

PrOraVerse™

Phentolamine Mesylate Injection House Standard, 0.4mg/1.7mL
Alpha-adrenoreceptor blocker.

THIS SOLUTION IS INTENDED FOR DENTAL USE. FOR INTRAORAL SUBMUCOSAL INJECTION ONLY.
Package Insert for Dosing Information/ For complete prescribing information, see Product Monograph.

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form/Strength	Non-medicinal Ingredients
Intraoral Submucosal Injection	Sterile Solution for Injection Phentolamine Mesylate: 0.4 mg/1.7 mL (0.235 mg/mL)	Edetate Disodium, Mannitol, Sodium Acetate, Water for Injection, Acetic Acid or Sodium Hydroxide

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Adults:

OraVerse (phentolamine mesylate) is indicated for reversal of soft-tissue anesthesia resulting from an intraoral submucosal injection of a local anesthetic containing a vasoconstrictor, following a non-invasive routine dental procedure.

Pediatrics (6 to 18 years of age):

OraVerse is indicated for reversal of soft-tissue anesthesia resulting from an intraoral submucosal injection of a local anesthetic containing a vasoconstrictor, following a non-invasive routine dental procedure.

Pediatrics (<6 years of age):

Safety and efficacy of OraVerse have not been established in children less than 6 years of age or weighing less than 15 kg (33 lbs). Therefore, OraVerse is not recommended for use in this population (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pediatrics).

CONTRAINDICATIONS

OraVerse is contraindicated in patients with hypersensitivity to the active substance or to any ingredients in the formulation

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

Patients should be instructed not to eat or drink until normal oral sensation returns. Patients should be advised that OraVerse will accelerate the return of normal lip sensation and therefore can increase oral pain.

Use of OraVerse is not recommended in patients undergoing complex dental procedures where post-procedural pain or haemorrhage is anticipated. There are limited data on the use of OraVerse in patients at increased risk of bleeding, including patients treated with anticoagulants.

Caution should be exercised when using OraVerse in such patients due to the increased risk of injection site haemorrhage.

Cardiovascular

Myocardial infraction, cerebrovascular spasm, and cerebrovascular occlusion, usually in association with marked hypotensive episodes, have been reported following parenteral administration of phentolamine mesylate.

As hypotension, tachycardia and cardiac arrhythmias may occur with the use of phentolamine and other alpha-adrenergic blocking agents, clinicians should be alert to the signs and symptoms of these events, particularly in patients with a prior history of cardiovascular disease. OraVerse is not recommended in patients with clinically significant cardiovascular disease.

Special Populations

Pregnant Women: OraVerse is not recommended for use during pregnancy.

Nursing Women: It is not known whether OraVerse is excreted in human milk. Because of the unknown risks for the breastfeeding infant, OraVerse is not recommended in nursing women.

Pediatrics: Safety and efficacy of OraVerse have not been established in children less than 6 years of age or weighing less than 15 kg (33 lbs). The safety and efficacy of OraVerse have been established in the age group 6-18 years. Dosages in pediatric patients need to be limited based on body weight (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Geriatrics: In the clinical studies of OraVerse, 39 patients were 65 -74 years while 16 patients were older than 75 years. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

In clinical trials, the most common adverse events with OraVerse that were greater than the sham or placebo group included injection site pain and post procedural pain. The majority of adverse events were mild or moderate and resolved within 48 hours. There were no serious adverse events.

Clinical Trial Adverse Drug Reaction

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse event rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse event information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The safety of OraVerse was evaluated in 4 studies where dental patients were enrolled including 387 phentolamine-treated patients and 342 sham or placebo-treated patients. In the OraVerse group, 265 patients (68.5%) were administered a dose of 0.4 mg, 74 (19.1%) received 0.2 mg, and 48 (12.4%) received 0.8 mg. Pediatric patients weighting more than 15 kg and less than 30 kg received 0.2 mg, while patients weighting more than 30 kg received either 0.2 mg or 0.4 mg of OraVerse. Adults were administered either 0.4 mg or 0.8 mg of OraVerse.

