

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tapin 25 mg / 25 mg lääkelaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 lääkelaastari sisältää 1g emulsiota, jossa on 25 mg:aa lidokaiinia ja 25 mg:aa prilokaiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Makrogoliglyserolihydroksistearaatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkelaastari.

Tapin-lääkelaastari on iholle kiinnitettäväksi tarkoitettu lääkevalmiste, joka sisältää kerta-annoksen lidokaiini/prilokaiini-emulsiota. Imukykyinen selluloosakiekko, johon on imeytetty 1 gramma lidokaiini/prilokaiini-emulsiota on kiinnitetty laminoituun taustafolioon ja sitä ympäröi liima-ainetta sisältävä rengas.

Lidokaiini/prilokaiinilaastarin kosketuspinta-ala on n. 10 cm².

Lidokaiini/prilokaiini-emulsio on öljy-vesiseos, jonka öljyfaasi sisältää eutektisen seoksen lidokaiinia ja prilokaiinia suhteessa 1:1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tapin-laastari on tarkoitettu:

- ihon paikallispuudutukseen:
 - neulanpiston yhteydessä, esim. asetettaessa laskimokanyyliä tai otettaessa verinäytettä
 - pinnallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä

aikuisille ja lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja nuoret

Yksityiskohtaiset tiedot käyttöaiheista tai toimenpiteistä, annostuksista ja käyttöajoista on kerrottu taulukoissa 1 ja 2.

Lisätietoja valmisteen asianmukaisesta käytöstä näiden toimenpiteiden suhteen on kerrottu kohdassa Antotapa.

Taulukko 1 Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Käyttöaihe/toimenpide	Annostus ja applikaatioaika
Iho	
Pienuhköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	1 tai useampi laastari asetetaan hoidettavalle ihoalueelle/hoidettaville ihoalueille 1-5 tunnin ajaksi ¹⁾ .

¹⁾ Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

Pediatriset potilaat

Taulukko 2 0-11-vuotiaat pediatriset potilaat

Ikäryhmä	Toimenpide	Annostus ja applikaatioaika
	Pienuhköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	1 tai useampi laastari yhden tunnin ajaksi (katso lisätietoja alla).
Vastasyntyneet ja imeväiset 0-2 kuukautta ^{1) 2) 3) 7)}		Enintään 1 laastari yhden tunnin ajaksi ⁴⁾
Imeväiset 3-11 kuukautta ^{1) 2) 7)}		Enintään 2 laastaria yhden tunnin ajaksi ⁵⁾
Pikkulapset ja lapset 1-5 vuotta		Enintään 10 laastaria 1-5 tunnin ajaksi ⁶⁾
Lapset 6-11 vuotta		Enintään 20 laastaria 1-5 tunnin ajaksi ⁶⁾
Lapset, joilla on atooppista ihottumaa	Ennen ontelosylien poistoa	Applikaatioaika: 30 minuuttia

¹⁾ Täysiaikaisina syntyneille ja alle 3 kuukauden ikäisille vastasyntyneille ja imeväisille tulee antaa vain yksi kerta-annos yhden 24 tunnin jakson aikana. Vähintään 3 kuukauden ikäisille voidaan antaa enintään kaksi annosta yhden 24 tunnin jakson aikana niin, että antokertojen välillä on vähintään 12 tuntia, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

²⁾ Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi lääkelaastraria ei pidä käyttää 0–12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka saavat samanaikaisesti methemoglobiinin muodostusta lisäävää lääkitystä, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

³⁾ Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi lääkelaastraria ei pidä käyttää ennen 37. raskausviikkoa syntyneille, ks. kohta 4.4.

⁴⁾ Yli yhtä tuntia pidempiä applikaatioaikoja ei ole dokumentoitu.

⁵⁾ Kliinisesti merkittävää methemoglobiiniarvojen suurenemista ei havaittu neljänkään tunnin applikaatioajan jälkeen 16 cm²:n alueelle levitettyinä käytettäessä lidokaiini/prilokaiini-emulsiovoidetta 2 g.

