant le traitement sous prilocaïne est liée à la concentration plasmatique d'*o*-toluidine et de ses métabolites. Cependant, même après la dose maximale recommandée de 8,5 g d'Oraqix, les concentrations maximales de méthémoglobine dans le plasma sont restées dans la fourchette normale (< 2 % de méthémoglobine). **Élimination** Le taux de clairance plasmatique moyen de la lidocaïne et de la prilocaïne est respectivement de 0,95 l/min et de 2,37 l/min. Après administration par intraveineuse, la demi-vie terminale des deux substances est de 1,6 h. Après application d'Oraqix, la demi-vie terminale moyenne de la lidocaïne est de 3,6 h et de 2,8 h pour la prilocaïne, ce qui indique que l'élimination est dépendante de l'absorption. **Linéarité** Pour la lidocaïne et la prilocaïne, l'augmentation du C<sub>max</sub> est proportionnelle à la dose ; à la dose maximale recommandée, l'augmentation n'est plus proportionnelle à la dose mais reste en deçà. **Pédiatrie** Les propriétés pharmacocinétiques d'Oraqix n'ont pas été étudiées chez l'enfant. **Gériatrie** Il n'existe aucune donnée sur les niveaux plasmatiques de la lidocaïne et de la prilocaïne chez ce type de patient après application d'Oraqix. Cependant, les informations existant sur la crème EMLA (mélange eutectique de lidocaïne et de prilocaïne) utilisée sur une peau intacte indiquent que les niveaux plasmatiques chez les patients gériatriques ne sont pas supérieurs à ceux constatés chez les autres patients. **Populations particulières** On sait que la lidocaïne, la prilocaïne et leurs métabolites sont excrétés par voie rénale et que les métabolites peuvent s'accumuler chez les patients dont la fonction rénale est déficiente. Compte tenu du métabolisme hépatique important, la pharmacocinétique de la lidocaïne et celle de la prilocaïne dépendent de la fonction hépatique. La demi-vie de la lidocaïne peut être multipliée par deux, voire plus, chez des patients présentant une atteinte de la fonction hépatique. **Données de sécurité préclinique** **Toxicologie de la reproduction** **Lidocaïne** Il n'a été observé aucun effet tératogène lors des études portant sur le développement embryo-fœtal au cours desquelles des rats ou des lapins ont été traités pendant la période de l'organogenèse. Une embryotoxicité a été signalée chez le lapin, aux doses materno-toxiques. Chez le rat, il a été observé une diminution de la survie des ratons pour les mères traitées en fin de grossesse et pendant l'allaitement, à une dose materno-toxique affectant la durée de la gestation. **Prilocaïne** Les études sur la fertilité et le développement embryo-fœtal sont insuffisantes. Dans une étude péri/post-natale chez le rat, aucun effet sur la survie ou le développement des petits n'a été observé. **Lidocaïne et prilocaïne** Il n'a été observé aucun effet sur le développement embryo-fœtal lors d'une étude au cours de laquelle la lidocaïne et la prilocaïne étaient associées pendant la période de l'organogenèse. Aucune donnée relative à une exposition systémique chez le rat et le lapin n'étant disponible dans ces études, il n'est pas possible d'effectuer une comparaison avec l'exposition chez l'homme. **Génotoxicité et carcinogénicité** **Lidocaïne** Les tests de génotoxicité effectués avec la lidocaïne sont négatifs. Cependant, des tests de génotoxicité avec la 2,6-xylylidine, montrent un potentiel génotoxique in vitro de ce métabolite de la lidocaïne. Dans une étude de carcinogenèse menée chez le rat avec une exposition in utero et post-natale au long cours à la 2,6-xylylidine, des tumeurs de la cavité nasale, sous-cutanées et du foie ont été observées. **Prilocaïne** Les tests de génotoxicité effectués avec la prilocaïne sont négatifs. Cependant, des tests de génotoxicité avec la *o*-toluidine montrent un potentiel génotoxique in vitro de ce métabolite de la prilocaïne. Des études au long cours de carcinogenèse menées chez la souris et le rat, ainsi qu'une étude limitée chez le hamster ont montré des tumeurs induites de plusieurs organes. De fortes doses de 2,6-xylylidine ou de *o*-toluidine ont été requises pour l'induction de tumeurs dans les études chez l'animal. La signification clinique de la tumorigénicité de ces métabolites de la lidocaïne et de la prilocaïne suite à une utilisation intermittente d'anesthésiques locaux n'est pas connue. Une utilisation fréquente de fortes doses de lidocaïne et/ou de prilocaïne n'est pas recommandée. Il n'existe aucune autre donnée de tolérance préclinique pertinente pour l'évaluation de la tolérance outre celles déjà prises en compte dans le résumé des caractéristiques du produit. **Liste des excipients** Poloxamère 188 purifié, poloxamère 407 purifié, acide chlorhydrique dilué (pour l'ajustement du pH), eau purifiée. **Incompatibilités** Sans objet. **Durée de conservation** 3 ans. **Précautions particulières de conservation** Ne pas congeler. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Cartouche en verre de Type I munie d'un piston en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon composé d'aluminium et d'une membrane de caoutchouc bromobutyl. Une cartouche contient 1,7 g de gel. Boîte de 20 cartouches individuelles. Un applicateur dentaire à usage unique en acier inoxydable avec embout en polypropylène ou polyéthylène haute-densité est fourni avec chaque cartouche. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Oraqix est fluide à température ambiante et sous forme d'un gel élastique à la température des poches parodontales. La cartouche de verre et l'applicateur à bout arrondi s'adaptent aux seringues dentaires standard qui possèdent un filetage métrique ou au distributeur d'Oraqix. A une température inférieure à +5 °C une opacité peut survenir, elle disparaît lors du réchauffement à température ambiante. Ne pas utiliser de réchauffeur de cartouche pour ce médicament. La cartouche et l'applicateur à bout arrondi sont à usage unique seulement. Tout reste de gel inutilisé doit être jeté. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et exploitant** Dentsply France - 4 rue Michael Faraday - 78180 Montigny le Bretonneux. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché** 3400936788145 : 1,7 g de gel en cartouche (verre) + 1 applicateur (acier) ; boîte de 20. **Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation** Première autorisation : Février 2005 / Renouvellement de l'autorisation : Mars 2008. **Date de mise à jour du texte** Octobre 2008. **Dosimétrie** Sans objet. **Instructions pour la préparation des radiopharmaceutiques** Sans objet. **Conditions de prescription et de délivrance** Liste II. Usage professionnel. Non remboursé par la Sécurité Sociale - Agréé à l'usage des Collectivités. Réf DP/MLE/05 version 2.