

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esliva 700 mg lääkelastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 cm x 14 cm laastari sisältää 700 mg lidokaiinia (vastaa 5 % w/w).
(50 mg lidokaiinia per gramma liima-ainetta)

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

14 mg metyyli parahydroksibentsoaattia (E218)

7 mg propyyli parahydroksibentsoaattia (E216)

700 mg propyleeniglykolia (E1520)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkelastari

Valkoinen hydrogeelilaastari, joka sisältää liima-ainetta polyeteenitereftalaattikuitutaustakalvossa (merkintä Lidocaine 5 %) ja jota peittää polyeteenitereftalaattisuojakalvo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esliva on tarkoitettu aiemmin sairastettuun *herpes zoster* -infektioon liittyvän neuropaattisen kivun (postherpeettisen neuralgian, PHN) oireenmukaiseen lievittämiseen aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Kipualue peitetään laastarilla kerran päivässä enintään 12 tunnin ajaksi 24 tunnin jakson aikana. Laastareita saa käyttää vain määrän, joka tarvitaan kivun tehokkaaseen hoitoon. Laastari voidaan tarvittaessa leikata saksilla pienempiin osiin ennen suojakalvon poistamista. Samaan aikaan saa käyttää yhteensä enintään kolmea laastaria.

Laastari kiinnitetään ehjälle, kuivalle ihoalueelle, jossa ei esiinny ärsytystä (vyöruusun paranemisen jälkeen).

Yhden laastarin annetaan olla iholle kiinnitettynä enintään 12 tuntia. Tämän jälkeen pidetään vähintään 12 tunnin laastariton jakso. Laastarin voi kiinnittää joko päivällä tai yöllä.

Laastari on kiinnitettävä iholle heti sen jälkeen, kun se on poistettu suoja-pussista ja suojakalvo on poistettu geelipinnalta. Ihokarvat on leikattava laastarin kiinnityskohdasta saksilla (ihokarvoja ei saa ajella).

Hoitotulos on arvioitava 2–4 viikon kuluttua. Jos Esliva-hoitoon ei ole tämän ajanjakson kuluessa saatu vastetta (laastarin ollessa paikallaan ja/tai laastarittoman jakson aikana), hoito on lopetettava, koska mahdolliset riskit saattavat olla tällöin hyötyjä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Esliva-laastareiden pitkäaikainen käyttö kliinisissä tutkimuksissa osoitti, että käytettyjen laastareiden määrä väheni ajan myötä. Sen vuoksi hoitoa on arvioitava säännöllisin väliajoin, jotta on mahdollista arvioida, voidaanko hoidettavalle alueelle kiinnitettävien laastareiden määrää vähentää tai voidaanko laastaritonta jaksoa pidentää.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta Esliva -laastareita on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta Esliva -laastareita on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Esliva -laastareiden turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Laastarin käyttö on vasta-aiheista myös potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille paikallisesti käytettäville amidityyppisille puuduteaineille, esim. bupivakaiinille, etidokaiinille, mepivakaiinille ja prilokaiinille.

Laastaria ei saa kiinnittää tulehtuneelle tai vaurioituneelle iholle, esim. aktiivisen *herpes zoster* -ihottuman, atooppisen ihotulehduksen tai haavan päälle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Laastaria ei saa kiinnittää limakalvoille. Laastarin pääsyä kosketuksiin silmien kanssa on vältettävä.

Laastari sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä. Laastari sisältää myös metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

Laastaria on käytettävä varoen, jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Yhden lidokaiinin metaboliiteista, 2,6-ksylidiinin, on osoitettu olevan rotalla geenitoksinen ja karsinogeeninen (ks. kohta 5.3). Toissijaisten metaboliittien on osoitettu olevan mutageenisia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Pitkäaikainen Esliva-hoito on sen vuoksi perusteltua vain, jos siitä on potilaan hoidon kannalta hyötyä (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Laastareilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.

Koska kliinisissä tutkimuksissa havaitut suurimmat lidokaiinipitoisuudet plasmassa olivat laastarin käytön yhteydessä pieniä (ks. kohta 5.2), kliinisesti merkitykselliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Vaikka lidokaiinin imeytyminen ihosta on tavallisesti vähäistä, laastarin käytössä on oltava varovainen, jos potilas saa luokan I rytmihäiriölääkkeitä (esim. tokainidia, meksiletiiniä) ja muita paikallispuudutteita, koska additiivisten systeemisten vaikutusten vaaraa ei voida sulkea pois.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lidokaiini läpäisee istukan. Ei ole kuitenkaan olemassa riittäviä tietoja lidokaiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeet eivät viittaa lidokaiinin teratogeeniseen potentiaaliin (ks. kohta 5.3).