The treatment-emergent adverse events (TEAE frequency $\geq 1\%$ and equal or greater than in the sham or placebo group) are listed in Table 1.

The majority of these AEs were mild to moderate and resolved at the end of the observation or follow-up period. The most frequently reported TEAEs were injection site pain, post-procedural pain, tachycardia, bradycardia, and headache.

Table 1. TEAEs with a frequency $\geq 1\%$ and equal or greater than in the sham or placebo group

	OraVerse			Sham or placebo
	0.2 mg (N=74)	0.4 mg (N=265)	0.8 mg (N=48)	Total (N=342)
	N(19.1%)	N(68.5%)	N(12.4%)	N(%)
Injection site pain	5 (6.6)	22 (8.3)	3(6.3)	15 (4.4)
Post procedural pain	3(4.1)	14(5.3)	5(10.4)	23(6.7)
Tachycardia	0(0.0)	8(3.0)	3(6.3)	8(2.3)
Headache	0(0.0)	8(3.0)	2(4.2)	8(2.3)
Bradycardia	0(0.0)	3(1.1)	2(4.2)	2(0.6)
Hypertension	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)	1(0.3)
Oral Pain	2(2.7)	0(0.0)	1(2.1)	1(0.3)
Increased blood Pressure	3(4.1)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.6)

Pediatric Patients (4-18 years of age)

In dental patients between the age of 4 and 17 (OraVerse, N = 135; control, N = 96), the more frequent TEAEs consisted of injection site pain, tachycardia, bradycardia, increased blood pressure, and oral pain. There were 25 children aged between 4 to 6 years.

Post Marketing Adverse Reactions

The following more severe adverse events have been identified during post approval parenteral use of phentolamine mesylate: Acute and prolonged hypotensive episodes and cardiac ar rhythmias have been reported.

With OraVerse, weakness, dizziness, flushing, orthostatic hypotension, nasal stuffiness, trismus, nerve injury, burning sensation and hematoma have been reported.

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

OraVerse may be administered following the administration of the local anesthetic that contains a vasoconstrictor such as epinephrine. Following a routine dental procedure, OraVerse should be administered using the same location(s) and technique(s) (infiltration or block injection) employed for the administration of the local anesthetic.

Note: Do not administer OraVerse if the product is discolored or contains particulate matter.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

The recommended dose of OraVerse is based on the number of cartridges of local anesthetic with vasoconstrictor administered:

Amount of Local Anesthetic Administered	Dose of Phentolamine Mesylate
1/2 cartridge	0.2 mg(1/2 cartridge)
1 cartridge	0.4 mg (1 cartridge)
2 cartridges	0.8 mg (2 cartridges)

Adults:

The maximum recommended dose is 0.8 mg (2 cartridges).

Pediatrics:

In pediatric patients weighing 15-30 kg, the maximum dose of OraVerse recommended is 0.2 mg (1/2 cartridge).

Use in pediatric patients under 6 years of age or weighing less than 15 kg (33 lbs) is not recommended. A dose of more than 0.4 mg (1 cartridge) of OraVerse has not been studied in children less than 18 years of age.

Patients with hepatic impairment:

OraVerse has not been studied in patients with hepatic impairment. Since phentolamine is metabolized principally in the liver, OraVerse should be used with caution in patients with hepatic impairment.

Patients with renal impairment:

OraVerse has not been studied in patients with renal impairment. OraVerse should be used with caution in these patients.

Elderly patients: OraVerse dose adjustment is not required in elderly patients.

Administration:

OraVerse should be administered by intraoral submucosal injection following the dental procedure using the same location(s) and technique(s) (infiltration or block injection) employed for the administration of the local anaesthetic.

