

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OraVerse 400 microgramos / 1,7 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

400 microgramos de mesilato de fentolamina en 1,7 ml (235 microgramos/ml).

Excipiente con efecto conocido:

0,5 mg de sodio en 1,7 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución trasparente, incolora, isotónica, sin conservantes.

El pH de la solución se encuentra entre 3,5 y 4,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reversión de la anestesia de tejidos blandos (labios y lengua), y déficits funcionales asociados, producidos por la inyección intraoral en la submucosa de un anestésico local que contiene un vasoconstrictor del grupo de las catecolaminas, como la epinefrina, tras un procedimiento dental rutinario como limpieza dental, raspado y alisado, relleno de cavidades, coronas (ver sección 5.1).

OraVerse está indicado en adultos y en niños a partir de los 6 años de edad, con un peso mínimo de 15 kg.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de OraVerse recomendada se basa en el número de cartuchos de anestésico local con vasoconstrictor administrados:

Cantidad de anestésico local administrado [cartucho(s)]	Cantidad de OraVerse que debe administrarse [cartucho(s)]	Dosis de OraVerse (fentolamina, mesilato) [microgramos]
½	½	200
1	1	400
2	2	800

La dosis máxima recomendada es de 2 cartuchos de OraVerse (800 microgramos de mesilato de fentolamina).

Población pediátrica

Al igual que en adultos, la dosis recomendada de OraVerse en población pediátrica se basa en el número de cartuchos de anestésico local con vasoconstrictor administrados.

La dosis máxima administrada se calculará en función de la edad y el peso del paciente, como sigue:

Edad	Peso	Cantidad <u>máxima</u> de OraVerse [cartucho(s)]	Dosis <u>máxima</u> de OraVerse (fentolamina, mesilato) [microgramos]
6-11 años	15-30 kg	½	200
6-11 años	> 30 kg	1	400
≥ 12 años	> 30 kg	2	800

Todavía no se ha establecido la eficacia de OraVerse en niños menores de 6 años de edad. Los datos de los que se dispone actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se ha estudiado OraVerse en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la fentolamina se metaboliza fundamentalmente en el hígado, OraVerse deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de OraVerse en pacientes con insuficiencia renal ya que la fentolamina se metaboliza fundamentalmente en el hígado y una cantidad menor del 10% se excreta de forma inalterada en la orina.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis de OraVerse en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Para uso dental.

OraVerse debe administrarse mediante inyección intraoral en la submucosa, siguiendo el procedimiento dental utilizando los mismos lugares(s) y técnica(s) (infiltración o inyección de bloqueo) que se utilizó para la administración del anestésico local.

El cartucho de OraVerse debe usarse con un sistema de jeringa adecuado que permita la aspiración antes y durante la inyección de la solución. Cada cartucho contiene hasta 0,2 ml de sobrellenado, que permiten la aspiración previa a la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1..

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe indicar a los pacientes que no coman ni beban hasta que recuperen la sensibilidad oral.

No administrar OraVerse si el producto presenta cambio de color o contiene partículas.

No se recomienda el uso de OraVerse en pacientes sometidos a procedimientos dentales complejos en los que se prevé que pueda existir hemorragia o dolor tras el procedimiento.

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de OraVerse en pacientes con aumento del riesgo de sufrir hemorragias, incluyendo los que están en tratamiento con anticoagulantes. Se deben extremar las precauciones cuando se usa OraVerse en este tipo de pacientes, debido al aumento del riesgo de hemorragia en el lugar de la inyección.

Para reducir al mínimo las posibilidades de inyección intravascular, debe realizarse una aspiración antes de inyectar OraVerse. Si se aspira sangre, debe cambiarse la aguja de lugar hasta que se encuentre un sitio en el que no se produzca retorno de sangre por aspiración.

Tras la administración intravenosa o intramuscular de mesilato de fentolamina a dosis mayores de las recomendadas para revertir la anestesia de los tejidos blandos, se ha notificado infarto de miocardio, espasmo cerebrovascular y oclusión cerebrovascular, normalmente asociados a fuertes episodios hipotensivos.

Dado que, con el uso de fentolamina y otros bloqueantes alfa-adrenérgicos, puede producirse hipotensión, taquicardia y arritmias cardíacas, el personal clínico debe estar atento a los signos y síntomas de estos acontecimientos. No se recomienda el uso de OraVerse en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves o no controladas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones medicamentosas clínicas con OraVerse.