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi Esliva-lääkelaastaria ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Lidokaiini erittyy rintamaitoon. Laastaria ei kuitenkaan ole tutkittu imettävillä naisilla. Koska lidokaiinin metabolia maksassa on suhteellisen nopea ja lähes täydellinen, vain hyvin pieniä pitoisuuksia lidokaiinia odotetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Kliinistä tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia naisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ovat epätodennäköisiä, koska systeeminen imeytyminen on vähäistä (ks. kohta 5.2).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän noin 16 %:lla potilaista. Haittavaikutukset ovat lääkevalmisteen luonteesta johtuen paikallisia reaktioita.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat antopaikan reaktiot (kuten kuumeitus, ihotulehdus, punoitus, kutina, ihottuma, ihon ärtyminen ja rakkulat).

Seuraavassa taulukossa on lueteltu postherpeettistä neuralgiaa sairastavilla laastaria käyttäneillä potilailla tehdyissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksiksi on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudos	

melko harvinaiset	iholeesiot
Vammat ja myrkytykset	
melko harvinaiset	ihovauriot
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
hyvin yleiset	kiinnityskohdan reaktiot

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu laastaria käyttäneillä potilailla myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Vammat ja myrkytykset	
hyvin harvinaiset	avoimet haavat
Immuunijärjestelmä	
hyvin harvinaiset	anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

Kaikki haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä ja kohtalaisia. Vain alle 5 % haittavaikutuksista johti hoidon keskeyttämiseen.

Kun laastaria käytetään oikein, systeemiset haittavaikutukset ovat epätodennäköisiä, koska systeeminen lidokaiinipitoisuus on hyvin pieni (ks. kohta 5.2). Lidokaiinin systeemiset haittavaikutukset ovat luonteeltaan samankaltaisia kuin muiden amidityyppisten paikallispuudutteen käytön yhteydessä on havaittu (ks. kohta 4.9).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus on laastarin käytön yhteydessä epätodennäköinen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että laastarin väärä käyttötapa, kuten liian monen laastarin samanaikainen käyttö, laastarin liian pitkä kiinnitysaika tai laastarin kiinnittäminen rikkoutuneelle iholle, saattaa johtaa tavanomaista suurempaan pitoisuuteen plasmassa. Systeemisen toksisuuden mahdolliset oireet ovat luonteeltaan samankaltaisia kuin lidokaiinin paikallispuudutekäytössä havaittavat haittavaikutukset, jolloin saattaa esiintyä seuraavia oireita ja löydöksiä:

huimaus, oksentelu, uneliaisuus, kouristuskohtaukset, mydriaasi, bradykardia, sydämen rytmihäiriöt ja sokki.

Lidokaiinin systeemisiin pitoisuuksiin yhdessä beetasalpaajien, CYP3A4-estäjien (esim. imidatsolijohdannaisien, makrolidien) ja rytmihäiriölääkkeiden kanssa liittyvät tunnetut yhteisvaikutukset saattavat lisäksi muodostua olennaisiksi yliannostuksen yhteydessä.

Jos laastarin käytön yhteydessä epäillään yliannosta, laastari on poistettava ja potilaalle on annettava kliinisen tilan edellyttämää elintoimintoja tukevaa hoitoa. Lidokaiinille ei ole vasta-ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01 BB02

Vaikutusmekanismi

Esliva-valmisteella on kaksi vaikutustapaa: lidokaiinin diffuusion farmakologinen vaikutus sekä hydrogeelilaastarin mekaaninen vaikutus, joka suojaa yliherkkää aluetta.

Esliva-laastareiden sisältämä lidokaiini leviää jatkuvasti ihoon antaen paikallispuudutusvaikutuksen. Tämän aiheuttava mekanismi liittyy hermosolukalvojen stabilisaatioon, jonka oletetaan aiheuttavan natriumkanavien vaimennussäätelyä, joka puolestaan johtaa kivun lievenemiseen.

Kliininen teho

Postherpeettisen neuralgian kivunhoito on vaikeaa. Esliva-valmisteen on osoitettu tehoavan joissakin tapauksissa postherpeettisen neuralgian allodyynisen komponentin oireiden lievittämiseen (ks. kohta 4.2).