OVERDOSAGE

Overdosage with parenterally administered phentolamine is characterized chiefly by cardiovascular disturbances, such as arrhythmias, tachycardia, hypotension, and possibly shock. In addition, the following might occur: excitation, headache, sweating, pupillary contraction, visual disturbances, nausea, vomiting, diarrhea, or hypoglycemia.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre for the latest information.
--

STORAGE AND STABILITY

Store at controlled room temperature (15-25°C). Protect from direct heat and light. Do not refrigerate or freeze.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special requirements.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Forms

OraVerse is a sterile solution for injection.

Composition

Edetate Disodium,
Mannitol,
Sodium Acetate,
Water for Injection
Acetic Acid or Sodium Hydroxide, for pH adjustment

Packaging

OraVerse (phentolamine mesylate) Injection 0.4 mg/1.7 mL is supplied in a dental cartridge, in cartons of 10 and 50 cartridges. Each cartridge is individually packaged in a separate compartment of a 10 cartridge blister pack.

**Injection de mésylate de phentolamine, normes internes, 0,4 mg/1,7 mL.
Bloqueur des récepteurs adrénergiques alpha.**

**POUR INTERVENTIONS DENTAIRES. Notice pour l'information du dosage/ Pour plus d'information posologique, voir la monographie.
Pour injection sous-muqueuse intrabuccale uniquement**

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Concentration	Ingrédients non médicamenteux
Injection sous-muqueuse intrabuccale	Solution injectable stérile Mésylate de phentolamine : 0,4 mg/1,7 mL (0,235 mg/mL)	EDTA de disodium, mannitol, acétate sodique, eau pour préparations injectables, acide acétique ou hydroxyde de sodium

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

Adultes : OraVerse (mésylate de phentolamine) est indiqué pour le blocage de l'anesthésie des tissus mous à la suite de l'injection sous-muqueuse intrabuccale d'un anesthésique local associé à un vasoconstricteur, après une procédure dentaire standard non invasive.

Patients pédiatriques (6 à 18 ans) : OraVerse est indiqué pour le blocage de l'anesthésie des tissus mous à la suite de l'injection sous-muqueuse intrabuccale d'un anesthésique local associé à un vasoconstricteur, après une procédure dentaire standard non invasive.

Patients pédiatriques (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OraVerse n'ont pas été établies chez des enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg (33 lb). En conséquence, l'utilisation d'OraVerse est déconseillée dans cette population (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Population pédiatrique).

CONTRE-INDICATIONS

OraVerse est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au produit actif ou à l'un des ingrédients de la formulation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas manger ou boire jusqu'au retour de sensations normales. Les patients doivent être avisés qu'OraVerse va accélérer le retour d'une sensation normale des lèvres et peut donc augmenter la douleur ressentie dans la bouche.

L'utilisation d'OraVerse n'est pas recommandée chez les patients subissant des procédures dentaires complexes après lesquelles une douleur ou une hémorragie subséquente est prévisible. Il existe des données limitées sur l'utilisation d'OraVerse chez des patients ayant un risque accru de saignements, y compris les patients traités par anticoagulants. La prudence est recommandée lors de l'utilisation d'OraVerse chez de tels patients en raison du plus grand risque d'hémorragie au site d'injection.

Cardiovasculaire

Infarctus du myocarde, spasme cérébrovasculaire et occlusion cérébrovasculaire, habituellement associés à des épisodes hypotensifs marqués, ont été décrits après l'administration parentérale de mésylate de phentolamine.

Comme une hypotension, une tachycardie et une arythmie cardiaque peuvent survenir avec l'utilisation de phentolamine et d'autres agents bloqueurs adrénergiques alpha, les cliniciens doivent être attentifs aux signes et symptômes de tels événements, en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. OraVerse est déconseillé chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative.

Populations particulières

Femmes enceintes :L'utilisation d'OraVerse est déconseillée au cours de la grossesse.

Femmes qui allaitent :On ignore si OraVerse est excrété dans le lait humain. Compte tenu des risques inconnus pour les enfants allaités au sein, OraVerse est déconseillé chez les femmes qui allaitent.