⁶⁾ Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

⁷⁾ Laastari ei kokonsa vuoksi sovi käytettäväksi tietyillä vartalon alueilla vastasyntyneillä ja imeväisillä.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse pienentää iäkkäille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Kerta-annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Iholle

Suojapaperin poistamisen ja laastarin iholle laittamisen jälkeen, vain laastarin reunoja saa painella. Älä paina laastarin keskiosaa, koska silloin valmistetta saattaa levitä laastarin tarttuvalle alueelle heikentämään laastarin kiinnittymistä.

Lääkelaastari laitetaan iholle vähintään 1 tunti ennen toimenpidettä. Poista tarvittaessa ihokarvat hoidettavalta alueelta ennen laastarin käyttöä. Laastaria ei saa leikata tai jakaa pienempiin osiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lidokaiinille ja/tai prilokaiinille tai amidityyppisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos tai synnynnäinen tai idiopaattinen methemoglobinemia, on suurempi riski vaikuttavan aineen aiheuttamalle methemoglobinemialle. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta sairastavilla potilailla metyleenisinivasta-aine ei vähennä methemoglobiinia ja se pystyy hapettamaan itse hemoglobiinin, joten metyleenisinihoitoa ei voida antaa.

Lääkelaastaria ei pidä käyttää avohaavoihin, koska sen imeytymisestä ei ole riittävästi tietoja.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä lääkelastaria potilaille, joilla on atooppinen ihottuma. Tällöin saattaa riittää lyhyempi applikaatioaika, 15–30 minuuttia (ks. kohta 5.1). Yli 30 minuuttia kestävät applikaatioajat potilailla, joilla on atooppinen ihottuma, voivat lisätä paikallisia vaskulaarisia reaktioita kuten applikaatiokohdan punoitusta ja joissakin tapauksissa petekioita ja purppuraa (ks. kohta 4.8). 30 minuutin applikaatioaikaa suositellaan ontelosyilien poistossa lapsilta, joilla on atooppinen ihottuma.

Applikoitaessa Tapin-valmistetta silmien lähelle on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska se saattaa silmiä. Myös silmän suojaheijasteiden katoaminen lisää sarveiskalvon ärsytykseen ja pintahaavojen mahdollisuutta. Jos valmistetta joutuu silmään, se on heti huuhdeltava vedellä tai keittosuolaliuoksella ja suojattava, kunnes silmän tuntoaisti palaa.

Yli 0,5–2 % pitoisuuksina lidokaiinilla ja prilokaiinilla on bakterisidisiä ja antiviraalisia ominaisuuksia. Siksi ihonsisäisenä injektiona annettua elävää rokotetta sisältävän rokotteen teho tulee varmistaa, vaikka yksi kliininen tutkimus viittaa siihen, että paikallisten paukamien muodostuksen perusteella arvioituna Tapin-valmisteella ei ole vaikutusta immunisaatiovasteeseen, kun sitä käytetään ennen BCG-rokotteen antamista.

Lääkelaastari sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa ihoreaktioita.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa lääkelastarin tehoa vastasyntyneiden kantapäpiston yhteydessä.

Vastasyntyneillä/alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla todetaan usein ohimenevää kliinisesti merkityksetöntä methemoglobiiniarvojen suurenemista alle 12 tunnin aikana valmisteen suositellulla annoksella käytön jälkeen.

Jos suositeltu annos ylitetään, potilasta on tarkkailtava methemoglobiniemiasta johtuvien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9).

Lääkelaastaria ei pidä käyttää:

- vastasyntyneille/0–12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka saavat samanaikaisesti methemoglobiinin muodostusta lisäävää lääkitystä
- vastasyntyneille keskosille, jotka ovat syntyneet ennen 37. raskausviikkoa, koska heillä on suurentuneen methemoglobiinipitoisuuden riski.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prilokaiini saattaa suurina annoksina aiheuttaa methemoglobiiniarvojen suurenemista varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti methemoglobiinin muodostumista lisääviä lääkevalmisteita (esim. sulfonamideja, nitrofurantoiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia). Luettelo ei ole kattava.