Esliva -lääkelaastarin teho on osoitettu postherpeettiseen neuralgiaan liittyneissä tutkimuksissa.

Lidokaiini 700 mg-lääkelaastareiden tehon arvioimiseksi toteutettiin kaksi kontrolloitua pääasiallista tutkimusta.

Ensimmäiseen tutkimukseen otettiin mukaan sellaisia potilaita, joiden katsottiin jo saaneen vasteen valmisteelle. Tutkimuksessa käytettiin vaihtovuoroista koeasetelmaa, jossa lidokaiini 700 mg-lääkelaastarit vaihdettiin 14 päivän jälkeen lumelääkelaastareihin tai päinvastoin. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika potilaan tutkimukseen osallistumisen päättymiseen, jolloin potilaan osallistuminen tutkimukseen päättyi siksi, että kipu oli lievittynyt kahdella pisteellä hänen tavanomaisesta arviostaan 6-pisteisellä asteikolla (vaihteluväli oli kivun pahenemisesta kivun täydelliseen häviämiseen). 32 potilaasta 30 oli tutkimuksessa mukana suunnitellun ajan. Ajan mediaani potilaan tutkimukseen osallistumisen päättymiseen oli lumelääkelaastaria käytettäessä 4 päivää ja vaikuttavaa ainetta sisältävää laastaria käytettäessä 14 päivää (p-arvo < 0,001). Yksikään vaikuttavaa ainetta sisältäviä laastareita käyttäneistä potilaista ei keskeyttänyt osallistumistaan tutkimukseen kahden viikon mittaisen hoitojakson aikana.

Toiseen tutkimukseen otettiin mukaan 265 postherpeettistä neuralgiaa sairastavaa potilasta, jotka saivat kahdeksan viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa hoitoa vaikuttavaa ainetta lidokaiini 700 mg-lääkelaastareilla. Tässä kontrolloimattomassa tutkimuksessa noin 50 % potilaista sai vasteen hoitoon, mikä mitattiin vähintään neljällä pisteellä 6-pisteisellä asteikolla (vaihteluväli oli kivun pahenemisesta kivun täydelliseen häviämiseen). Yhteensä 71 potilasta satunnaistettiin käyttämään 2–14 päivän ajan joko lumelääkelaastaria tai lidokaiini 700 mg-lääkelaastareita. Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin tehon puuttuminen kahtena peräkkäisenä päivänä, sillä tällöin kivunlievitys oli kahta pistettä pienempi kuin potilaan tavanomainen arvio 6-pisteisellä asteikolla (vaihteluväli oli kivun pahenemisesta kivun täydelliseen häviämiseen), mikä johti potilaan tutkimukseen osallistumisen keskeyttämiseen. Vaikuttavaa ainetta sisältäviä laastareita käyttäneistä 36 potilaasta 9 potilasta ja lumelääkelaastareita käyttäneistä 35 potilaasta 16 potilasta keskeytti osallistumisen tutkimukseen, koska he eivät hyötäneet hoidosta.

Toisen tutkimuksen *post hoc* -analyysit osoittivat, ettei aluksi ilmaantunut vaste ollut riippuvainen potilaan aiemmin sairastaman postherpeettisen neuralgian kestoajasta. Jos potilaan postherpeettisen neuralgian kesto aika oli pidempi (yli 12 kuukautta), vaikuttavasta aineesta saatava hyöty oli suurempi.

Tämä huomio tuki sitä löydöstä, että tämän potilasryhmän potilaat keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen todennäköisemmin tehon puuttumisen vuoksi, kun he siirtyivät käyttämään lumelääkettä tämän tutkimuksen kaksoissokkoutetun osion aikana.

Eräs valvottu avoin tutkimus viittasi vastaavaan tehoon Esliva-valmisteella kuin pregabaliinilla 98 potilaalla, joilla oli postherpeettinen neuralgia. Lisäksi Esliva-valmisteella oli suotuisa turvallisuusprofiili.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun lidokaiini 700 mg -lääkelaastareita käytetään suurimpana suositeltuna annoksena (kolme laastaria samanaikaisesti 12 tunnin ajan kiinnitettynä), noin 3 ± 2 % käytetystä lidokaiinin kokonaisannoksesta on elimistössä systeemisesti. Sama koskee kerta-annosta ja toistuvia annoksia.