Cuando se administró OraVerse como inyección submucosa intraoral 30 minutos después de la inyección de un anestésico local que contenía lidocaína HCl al 2% con epinefrina 1:100.000, la concentración plasmática de lidocaína aumentó inmediatamente después de la inyección intraoral de OraVerse. Los valores de AUC y C_{máx} de lidocaína no se vieron afectados significativamente por la administración de OraVerse. La administración de OraVerse no afectó a la farmacocinética de la epinefrina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de mesilato de fentolamina en mujeres embarazadas. A pesar de que no se ha detectado un potencial teratógeno en este principio activo, los estudios con animales sobre toxicidad reproductiva son insuficientes (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de OraVerse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la fentolamina se excreta en la leche materna. No se ha estudiado la excreción de fentolamina en la leche en animales. La decisión de interrumpir la lactancia transitoriamente para realizar un tratamiento con OraVerse debe tomarse sopesando las ventajas de la lactancia materna para el niño y las ventajas del tratamiento con OraVerse para la mujer.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de OraVerse sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con OraVerse fueron dolor tras el procedimiento y dolor en el lugar de inyección, que se produjeron en el 6,0% y el 5,3% de los pacientes, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y se resolvieron en 24 horas.

Lista de reacciones adversas

En la tabla siguiente se recogen las reacciones adversas, según los datos procedentes de 418 pacientes dentales incluidos en ensayos clínicos. Para cada clase de órgano o sistema afectado, las reacciones adversas se enumeran por frecuencia, usando las siguientes categorías: frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
---	-------------------	------------------------

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia
Trastornos cardíacos	Taquicardia, bradicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión/aumento de la presión arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor oral	Dolor abdominal superior, diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, hinchazón facial
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de mandíbula
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección	Reacción en el lugar de inyección, sensibilidad
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Dolor tras el procedimiento	

Los pocos casos de parestesias notificados fueron leves y transitorios y se resolvieron durante el período de observación de 48 horas.

Población pediátrica

En 154 pacientes dentales de entre 3 y 17 años de edad, las reacciones adversas frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron taquicardia, bradicardia, aumento de la presión arterial y dolor oral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas:

La sobredosis por administración parenteral de mesilato de fentolamina se caracteriza principalmente por alteraciones cardiovasculares como hipotensión arterial, taquicardia refleja, estimulación cardíaca, arritmia, aumento de la capacidad venosa sistémica y, posiblemente shock. Estos efectos podrían ir acompañados de cefalea, hiperexcitabilidad y trastornos de la visión, sudoración, aumento de la motilidad gástrica, vómitos y diarrea, hipoglucemia.

Gestión:

No existe un antídoto específico; el tratamiento consiste en monitorización adecuada y cuidados de apoyo. Los descensos acusados de la presión arterial u otros indicios de trastornos de tipo shock, deben tratarse de forma rápida y enérgica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC V03AB36.

Mecanismo de acción

La fentolamina es un bloqueante competitivo y no selectivo de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 , de duración relativamente corta. Cuando se aplica al músculo liso de los vasos sanguíneos, produce un bloqueo α -adrenérgico que se traduce en vasodilatación. Sin embargo, el mecanismo por el cual OraVerse acelera la reversión de la anestesia de los tejidos blandos y déficits funcionales asociados no se conoce por completo. En un modelo animal, OraVerse aumentó el flujo sanguíneo local en el tejido submucoso de perros cuando se administró después de una inyección intraoral de lidocaína al 2%, con epinefrina 1:100.000. La fentolamina no es un antídoto de los anestésicos locales.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de OraVerse en estudios doble ciego, aleatorizados, multicéntricos y controlados, en pacientes sometidos a procedimientos de reconstrucción dental o de mantenimiento periodontal. En estos estudios, se aleatorizaron 484 pacientes para recibir combinaciones de anestésico local/vasoconstrictor basándose en una proporción de asignación 6:1:1:1 (lidocaína/epinefrina 1:100.000 (66%), articaina/epinefrina 1:100.000 (11%), prilocaina/epinefrina 1:200.000 (11%), y mepivacaina/levonordefrina 1:20.000 (11%)). La variable primaria fue el tiempo hasta alcanzar la sensibilidad labial normal a la palpación, notificada por los propios pacientes. El grupo control lo formaron pacientes a los que se les administró una inyección placebo.