Systeemisen lisätoksisuuden riski on otettava huomioon potilailla, jotka käyttävät suuria määriä lidokaiini/prilokaiinia samanaikaisesti muiden paikallispuudutteen tai niitä rakenteellisesti muistuttavien lääkevalmisteiden kanssa, sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät lidokaiinin puhdistumaa (esim. simetidiini tai beetasalpaajat) saattavat aiheuttaa mahdollisesti toksisia pitoisuuksia plasmassa, kun lidokaiinia annetaan toistuvasti suurina annoksina pitkän ajan kuluessa. Tällaisilla yhteisvaikutuksilla ei pitäisi olla kliinistä merkitystä, kun lidokaiinia käytetään (esim. Tapin-laastari) lyhyen aikaa suositelluilla annoksilla.

Pediatriset potilaat

Erityisesti lapsia koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samankaltaisia kuin aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vaikka paikallisesti annostellun lääkkeen systeeminen imeytyminen on vain vähäistä, lääkelastaria tulee käyttää raskaana oleville naisille varoen, koska saatavilla olevat tiedot ovat riittämättömät lääkelastarin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei kuitenkaan ole havaittu suoria tai epäsuoria kielteisiä vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Lisääntymistä koskevaa toksisuutta havaittiin, kun lidokaiinia tai prilokaiinia annettiin ihon alle tai laskimoon suurina annoksina, jotka olivat selvästi suurempia kuin paikallisesta applikaatiosta johtuva altistus (ks. kohta 5.3).

Lidokaiini ja prilokaiini läpäisevät istukan ja saattavat imeytyä sikiön kudoksiin. On aihetta olettaa, että lidokaiinin ja prilokaiinin käytöstä raskauden aikana ja sukukypsässä iässä olevilla naisilla on runsaasti kokemuksia. Erityisiä lisääntymishäiriöitä esim. sikiön epämuodostumien määrän lisääntymistä tai muuta suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta sikiöön, ei toistaiseksi ole raportoitu.

Imetys

Lidokaiini ja mitä todennäköisimmin myös prilokaiini erittyvät ihmisen rintamaitoon, mutta niin pieninä määrinä, että terapeuttisia annoksia käytettäessä vaaraa lapselle ei yleensä ole. Lääkelastaria voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tapin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn suositelluilla annoksilla.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät todetut haittavaikutukset liittyvät antopaikan oireisiin (ohimenevät paikalliset reaktiot applikaatiopaikassa), joita ilmoitettiin yleisesti.

Haittavaikutustaulukko

Hoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on esitetty seuraavassa taulukossa. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettuihin haittatapahtumiin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan käyttäen suositeltuja termejä.

Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos			Methemoglobinemia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Silmät			Sarveiskalvon ärsytys
Iho ja ihonalainen kudos			Purppura, petekiat (varsinkin pitkien applikaatioaikojen yhteydessä lapsilla, joilla on atooppista ihottumaa tai tarttuvia ontelosyyliä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Applikaatiopaikan punoitus Applikaatiopaikan turvotus Applikaatiopaikan kalpeus	Polttava tunne Applikaatiopaikan kutina Applikaatiopaikan kuumoitus	

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat lasten ja aikuisten ikäryhmissä samanlaiset lukuun ottamatta methemoglobinemiaa, jota todetaan enemmän 0-12 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä, usein yliannostuksen yhteydessä (ks. kohta 4.9).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Harvoissa tapauksissa on raportoitu kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa. Prilokaiini saattaa suurina annoksina aiheuttaa methemoglobiiniarvojen suurenemista erityisesti herkällä yksilöllä (kohta 4.4), liian tiheään annostuksen vuoksi 0–12 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä (kohta 4.2) ja methemoglobiinin muodostumista lisäävien lääkevalmisteiden (esim. sulfonamidien, nitrofurantoiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin) käytön yhteydessä. On huomattava, että pulssioksimetrin antamat arvot saattavat olla todellista happisaturaatiota suurempia, jos methemoglobiinifraktio on suurentunut, joten methemoglobinemiaa epäiltäessä happisaturaatiota on hyvä seurata ko-oksimetrialla.

Kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa on hoidettava antamalla metyleenisinää hitaana injektiona laskimoon (ks. myös kohta 4.4).