Postherpeettistä neuralgiaa sairastavilla potilailla tehtyjen kliinistä tehoa selvittäneiden tutkimusten populaatiokineettinen analyysi osoitti, että suurin keskimääräinen lidokaiinipitoisuus oli 45 ng/ml, kun kolme laastaria kiinnitettiin samanaikaisesti 12 tunnin ajaksi päivässä toistuvasti enintään vuoden ajan. Tämä pitoisuus on yhdenmukainen postherpeettistä neuralgiaa sairastavilla potilailla (52 ng/ml) ja terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä (85 ng/ml ja 125 ng/ml) farmakokineettisissä tutkimuksissa havaittujen pitoisuuksien kanssa.

Lidokaiinilla ja sen metaboliiteilla (MEGX, GX ja 2,6-ksyliidiini) ei havaittu taipumusta kertyä elimistöön, vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin ensimmäisten neljän päivän aikana.

Populaatiokineettinen analyysi osoitti, että kun samanaikaisesti käytettyjen laastareiden määrää lisättiin yhdestä kolmeen, systeeminen altistus suureni vähemmän kuin suhteessa kiinnitettyjen laastarien määrään.

Jakautuminen

Kun terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin lidokaiinia laskimoon, jakautumistilavuudeksi todettiin $1,3 \pm 0,4$ l/kg (keskiarvo \pm keskihajonta, $n = 15$). Lidokaiinin jakautumistilavuuden ei havaittu olevan riippuvainen iästä. Jakautumistilavuus oli pienempi kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla ja suurempi maksasairautta sairastavilla potilailla. Laastarin kiinnittämisen jälkeen plasmassa esiintyvistä lidokaiinipitoisuudesta noin 70 % sitoutuu plasman proteiineihin. Lidokaiini läpäisee istukan ja veri-aivoesteen todennäköisesti passiivisen diffuusion kautta.

Biotransformaatio

Lidokaiini metaboloituu maksassa nopeasti useiksi metaboliiteiksi. Lidokaiinin ensisijainen metaboliareitti on N-dealkylaatio monoetyylyglysiiniksylylididiksi (MEGX) ja glysiiniksylylididiksi (GX). Näiden kummankin aktiivisuus on vähäisempää kuin lidokaiinin ja niitä esiintyy pieninä pitoisuuksina. Ne hydrolysoituvat 2,6-ksyliidiiniksi, joka muuntuu konjugoitumalla 4-hydroksi-2,6-ksyliidiiniksi.

Metaboliitin, 2,6-ksyliidiinin, farmakologista vaikutusta ei tunneta, mutta sen on osoitettu olevan rotalla mahdollisesti karsinogeeninen (ks. kohta 5.3). Populaatiokineettisessä analyysissä 2,6-ksyliidiinin keskimääräiseksi suurimmaksi pitoisuudeksi todettiin 9 ng/ml päivittäin enintään vuoden ajan toistettujen annosten jälkeen. Vaiheen I farmakokineettinen tutkimus vahvisti tämän löydöksen. Lidokaiinin metaboliasta ihossa ei ole tietoja.

Eliminaatio

Lidokaiini ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Yli 85 % annoksesta on havaittavissa virtsassa metaboliiteina tai vaikuttavana aineena. Alle 10 % lidokaiiniannoksesta erittyy muuttumattomana. Virtsassa havaittava pääasiallinen metaboliitti on 4-hydroksi-2,6-ksyliidiinin konjugaatti, jota on noin 70–80 % virtsaan erittyneestä annoksesta. 2,6-ksyliidiini erittyy ihmisellä virtsaan pitoisuuksina, jotka ovat

alle 1 % annoksesta. Terveillä koehenkilöillä lidokaiinin eliminaation puoliintumisaika laastarin kiinnittämisen jälkeen on 7,6 tuntia. Lidokaiinin ja sen metaboliittien erittyminen saattaa hidastua sydämen, munuaisten tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä yleisissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden merkityksen kliinisen käytön kannalta vähäiseksi.

Lidokaiinihydrokloridilla ei ole havaittu geenitoksisuutta *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa. 2,6-ksyliidiinillä, joka on sen hydrolyysituote ja metaboliitti, havaittiin geenitoksisia sekavaikutuksia useissa määrityksissä, erityisesti metabolisen aktivaation jälkeen.

Lidokaiinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Tutkimuksissa uros- ja naarasrottien ruokaan sekoitettu metaboliitti, 2,6-ksyliidiini, aiheutti hoitoon liittyvää sytotoksisuutta ja lisäksi havaittiin nenän hajuepiteelin hyperplasiaa sekä nenäontelon karsinoomaa ja adenoomia. Tuumorigeenisia muutoksia havaittiin myös maksassa ja ihonalaiskerroksessa. Koska ihmiselle aiheutuvasta riskistä ei ole varmuutta, pitkäaikaishoitoa suurilla lidokaiiniansiannoksilla on vältettävä.

Lidokaiini ei vaikuttanut rottien yleisiin lisääntymistoimintoihin, naaraan hedelmällisyyteen, eikä alkion/sikiön kehitykseen/teratogeenisuuteen plasmassa havaituilla pitoisuuksilla, jotka olivat enintään 50-kertaisia potilailla todettuihin pitoisuuksiin nähden.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita miesten hedelmällisyyttä, eikä synnytystä ja postnataalista kehitystä koskevien vaikutusten kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liimakerros:

glyseroli
nestemäinen sorbitoli, kiteytyvä
karmelloosinatrium
propyleeniglykoli (E 1520)
urea
kaoliini, raskas
viinihappo
liivate
polyvinyylialkoholi
alumiiniglysiinaatti
dinatriumedetaatti
metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)
polyakryylihappo
natriumpolyakrylaatti
puhdistettu vesi.

Taustakangas:

Polyeteenitereftalaatti (PET)

Suojakalvo:

Polyeteenitereftalaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 14 vuorokautta

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: pidä suojapussi tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Uudelleensuljettava suojapussi, joka koostuu paperi/polyeteeni/alumiini/eteenimetakryylihappokopolymeerista ja sisältää 5 laastaria.

Yksi pakkaus sisältää 5, 10, 20, 25 tai 30 laastaria. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Laastari sisältää vaikuttavia aineita vielä käytön jälkeenkin. Kun laastari on poistettu, käytetty laastari taitetaan kaksinkerroin liimapuoli sisäänpäin, jotta liimapinta ei jää esille, ja hävitetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 34621

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esliva 700 mg medicinskt plåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 10 cm x 14 cm plåster innehåller 700 mg lidokain (ekvivalent med 5% v/v).
(50 mg lidokain per gram häftmaterial)

Hjälpämnen med känd effekt:

Metylparahydroxibensoat (E218) 14 mg

Propylparahydroxibensoat (E216) 7 mg

Propylenglykol (E1520) 700 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinskt plåster

Vitt plåster innehållande häftmaterial, som applicerats på en non-woven-bärare av polyetentereftalat, präglad med "Lidokain 5 %", och täckts med en skyddsfilm av polyetentereftalat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esliva är indicerat för symptomlättnad av neuropatisk smärta orsakad av tidigare herpes zoster-infektion (postherpetisk neuralgi, PHN) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre patienter

Det smärtande området skall täckas med plåstret en gång dagligen i upp till 12 timmar under en 24-timmarsperiod. Endast så många plåster som krävs för effektiv behandling skall användas. Vid behov kan plåstren klippas till mindre storlekar med sax innan skyddsfilmen dras bort. Totalt skall inte fler än tre plåster användas samtidigt.

Plåstret måste appliceras på intakt, torr, icke irriterad hud (efter läkning av bältrosen).

Varje plåster får inte bäras längre än 12 timmar. Det efterföljande plåsterfria intervallet måste vara minst 12 timmar. Plåstret kan appliceras under dagen eller under natten.

Plåstret måste appliceras på huden omedelbart efter att det tagits ut ur förpackningen och skyddsfilmen avlägsnats från gelytan. Hår på den aktuella hudytan måste klippas bort med sax (inte rakas av).

Resultatet av behandlingen skall utvärderas efter 2-4 veckor. Om inget svar erhållits på behandlingen med Esliva efter denna tid (under tiden som plåstret bärs och/eller under det plåsterfria intervallet) måste behandlingen avbrytas eftersom eventuella risker kan uppväga dessa fördelar (se avsnitt 4.4 och 5.1). Långtidsanvändning av Esliva plåster i kliniska studier visade att antalet använda plåster minskade med tiden. Behandlingen bör därför utvärderas med jämna mellanrum för att fastställa om den mängd plåster som behövs för att täcka det smärtande området kan minskas, eller om den plåsterfria perioden kan förlängas.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion krävs inte någon anpassning av dosen. Esliva bör användas med försiktighet hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion krävs inte någon anpassning av dosen. Esliva bör användas med försiktighet hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Esliva hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1. Plåstret är också kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot andra lokalanestetika av amidtyp, t.ex. bupivakain, etidokain, mepivakain och prilokain.