Population pédiatrique : L'innocuité et l'efficacité d'OraVerse n'ont pas été établies chez des enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg (33 lb). L'innocuité et l'efficacité d'OraVerse ont été déterminées pour le groupe d'âge de 6 à 18 ans. Chez les patients pédiatriques, la posologie doit être limitée en fonction du poids corporel (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Personnes âgées :Au cours des études cliniques avec OraVerse, 39 patients étaient âgés de 65 à 74 ans, tandis que 16 patients avaient plus de 75 ans. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes, mais la plus grande sensibilité de certains patients plus âgés ne peut pas être éliminée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques, les événements indésirables les plus fréquents avec OraVerse qui ont été plus nombreux que dans le groupe placebo ou leurre ont inclus la douleur au point d'injection et la douleur post procédure. La majorité des événements indésirables ont été légers à modérés et ont disparu en 48 heures. Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves.

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les pourcentages d'événements indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique et ils ne doivent pas être comparés à ceux qui ont été décrits dans les essais cliniques portant sur d'autres médicaments. L'information concernant les événements indésirables d'un médicament au cours d'un essai clinique est utile pour l'identification de ces événements en rapport avec le médicament et pour déterminer leur fréquence approximative.

L'innocuité d'OraVerse a été évaluée dans 4 études au cours desquelles des patients devant subir une procédure dentaire ont été recrutés : 387 patients ont été traités par la phentolamine et 342 patients ont été inclus dans des groupes placebo ou leurre. Dans le groupe OraVerse, 265 patients (68,5 %) ont reçu une dose de 0,4 mg, 74 patients (19,1 %) ont reçu 0,2 mg et 48 patients (12,4 %) ont reçu 0,8 mg. Les patients pédiatriques pesant plus de 15 kg et moins de 30 kg ont reçu 0,2 mg, tandis que les patients pesant plus de 30 kg ont reçu soit 0,2 mg, soit 0,4 mg d'OraVerse. Les adultes ont reçu soit 0,4 mg, soit 0,8 mg d'OraVerse.

Les événements indésirables apparaissant sous traitement (fréquence des EIAT ≥ 1 % et égale ou supérieure à la fréquence observée dans le groupe placebo ou leurre) sont énumérés dans le Tableau 1. La majorité de ces EI étaient légers à modérés et avaient disparu à la fin de la période d'observation ou de suivi. Les EIAT le plus souvent décrits ont été la douleur au point d'injection, la douleur post procédure, la tachycardie, la bradycardie et des céphalées.

Tableau 1. EIAT ayant une fréquence ≥ 1 % et égale ou supérieure au groupe placebo ou leurre

	OraVerse			Leurre ou placebo
	0,2 mg (N=74)	0,4 mg (N=265)	0,8 mg (N=48)	Total (N=342)
	N(19,1%)	N(68,5%)	N(12,4%)	N(%)
Douleur au point d'injection	5 (6,6)	22 (8,3)	3(6,3)	15 (4,4)
Douleur post procédure	3(4,1)	14(5,3)	5(10,4)	23(6,7)
Tachycardie	0(0,0)	8(3,0)	3(6,3)	8(2,3)
Céphalées	0(0,0)	8(3,0)	2(4,2)	8(2,3)
Bradycardie	0(0,0)	3(1,1)	2(4,2)	2(0,6)
Hypertension	0(0,0)	4(1,5)	0(0,0)	1(0,3)
Douleur dans la bouche	2(2,7)	0(0,0)	1(2,1)	1(0,3)
Élévation de la tension artérielle	3(4,1)	1(0,4)	0(0,0)	2(0,6)

Patients pédiatriques (de 4 à 18 ans)

Chez des patients dentaires âgés de 4 à 17 ans inclus (OraVerse, n = 135; contrôle, n = 96), les EIAT les plus fréquents ont été : douleur au point d'injection, tachycardie, bradycardie, élévation de la tension artérielle et douleur dans la bouche. Il y a eu 25 enfants âgés de 4 à 6 ans.