Jos muita systeemisen toksisuuden oireita ilmaantuu, ne ovat luonteeltaan todennäköisesti hyvin samankaltaisia kuin muilla antotavoilla käytettyjen paikallispuudutteen yhteydessä todetut oireet. Paikallispuudutteen toksisuus ilmenee keskushermoston kiihotusoireina. Vakavissa tapauksissa esiintyy keskushermoston ja kardiovaskulaarista lamaantumista. Vakavat neurologiset oireet (kouristukset, keskushermoston lamaantuminen) on hoidettava oireenmukaisesti tukemalla hengitystoimintaa ja antamalla kouristuksia ehkäiseviä lääkevalmisteita. Verenkiertoon liittyvät oireet hoidetaan elvytykssuosituksen mukaisesti.

Koska imeytyminen ehjältä iholta on hidasta, potilaita, joilla on myrkytyksen oireita, on tarkkailtava useita tunteja ensihoidon jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-aineet, paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01B B20.

Vaikutusmekani

Lääkelaastari aikaansaa ihon puutumisen vapauttamalla laastarista lidokaiinia ja prilokaiinia epidermaalisiin ja dermaalisiin ihokerroksiin ja ihon kipureseptorien ja hermopäätteiden läheisyyteen.

Lidokaiini ja prilokaiini ovat amidityyppisiä paikallispuudutteita, jotka aikaansaavat puudutuksen

stabiloimalla hermokalvoja. Tämä tapahtuu estämällä hermoimpulssin syntymiseen ja johtumiseen tarvittavaa ionivirtausta. Puudutuksen laatu riippuu applikaatioajasta ja annoksesta.

Iho

Lääkelaastari kiinnitetään ehjälle iholle. Ehjän ihon luotettava puutuminen kestää 1–2 tuntia toimenpiteestä riippuen. Puudutusteho paranee 1–2 tuntia pidemmillä applikaatioajoilla useimmissa kehon osissa kasvojen ihoa lukuun ottamatta. Koska kasvojen iho on ohut ja verenvirtaus kudokseen tehokasta, puudutustehon huippu otsalla ja poskilla saavutetaan 30–60 minuutin kuluttua. 1–2 tunnin applikaatioajan jälkeen puudutus kestää vähintään 2 tuntia laastarin poistamisesta lukuun ottamatta kasvoja, joilla vaikutus on lyhyempi. Lääkelaastari on yhtä tehokas ja puudutusvaikutuksen alkamishetki on sama ihonväristä riippumatta (ihotyypit I–VI).

Kun lääkelastaria käytettiin ehjällä iholla, ei kliinisissä tutkimuksissa havaittu iäkkäiden (65–96-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä mitään eroja turvallisuudessa eikä tehossa (puudutuksen alkamisaika mukaan lukien).

Lääkelaastarilla aikaansaadaan kaksivaiheinen verisuoniin liittyvä reaktio, jossa applikaatioalueen verisuonet ensin supistuvat ja sen jälkeen laajentuvat (ks. kohta 4.8.). Verisuoniin liittyvästä reaktiosta huolimatta lumelääkkeeseen verrattuna lidokaiini/prilokaiini-lääkelaastari helpottaa toimenpiteitä, joissa käytetään neuloja. Potilailla, joilla on atooppista ihottumaa, ilmenee samanlainen mutta lyhytkestoisempi verisuoniin liittyvä reaktio, jossa 30–60 minuutin kuluttua ilmaantuu punoitusta. Tämä viittaa nopeampaan imeytymiseen ihon läpi (ks. kohta 4.4.). Lääkelaastari saattaa aiheuttaa ohimenevää ihon paksuuntumista, joka aiheutuu osittain ihon hydraatiosta laastarin alla. Iho ohenee 15 minuutin kuluessa peittämättömänä.

Ihon puutuminen syvenee applikaatioajan pidetessä. 60 minuutin kuluttua lääkelastarin applikaatiosta puutuminen on riittävä 90 %:lla potilaista biopsianäytteen ottoon (halkaisija 4 mm) 2 mm:n syvyydestä ja 120 minuutin kuluttua 3 mm:n syvyydestä.

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistui yli 2 300 kaikenikäistä lasta ja tutkimukset osoittivat, että valmiste oli tehokas neulanpistokivun (laskimopunktion, kanyylin asettamisen, ihon alle ja lihakseen annettavien rokotusten, lumbaalipunktion), verisuonileesioiden laserhoidon ja ontelosyylien poiston yhteydessä. Lääkelaastari vähensi kipua sekä neulanpiston että rokotusten yhteydessä. Analgeettinen teho parani, kun valmisteen applikaatioaikaa normaalilla iholla pidennettiin 15 minuutista 90 minuuttiin, mutta verisuonileesioiden suhteen 90 minuutin applikaatioajan teho ei ollut parempi kuin 60 minuutin applikaatioajan teho. Tavallisten syylien jäädytushoidossa nestetyyppellä lääkelastari ei tuottanut etua lumelääkkeen suhteen.