Plåstret får inte användas på inflammerad eller skadad hud, exempelvis aktiva herpesblåsor, atopisk dermatit eller sår.

4.4 Varningar och försiktighet

Plåstret bör inte appliceras på slemhinnor. Ögonkontakt med plåstret ska undvikas.

Plåstret innehåller propylenglykol, som kan orsaka hudirritation. Det innehåller också metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, som kan framkalla allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Plåstret bör användas med försiktighet på patienter med allvarligt försämrad hjärt-, njur- eller leverfunktion.

En av metaboliterna av lidokain, 2,6 xylidin, har visat sig vara gentoxiskt och karcinogent hos råttor (se avsnitt 5.3). Sekundära metaboliter har visat sig vara mutagena. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är okänd. Därför kan endast långvarig behandling med Esliva rättfärdigas om det har behandlingsmässiga fördelar för patienten (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats i kliniska prövningar av plåstret.

Eftersom de maximala plasmakoncentrationerna av lidokain som observerats vid kliniska prövningar varit låga (se avsnitt 5.2), är en kliniskt relevant, farmakokinetisk interaktion osannolik.

Även om absorptionen av lidokain från huden normalt är liten, måste plåstret användas med försiktighet hos patienter, som får antiarytmiska läkemedel klass I (t.ex. tokainid, mexiletin) samt andra lokalanestetika, eftersom risk för additiva systemeffekter inte kan uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Lidokain passerar placenta. Det saknas emellertid relevanta data från användning av lidokain hos gravida kvinnor.

Djurstudier har inte visat på någon teratogen potential hos lidokain (se avsnitt 5.3).

Risken för människa är okänd. Därför skall Esliva användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Lidokain utsöndras i bröstmjölk. Det finns emellertid inga studier vid användning av plåstret hos ammande kvinnor. Eftersom metabolismen av lidokain är relativt snabb och i det närmaste fullständig i levern, förväntas endast mycket låga halter av lidokain utsöndras i human mjölk.

Fertilitet

Inga kliniska fertilitetsdata finns tillgängliga. Djurstudier har inte visat effekter på kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner är osannolika, eftersom den systemiska absorptionen är minimal (se avsnitt 5.2).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Cirka 16 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. På grund av typen av läkemedel rör det sig om lokala biverkningar.

De mest vanliga rapporterade biverkningarna var reaktioner på administreringsstället (såsom sveda, dermatit, erytem, klåda, utslag, hudirritation och blåsor).

Tabellen nedan listar de biverkningar som rapporterats i studier av patienter med postherpetisk neuralgi som använt plåstret. De anges med organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ej kända (kan ej bedömas utifrån tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	hudlesion
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	hudskada
Allmänna symptom och/eller symptom på administreringsstället	

Mycket vanliga	reaktioner på administreringsstället
----------------	--------------------------------------

Följande biverkningar har observerats hos patienter som fått plåstret efter att Esliva godkänts för försäljning:

Organsystem	Biverkning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mycket sällsynta	öppet sår
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	anafylaktisk reaktion, överkänslighet

Alla biverkningar var i övervägande grad lindriga eller måttliga. Mindre än 5 % av dem medförde att behandlingen avbröts.

Systembiverkningar efter korrekt användning av plåstret är osannolika, eftersom systemkoncentrationen av lidokain är mycket låg (se avsnitt 5.2). Systembiverkningar av lidokain är till typen likartade dem man ser med andra lokalanestetika av amidtyp (se avsnitt 4.9).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser med plåstret är osannolik, men man kan inte utesluta att felaktig användning, till exempel användning av många plåster på samma gång och under lång tid eller användning av plåster på skadad hud, kan ge onormalt höga plasmakoncentrationer. Tänkbara symptom på systemtoxicitet liknar dem som observeras efter administrering av lidokain som lokalanestetiskt medel och kan innefatta följande: yrsel, kräkningar, sömnhet, kramper, mydriasis, bradykardi, arytmier och chock.

Därtill kan kända interaktioner mellan systemiska lidokainkoncentrationer och betablockare, CYP3A4-hämmare (t.ex. imidazolderivat, makrolider) och antiarytmiska medel bli aktuella vid en överdos.

