

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PerioChip, insert voor parodontaal gebruik 2,5 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PerioChip bevat per insert voor parodontaal gebruik 2,5 mg chloorhexidine digluconaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Insert voor parodontaal gebruik.

Nagelvormig, oranje-bruin insert voor parodontaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

PerioChip is, samen met tandsteen verwijderen en tandwortel schoonmaken, geïndiceerd voor een aanvullende, antimicrobiële behandeling van matig ernstige tot ernstige chronische parodontale ziekten bij volwassenen met pocket-vorming. PerioChip kan gebruikt worden als onderdeel van een parodontaal behandelingsprogramma. PerioChip is geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen: Na mechanische reiniging wordt één PerioChip geplaatst in elke parodontale pocket, die moet worden behandeld. Zijn de pockets na de initiële behandeling nog steeds ≥ 5 mm, kan de behandeling met PerioChip om de 3 maanden (na een nieuwe gebitsreiniging) herhaalt worden. Dit levert betere resultaten op dan de mechanische reiniging alleen.

De PerioChip is biologisch afbreekbaar en lost binnen 7 dagen langzaam op. De insert voor parodontaal gebruik hoeft daarom niet door de tandarts verwijderd te worden. De patiënt moet geïnstrueerd worden door te gaan met de normale mondhygiëne. Beperkingen en aanpassingen van eetgewoonten zijn niet nodig.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren: PerioChip is niet geïndiceerd voor kinderen en jongeren, omdat er niet genoeg gegevens over de veiligheid en de werking voor deze leeftijdsgroep zijn.

Wijze van toediening

Isoleer en droog de parodontale pocket. Open de blisterverpakking (één holte bevat één chip). Pak de insert voor parodontaal gebruik zó met een pincet op dat de afgeronde kant van de insert van de pincet afwijkt. Plaats de insert snel op de diepste plaats in de parodontale pocket. De insert kan verder op zijn plaats geduwd worden met de punten van het pincet of een vlak plastic instrument. De PerioChip is binnen één minuut geplaatst. Vanwege de consistentie van de insert levert plaatsing ervan in de pocket doorgaans weinig ongemak op voor de patiënt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor chloorhexidine digluconaat of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn individuele rapporten van systemische overgevoeligheid volgend op de plaatsing van PerioChip. Plaatselijke overgevoeligheidsreacties zoals zwelling van het tandvles komen vaak voor.

Er zijn ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties (anafylaxie) gemeld bij patiënten die producten gebruikten die chloorhexidine bevatten. Deze doen zich meestal binnen enkele minuten tot enkele uren na de dosering voor. Patiënten dienen derhalve instructies te krijgen om onmiddellijk medische hulp te zoeken als ze last krijgen van allergische symptomen zoals huiduitslag, jeuk, algehele zwelling, ademhalingsmoeilijkheden, een licht gevoel in het hoofd, een snelle hartslag, maagklachten of diarree nadat ze zijn blootgesteld aan chloorhexidine (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van chloorhexidine is bekend dat het onverenigbaar is met anionische stoffen, die aanwezig kunnen zijn in sommige tandpasta's en met sucrose in de voeding. Dergelijke interacties hebben geen wezenlijke invloed op de werkzaamheid van PerioChip. PerioChip bleef effectief tijdens klinisch onderzoek waarbij patiënten doorgingen met tandenpoetsen zoals zij gewend waren en hun normale voedingspatroon aanhielden.

Van nystatine is bekend dat het een antagonistisch effect heeft op de werking van chloorhexidine. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met deze werkzame substantie moet vermeden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschappen) over het gebruik van chloorhexidine bij zwangere vrouwen.

Studies bij dieren hebben geen directe of indirecte schadelijke effecten (onder normale gebruiksomstandigheden) op de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg moet PerioChip tijdens de zwangerschap worden vermeden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of chloorhexidine wordt uitgescheiden in menselijke melk.

Een risico voor pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten. PerioChip mag niet worden toegediend aan zogende vrouwen.