Yhdentoista vastasyntyneillä ja imeväisillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että methemoglobiinin huippupitoisuudet saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua lidokaiini/prilokaiini-valmisteen levittämisestä iholle, ne ovat kliinisesti merkityksettömiä suositelluilla annoksilla ja palautuvat normaaleiksi noin 12–13 tunnissa. Methemoglobiinin muodostuminen liittyy ihon läpi imeytyneen prilokaiinin kumulatiiviseen määrään ja methemoglobiinin määrä saattaa siten suurentua käytettäessä pidempiä lääkelastarin applikaatioaikoja.

Lääkelastarin käyttö ennen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotetta tai lihakseen annettuja rokotteita kurkkumätää, hinkuyskää, jäykkäkouristusta, inaktivoitua poliovirusta ja *Haemophilus influenzae b*:tä tai hepatiitti B:tä vastaan ei vaikuttanut keskimääräisiin vasta-ainetittereihin, serokonversionopeuteen eikä niiden potilaiden määrään, jotka saavuttavat suojaavat tai positiiviset vasta-ainetitterit immunisaation jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen, jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio

Lidokaiinin ja prilokaiinin systeeminen imeytyminen lääkelaastarista riippuu annoksesta, applikaatioalueesta ja -ajasta. Muita vaikuttavia tekijöitä ovat ihon paksuus (joka vaihtelee kehon eri osissa), muut olosuhteet, kuten ihosairaudet ja ihokarvojen ajelu. Suuremman jakautumistilavuuden ja nopeamman puhdistuman vuoksi lääkelaastarihoidon jälkeen prilokaiinin pitoisuudet plasmassa ovat 20–60 % pienemmät kuin lidokaiinilla. Lidokaiini ja prilokaiini eliminoituvat pääasiassa maksaaineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit erittyvät munuaisiin. Imeytymisnopeus kuitenkin säätelee puudutteen aineenvaihdunnan ja eliminaation nopeutta lääkelaastarin paikallisen käytön jälkeen. Siksi puhdistuman pienemisellä, esimerkiksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain vähäinen vaikutus systeemisiin pitoisuuksiin plasmassa valmisteen kerta-annoksen jälkeen ja lyhytaikaisesti (enintään 10 päivän ajan) kerran vuorokaudessa toistuvien kerta-annosten jälkeen.

Puudutteen toksisuuden oireet ilmenevät yhä voimakkaammin, kun kumman tahansa vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa suurenee 5 µg/ml:sta 10 µg/ml:aan. Lidokaiinin ja prilokaiinin toksisuus on oletettavasti additiivista.

Ehjä iho

Käytettävissä oleva farmakokineettinen tieto saatiin, kun lidokaiini/prilokaiini 5 % emulsiovoidetta laitettiin ehjälle iholle. Kun emulsiovoidetta laitettiin aikuisten reiteen (60 g emulsiovoidetta / 400 cm² 3 tunnin ajaksi), noin 5 % lidokaiinista ja prilokaiinista imeytyi. Huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,12 µg/ml ja 0,07 µg/ml) saavutettiin noin 2–6 tunnin kuluttua applikaatiosta.

Kun lidokaiini/prilokaiini-valmistetta laitettiin kasvoille (10 g / 100 cm² kahden tunnin ajaksi), noin 10 % imeytyi systeemisesti. Maksimipitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,16 µg/ml ja 0,06 µg/ml) saavutettiin noin 1,5–3 tunnin kuluttua.

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Kun valmistetta käytetään ehjälle iholle, lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa sekä geriatriisilla että ei-geriatriisilla potilailla ovat hyvin matalat ja selvästi alle potentiaalisesti toksisten tasojen. Kun EMLA-valmistetta applikoitiin toistuvasti 10 peräkkäisenä päivänä, huippupitoisuus plasmassa ei riipu potilaan iästä, mutta applikaatioalueen koko vaikuttaa siihen merkittävästi ($p < 0,01$).