Vid misstanke om överdosering skall plåstret avlägsnas och stödjande åtgärder vidtas allt efter det kliniska behovet. Det finns ingen antidot mot lidokain.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01 BB02

Verkningsmekanism

Esliva har en dubbel verkningsmekanism: den farmakologiska effekten av lidokaindiffusion och den mekaniska effekten av hydrogelplåstret som skyddar det överkänsliga området.

Lidokainet i Esliva plåstret diffunderar kontinuerligt in i huden och ger en lokal analgesisk effekt. Mekanismen för detta är beroende av stabilisering av neuronala membran, vilken tros framkalla en nedreglering av natriumkanaler med smärtlindring som följd.

Klinisk effekt

Smärtbehandling vid postherpetisk neuralgi är svårt. Det finns bevis för att Esliva är effektivt för symptomlättnad från den allodyna komponenten hos postherpetisk neuralgi i vissa fall (se avsnitt 4.2).

Esliva effektivitet har visats i studier av postherpetisk neuralgi.

Två större kontrollerade studier har gjorts för att utvärdera effektiviteten av lidokain 700 mg medicinskt plåster.

I den första studien rekryterades patienter från en population, som redan ansågs svara på produkten. Det var ett cross over-upplägg innebärande 14 dagars behandling med lidokain 700 mg plåster och därefter placebo eller tvärtom. Primär ändpunkt var tidpunkten då patienterna drog sig ur, eftersom deras smärtlindring var två poäng lägre än deras normala svar på en sexgradig skala (från ”värre” till ”fullständig smärtlindring”). I studien ingick 32 patienter, av vilka 30 fullföljde. Mediantiden till avbrott för placebo var 4 dagar och för aktivt preparat 14 dagar ($p < 0,001$); ingen patient på aktiv substans avbröt under den två veckor långa behandlingsperioden.

Till den andra studien rekryterades 265 patienter med postherpetisk neuralgi och allokerades till åtta veckors open label aktiv behandling med lidokain 700 mg plåster. I detta okontrollerade upplägg svarade cirka 50 % av patienterna på behandlingen mätt som minst fyra poäng på en sexgradig skala (från ”värre” till ”fullständig smärtlindring”). Totalt 71 patienter randomiserades till att få antingen placebo eller lidokain 700 mg plåster i 2–14 dagar. Primär ändpunkt definierades som utebliven effekt under två på varandra följande dagar, eftersom deras smärtlindring var två poäng lägre än deras vanliga respons på en skala med sex poäng (från ”värre” till ”fullständig smärtlindring”), vilket ledde till avbrytande av behandlingen. Brist på positiv effekt av behandlingen gjorde att 9/36 patienter på aktiv substans och 16/35 patienter på placebo avbröt behandlingen.

Post hoc-analyser av den andra studien visade att den initiala responsen var oberoende av varaktigheten på tidigare postherpetisk neuralgi. Tanken att patienten med längre varaktighet på postherpetisk neuralgi (> 12 månader) har större nytta av aktiv behandling stöds av upptäckten att denna grupp patienter hade större benägenhet att avbryta på grund av brist på effektivitet när de övergick till placebo under den dubbelblinda tillbakadragningsdelen av studien.

En kontrollerad öppen studie visade på att Esliva hade jämförbar effekt med pregabalin hos 98 patienter med PHN och en fördelaktig säkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När lidokain 700 mg medicinskt plåster används med maximal rekommenderad dos (3 plåster samtidigt i 12 timmar) är cirka 3 ± 2 % av den totala mängden tillförd lidokaindos tillgänglig i systemet. Mängden vid enstaka och upprepade administreringar är likartad.

En populationskinetisk analys av den kliniska effektiviteten hos patienter med postherpetisk neuralgi avslöjade en maximal medelkoncentration av lidokain på 45 ng/ml efter administration av 3 plåster samtidigt 12 timmar per dag efter upprepade administreringar i upp till ett år. Denna koncentration

stämmer med observationerna vid farmakokinetiska studier av PHN-patienter (52 ng/ml) samt av friska frivilliga försökspersoner (85 ng/ml och 125 ng/ml).

För lidokain och dess metaboliter MEGX, GX och 2,6-xylidin förelåg ingen tendens till ackumulering. Steady state-koncentrationerna nåddes inom de första fyra dagarna.

Den populationskinetiska analysen tydde på att när antalet plåster som används samtidigt ökar från ett till tre ökade den systemiska exponeringen mindre än proportionellt mot antalet plåster som användes.