OraVerse redujo la mediana del tiempo hasta la recuperación de la sensación normal en el labio inferior en 85 minutos (55%) comparado con el control ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la recuperación de la sensación normal en el labio superior se redujo en 83 minutos (62%) en comparación con el control ($p < 0,0001$). En el plazo de 1 hora tras la administración de OraVerse, el 41% de los pacientes notificaron una sensación normal en el labio inferior, comparado con el 7% en el grupo control, y el 59% de los pacientes del grupo de OraVerse notificaron una sensación normal en el labio superior, comparado con el 12% en el grupo control. Se produjo una reducción significativa ($p < 0,0001$) en el tiempo hasta la recuperación de la función oral normal (hablar, sonreír, beber y ausencia de babeo) y la percepción normal en el grupo de OraVerse, comparado con el control.

En los ensayos clínicos no se ha estudiado el beneficio potencial de OraVerse respecto a la reducción de heridas autoinfligidas.

Antes de administrar OraVerse, la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios clínicos fueron tratados con un anestésico local y un vasoconstrictor (por ej. epinefrina) a una concentración de 1:100.000. Se han presentado datos limitados para apoyar la eficacia de OraVerse cuando se administra un anestésico local y un vasoconstrictor (por ej. epinefrina) a una concentración menor de 1:100.000.

Población pediátrica

En los estudios clínicos, recibieron OraVerse pacientes pediátricos de entre 3 y 17 años de edad. Se evaluó la seguridad, pero no la eficacia, de OraVerse en pacientes de 3 a 5 años de edad. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la sensación labial normal en pacientes de 6 a 11 años de edad se redujo en 75 minutos (56%) comparado con el control ($p < 0,0001$). En el plazo de 1 hora tras la administración de OraVerse, 44 pacientes (61%) notificaron una sensación labial normal, mientras que sólo lo hicieron 9 pacientes (21%) en el grupo control.

Pacientes de edad avanzada:

En los estudios clínicos con OraVerse, 55 pacientes tenían 65 años de edad o más y 21 pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de OraVerse, la fentolamina está disponible en un 100% desde el lugar de la inyección submucosa intraoral y se alcanzan concentraciones máximas de 10 a 20 minutos después de la

inyección. La exposición sistémica a fentolamina aumentó linealmente tras la inyección submucosa intraoral de 800 microgramos, comparado con 400 microgramos, de OraVerse. La semivida de eliminación terminal de la fentolamina en la sangre fue de aproximadamente 2 a 3 horas.

Población pediátrica:

Tras la administración de OraVerse, la $C_{m\acute{a}x}$ de fentolamina fue mayor en niños con un peso comprendido entre 15 y 30 kg que en niños que pesaban más de 30 kg. Sin embargo, el AUC de fentolamina fue similar entre ambos grupos. Se recomienda limitar la dosis de OraVerse en niños de 15 a 30 kg de peso, a ½ cartucho (200 microgramos) (ver sección 4.2).

La farmacocinética de OraVerse en adultos y niños de más de 30 kg fue similar tras la inyección submucosa intraoral.

OraVerse no se ha estudiado en niños menores de 3 años de edad o con un peso inferior a 15 kg. No se ha estudiado en niños la farmacocinética de OraVerse tras la administración de más de 1 cartucho (400 microgramos).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Según los datos experimentales disponibles, la fentolamina no tiene potencial mutagénico o teratogénico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con OraVerse.

A dosis de hasta 150 mg/kg (143 veces los niveles de exposición terapéuticos a la $C_{m\acute{a}x}$ en el ser humano), el mesilato de fentolamina no mostró efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)

Edetato de disodio

Acetato de sodio trihidratado (E 262i)

Ácido acético (E 260) (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Puesto que no existen estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otras especialidades farmacéuticas.

6.3 Período de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No refrigerar o congelar.

Consevar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartuchos de vidrio (vidrio incoloro tipo 1) con un émbolo estándar (goma de bromobutilo) y un tapón fijo (goma de bromobutilo) provisto de una tapa azul con lengüeta (aluminio), que contienen 1,7 ml de solución inyectable.

Se presentan en cajas de 10 ó 50 cartuchos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cantidades que quedan en los cartuchos abiertos deben ser eliminadas. .

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Septodont Holding
58 rue du Pont de Créteil
94100 Saint-Maur-des-Fossés
France

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74597

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

30 octubre 2012.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 junio 2015