Réactions indésirables post commercialisation

Les événements indésirables suivants plus sévères ont été identifiés avec l'utilisation parentérale de mésylate de phentolamine après son approbation : Des épisodes hypotensifs aigus et prolongés ainsi que des arythmies cardiaques ont été signalés.

Avec OraVerse : faiblesse, étourdissements, bouffées vasomotrices (rougissements), hypotension orthostatique, obstruction nasale, trismus, lésion nerveuse, sensation de brûlure et hématome ont été décrits. Dans la mesure où ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales concernant l'administration

OraVerse peut être administré après l'administration de l'anesthésique local contenant un vasoconstricteur comme l'épinéphrine. Après une procédure dentaire habituelle, OraVerse doit être administré dans le même emplacement et en utilisant les mêmes techniques (infiltration ou bloc nerveux) que pour l'administration de l'anesthésique local.

Remarque : Ne pas administrer OraVerse si le produit a changé de couleur (décoloré) ou comporte des particules en suspension.

Dose recommandée et adaptation de la posologie

La dose recommandée d'OraVerse dépend du nombre de cartouches d'anesthésique local avec vasoconstricteur qui ont été administrées :

Quantité d'anesthésique local administrée	Dose de mésylate de phentolamine
½ cartouche	0,2 mg (½ cartouche)
1 cartouche	0,4 mg (1 cartouche)
2 cartouches	0,8 mg (2 cartouches)

Adultes : La dose recommandée maximum est 0,8 mg (2 cartouches).

Population pédiatrique :Chez les patients pédiatriques pesant 15 à 30 kg, la dose recommandée maximum d'OraVerse est 0,2 mg (1/2 cartouche).

L'utilisation chez des patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg (33 lb) est déconseillée. Une dose supérieure à 0,4 mg (1 cartouche) d'OraVerse n'a pas été étudiée chez des enfants de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : OraVerse n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où la phentolamine est métabolisée principalement dans le foie, OraVerse doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale : OraVerse n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale. OraVerse doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Patients âgés : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Administration

OraVerse doit être administré par injection sous-muqueuse intrabuccale après la procédure dentaire dans le(s) même(s) site(s) d'injection et en utilisant la(les) même(s) technique(s) (infiltration ou bloc) que pour l'administration de l'anesthésique local.

SURDOSAGE

Le surdosage d'une administration parentérale de phentolamine se caractérise principalement par des troubles cardiovasculaires, tels qu'arythmie, tachycardie, hypotension et, possiblement, un état de choc. Peuvent également survenir : excitation, céphalées, transpiration accrue, resserrement de la pupille, troubles de la vision, nausées, vomissements, diarrhée ou hypoglycémie.

Contactez votre centre antipoison régional pour les informations les plus récentes sur la prise en charge d'une surdose suspectée du médicament.
--

Il n'y a pas d'antidote spécifique; le traitement repose sur une surveillance adaptée et des soins symptomatiques. Une baisse importante de la tension artérielle ou tout autre signe faisant évoquer un état de choc doivent être traités vigoureusement et promptement.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans une pièce à température contrôlée (15 °C à 25 °C). Protéger des sources de chaleur et de la lumière directes. Ne pas réfrigérer ni congeler.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Pas d'exigences particulières.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations: OraVerse est une solution injectable stérile.

Composition

EDTA de disodium,
Mannitol,
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide acétique ou hydroxyde de sodium, pour rectification du pH

Conditionnement: OraVerse (mésylate de phentolamine) Injection 0,4 mg/1,7 mL est fourni en cartouches dentaires, en boîtes de 10 et 50 cartouches. Chaque cartouche est conditionnée individuellement dans un compartiment séparé d'une plaquette thermoformée de 10 cartouches.

Fabriqué par:
Novocol Pharmaceutical of Canada, Inc.
Cambridge ON, N1R 6X3

Rev 06/14 (2861-0)