Distribution

Efter intravenös tillförsel av lidokain till friska försökspersoner befanns distributionsvolymen vara $1,3 \pm 0,4$ l/kg (medeltal \pm S.D., $n = 15$). Lidokainets distributionsvolym uppvisade inget åldersberoende. Distributionsvolymen är reducerad hos patienter med hjärtsvikt och ökad hos patienter med leversjukdom. Vid de plasmakoncentrationer som åstadkoms genom applicering av plåstret är cirka 70 % av lidokainet bundet till plasmaproteiner. Lidokain passerar placenta och blodhjärnbarriärerna, sannolikt genom passiv diffusion.

Metabolism

Lidokain metaboliseras snabbt i levern till en rad metaboliter. Den viktigaste metabola vägen för lidokain är N-dealkylering till monoetylglycinexylidid (MEGX) och glycinexylidid (GX), som båda är mindre aktiva än lidokain och tillgängliga i låga koncentrationer. De hydrolyseras till 2,6-xylidin, som konverteras till konjugerad 4-hydroxy-2,6-xylidin.

Metaboliten 2,6-xylidin har okänd farmakologisk aktivitet men uppvisar karcinogen potential hos råttor (se avsnitt 5.3). En populationskinetisk analys visade en genomsnittlig maximal koncentration av 2,6-xylidin på 9 ng/ml efter upprepade dagliga applikationer i upp till ett år. Detta fynd bekräftas av en farmakokinetisk fas 1-studie. Data om lidokainmetabolismen i huden saknas.

Eliminering

Lidokain och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Mer än 85 % av dosen återfinns i urinen i form av metaboliter eller aktiv substans. Mindre än 10 % av lidokaindosen utsöndras oförändrad. Huvudmetaboliten i urin är ett konjugat av 4-hydroxy-2,6-xylidin, som motsvarar 70 till 80 % av den dos som utsöndras i urinen. 2,6-xylidin utsöndras hos människa i urinen i en koncentration av mindre än 1 % av dosen. Halveringstiden för lidokainelimination efter administrering av plåstret på friska frivilliga är 7,6 timmar. Utsöndringen av lidokain och dess metaboliter kan fördröjas vid hjärt-, njur- eller leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier av allmän toxicitet sågs effekter endast vid exponeringar högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Lidokain HCl har inte visat någon genotoxicitet vid undersökningar *in vitro* eller *in vivo*. Dess hydrolysisprodukt och metabolit, 2,6-xylidin, visade blandad genotoxisk aktivitet i flera analyser, särskilt efter metabolisk aktivering.

Karcinogenicitetsstudier har inte gjorts med lidokain. Studier som gjorts med metaboliten 2,6-xylidin blandad i kosten till han- och honråttor resulterade i behandlingsrelaterad cytotoxicitet, hyperplasi av näsans luktepitel och carcinom och adenom i näskaviteten observerades. Tumörogena förändringar återfanns också i levern och subkutis. Då risken för människor är oklar bör långvarig behandling med höga doser lidokain undvikas.

Lidokain hade ingen effekt på allmänt reproduktivt beteende, fertilitet hos honråtta eller embryo-/fosterutveckling/teratogenicitet hos råttor vid plasmakoncentrationer upp till mer än 50 gånger dem som ses hos patienter.

Djurstudierna är ofullständiga avseende fertilitet hos hanar, förlossning och utveckling efter förlossningen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Självhäftande skikt:

glycerol,
flytande sorbitol, kristalliserande
karmellosnatrium
propylenglykol (E1520),
urea,
kaolin, tungt,
vinsyra,
gelatin,
polyvinylalkohol,
aluminiumglycinat,
dinatriumdetat,
metylparahydroxibensoat (E218),
propylparahydroxibensoat (E216),
polyakrylsyra,
natriumpolyakrylat,
renat vatten.

Stödjeväv:

Polyetentereftalat (PET)

Skyddsfilm:

Polyetentereftalat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter öppnande: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Håll påsen noggrant försluten efter det att den öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Återförslutbar påse av papper/polyeten/aluminium/eten-meta-akrylsyrakopolymer innehållande 5 plåster.

Varje kartong innehåller 5, 10, 20, 25 eller 30 plåster. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Efter användning innehåller plåstret fortfarande aktiv substans. När använda plåster avlägsnats, bör de vikas dubbla med klistersidan inåt, så att det självhäftande skiktet inte är exponerat, varefter plåstret kan kastas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.02.2022