Vruchtbaarheid

Studies bij dieren hebben geen effect op de vruchtbaarheid (binnen normale gebruiksomstandigheden) aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer één derde van de patiënten ondervindt bijwerkingen, meestal voorbijgaand, tijdens de eerste paar dagen na inbreng van de chip. Dit kan ook een gevolg zijn van de mechanische plaatsing van het parodontaal insert in de pocket of een gevolg van het verwijderen van tandsteen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn aandoeningen van het gastro-intestinaal stelsel: dentaal, gingival of orale zachte weefsel reacties die ook worden beschreven als toepassingsnevenreacties:

Bijwerkingen zijn ingedeeld onder frequentierubrieken door gebruik te maken van de volgende conventies:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Systeemorgaanklasse	Ze er Vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
Infecties en besmettingen			Infectie van de bovenste luchtwegen	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Lymfoadenopathie	
Immuunaandoeningen				Overgevoeligheid, met inbegrip van anafylactische shock* (zie de rubrieken 4.3 en 4.4.)
Zenuwstelselaandoeningen			Duizeligheid, neuralgia	
Maagdarmstelselaandoeningen	Kiespijn	Gingivale zwelling, gingivale pijn, gingivale bloedingen	Gingivale hyperplasie, gingivale recessie, gingivale pruritus, mondzweren, gevoeligheid van de tanden	
Huid- en onderhuidaandoeningen				Allergische huidreacties zoals dermatitis, pruritus, erytheem, eczeem, uitslag, urticaria, huidirritatie en blaren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Malaise, influenza-achtige ziekte, koorts	

* Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze allergische symptomen ontwikkelen zoals huiduitslag, jeuk, gegeneraliseerde zwelling, ademhalingsmoeilijkheden, een licht gevoel in het hoofd, een snelle hartslag, maagklachten of diarree na blootstelling aan chloorhexidine.

De volgende bijwerkingen zijn ontleend uit post-marketing rapporten over PerioChip: systemische overgevoeligheid, anafylactoïde reactie, zacht weefsel necrosis, cellulitis en abces gerelateerd aan de toepassingsplaats, verlies van de smaak en verkleuring van het tandvlees.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen over overdosering bekend.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: stomatologische preparaten; anti-infectie en antiseptisch voor plaatselijke orale behandeling.

ATC-code: A01AB03

Algemene eigenschappen

Chloorhexidine digluconaat is een antimicrobiële stof dat actief is tegen een breed spectrum van grampositieve en gramnegatieve organismen, gisten, schimmels, facultatieve anaeroben en aeroben. Chloorhexidine is vooral een 'membraan actieve' stof; het tast de buitenste membraan van bacteriën aan.

In een *ex vivo* onderzoek van plakmonsters, genomen van 25 patiënten met parodontale ziekte, leidde blootstelling aan steeds hoger wordende doses chloorhexidine, tot het verdwijnen van 99% van de subgingivaal voorkomende bacteriën bij concentraties van 125 µg/ml of meer. De MIC

waardes van verschillende micro-organismen, die in de mondholte voorkomen voor chloorhexidine staan in de tabel hieronder:

Micro-organisme MRC	(µg/ml)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	62
<i>Prevotella intermedia</i>	62
<i>Campylobacter concisus</i>	31
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	250
<i>Hemophilus aphrophilus</i>	8
<i>Streptococcus mutans</i>	8
<i>Actinobacillus</i>	62
<i>actinomycetemcomitans</i>	
<i>Bacteroides forsythus</i>	125
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	62
<i>Eikenella corrodens</i>	62
<i>Streptococcus intermedia</i>	125
<i>Streptococcus sanguis</i>	125
<i>Veilonella parvule</i>	62
<i>Bacteroides fragilis</i>	250
<i>Capnocytophaga sp.</i>	500

Andere informatie

Klinisch microbiologische onderzoeken met chloorhexidine mondspoelingen hebben de werkzaamheid van chloorhexidine bij de vermindering van aantallen periodontopathische bacteriën aangetoond, met een minimaal risico voor resistentie. Deze studies hebben aangetoond dat het gebruik van chloorhexidine gedurende 6 maanden tot 2 jaar niet resulteerde in een woekering van pathogene bacteriën of in veranderingen in de antimicrobiële gevoeligheid van de mondflora.

Chloorhexidine resistentie van bacteria is normaliter het resultaat van of veranderingen in het celmembraan van de bacterie waardoor de opname van chloorhexidine vermindert, of laag low level plasmide gecodeerde resistentie. Over de ontwikkeling van chloorhexidineresistentie na het toedienen van PerioChip hoeft men zich geen zorgen te maken aangezien geen van bovenstaande mechanismen in verband gebracht worden met *Bacteroides* soorten (belangrijke pathogenen in parodontalepockets) en aangezien de chloorhexidineconcentratie afgegeven door PerioChip relatief hoog is.

PerioChip

Uit een 6 maanden durende studie met PerioChip, bleek d.m.v microbiologisch onderzoek met behulp van DNA technieken dat het aantal micro-organismen uit de parodontale pockets een scherpe daling vertoont.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Om een therapeutisch effectieve concentratie te behouden, geeft PerioChip vertraagd chloorhexidine af vanuit de gelatine matrix van de insert gedurende een periode van 7 dagen. De afgifte is het grootst gedurende de eerste 24 uur nadat het implantaat geplaatst is met een piekconcentratie van ongeveer 2000 µg/ml na 2 uur, gevolgd door een kleine vermindering van de chloorhexidineconcentratie gedurende de periode van zeven dagen. Een microbiologisch effectieve dosis van tenminste 125 µg/ml wordt gehandhaafd gedurende de afgifteperiode.

Er is geen aanwijzing van enige systemische absorptie volgend op het plaatsen van de insert. Overigens is een lage systemische absorptie gerapporteerd bij studies, uitgevoerd bij dieren en mensen, waarin hoge orale doses chloorhexidine gegeven werden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

PerioChip is getest op cytotoxiciteit in vitro, op mutageniciteit, gebruikmakend van de muis micronucleus bepaling, op mogelijke mondslijmvliesirritatie, waarbij een hamster wangzak model gebruikt is en op subchronische orale toxiciteit in een 30 daagse voedingsstudie bij ratten.

Cytotoxiciteit

Bij longcellen van Chinese hamsters (V79) was een duidelijke in vitro cytotoxiciteit te zien, veroorzaakt door PerioChip. De cytotoxiciteit van de PerioChip was aanzienlijk minder dan die van chloorhexidine digluconaat alleen en werd verminderd door de toevoeging van een metabool activeringssysteem, bereid uit rattenlever. Conclusie: de cytotoxiciteit van de actieve stof, chloorhexidine digluconaat is aanzienlijk verminderd in de PerioChip.

Mutageniciteit

De mogelijkheid van PerioChip om chromosomale of andere schade te veroorzaken, werd in vivo onderzocht door de vorming van micronucleï in onvolgroeide beenmerg erythrocyten van muizen te evalueren. Met PerioChip werd bij geen enkele testdosis tot en met 1240 mg chloorhexidine digluconaat per kg lichaamsgewicht significante chromosomale of andere schade geconstateerd.

Mondslijmvlies irritatie

De mogelijkheid van PerioChip om irritatie te induceren werd geëvalueerd door middel van een chirurgische implantatie in een hamsterwangzak gedurende 7 of 14 dagen.

Irritatie van slijmvlies werd gezien na de verwijdering van de PerioChip en, door vergelijking van de behandelde plaatsen met placebo inserts, werd geconcludeerd dat de irritatie veroorzaakt werd door de chloorhexidine digluconaat. Er waren enkele punten van significante verschillen in erytheem en oedemen. De effecten waren van voorbijgaande aard en de dieren waren zeven dagen na verwijdering van de insert volledig hersteld. Dit wijst er op dat de aanvankelijk opgemerkte effecten biologisch verwaarloosbaar zijn of dat het genezingsproces snel verloopt.

Orale toxiciteit

Een dagelijkse dosering gedurende 30 dagen met maximaal 37,5 mg/kg PerioChip poeder dat chloorhexidine digluconaat bevatte, veroorzaakte geen bijwerkingen bij ratten.

Reproductieve toxiciteit

In voortplantings- en vruchtbaarheidsstudies met chloorhexidinedigluconaat werden geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij ratten met doses tot 100 mg/kg/dag, en er werden geen aanwijzingen voor schade aan de foetus waargenomen bij ratten en konijnen met doses tot 300 mg/kg/dag, respectievelijk 40 mg/kg/dag.

Dierstudies met ratten hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor toxische effecten op zuigelingen wanneer chloorhexidine aan moederdieren werd toegediend. De gebruikte chloorhexidinedoses waren groter dan 100 keer de hoeveelheid die werd toegediend aan een persoon die werd behandeld met twaalf PerioChips.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydroliseerde gelatine (cross-linked met glutaaraldehyde)
Glycerol
Gedistilleerd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar en zes maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (blisterverpakkingen van gelamineerd aluminiumfolie); elke blisterverpakking bevat 2, 10 of 20 inserts voor parodontaal gebruik. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsmaten in omloop zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale eisen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dexcel® Pharma GmbH
Carl-Zeiss-Str. 2
63755 Alzenau, Duitsland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 21891

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 Juli 1998

Datum van laatste verlenging: 14 November 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.6, 4.8, 5.3 6.2 en 6.5: 11 juni 2020