Pediatriset potilaat

Kun valmistetta käytettiin eri-ikäisillä lapsipotilailla, lidokaiinin ja prilokaiinin maksimipitoisuudet plasmassa olivat myös alle potentiaalisesti toksisten tasojen. Ks. taulukko 4.

Taulukko 4. Lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa lapsiryhmissä, joiden ikä vaihtelee 0 kuukaudesta 8 vuoteen

Ikä	Käytetyn emulsiovoiteen määrä	Emulsiovoiteen applikaatioaika iholla	Pitoisuus plasmassa [ng/ml]	
			Lidokaiini	Prilokaiini
0–3 kuukautta	1 g/10 cm ²	1 tuntia	135	107
3–12 kuukautta	2 g/16 cm ²	4 tuntia	155	131
2–3 vuotta	10 g/100 cm ²	2 tuntia	315	215

6–8 vuotta	10–16 g/100–160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 tuntia	299	110
------------	--	----------	-----	-----

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa havaittu toksisuus suurten, yksinään tai yhdistelmänä annettujen lidokaiini- ja prilokaiiniannosten jälkeen kohdistui keskushermostoon ja sydän- ja verisuonijärjestelmään. Kun lidokaiinia ja prilokaiinia annettiin yhdistelmänä, havaittiin ainoastaan additiivisia vaikutuksia eikä viitteitä synergiasta tai odottamattomasta toksisuudesta todettu. Molemmilla vaikuttavilla aineilla todettiin vähäinen oraalinen akuutti toksisuus, eli valmisteen turvallisuusmarginaali on suuri, jos sitä niellään vahingossa. Lisääntymistä koskevilla toksisuustutkimuksissa havaittiin alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia, kun lidokaiinia annettiin kaneille 25 mg/kg annoksina ihon alle ja kun prilokaiinia annettiin rotille lihakseen, näitä vaikutuksia havaittiin 100 mg/kg:n annoksesta lähtien. Kun rotille annetut annokset olivat emolle toksisia annoksia pienempiä, lidokaiini ei vaikuttanut jälkeläisten syntymänjälkeiseen kehitykseen. Uros- tai naarasrottien hedelmällisyydessä ei todettu heikentymistä lidokaiinilla tai prilokaiinilla. Lidokaiini läpäisee istukan yksinkertaisen diffuusion avulla. Alkion/sikiön annoksen suhde emon seerumpitoisuuteen on 0,4–1,3.

Kummallakaan paikallispuuduteella ei todettu genotoksisia ominaisuuksia *in vitro*- eikä *in vivo*-genotoksisuustutkimuksissa. Lidokaiinilla tai prilokaiinilla ei ole tehty syöpätutkimuksia yksinään eikä yhdistelmänä näiden vaikuttavien aineiden käyttöaiheen ja terapeuttisen käytön keston vuoksi.

Lidokaiinin metaboliitti, 2,6-dimetyylianiiliini ja prilokaiinin metaboliitti, orto-toluidiini, osoittivat genotoksista aktiivisuutta. Pitkäaikaisaltistusta arvioivissa prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa näillä metaboliiteilla on osoitettu olevan karsinogeenisia ominaisuuksia. Riskiarvioinnit, joissa laskennallista maksimialtistusta ihmiselle verrattiin prekliinisissä tutkimuksissa lidokaiinin ja prilokaiinin epäsäännöllisellä käytöllä saatuun altistukseen, viittaavat laajaan turvallisuusmarginaaliin kliinisessä käytössä.

Paikallista siedettävyyttä koskevat tutkimukset, joissa käytettiin lidokaiinin ja prilokaiinin 1:1-suhteista (paino/paino) seosta emulsiona, emulsiovoiteena tai geelinä, viittasivat siihen, että nämä formulaatit ovat hyvin siedettyjä sekä ehjällä että vaurioituneella iholla ja limakalvoilla.

Eläinkokeessa havaittiin selvä ärsytysreaktio, kun silmään annosteltiin kerta-annoksena 50 mg/g lidokaiinin ja prilokaiinin 1:1-suhteista (paino/paino) seosta emulsiovoiteena. Tämä on sama paikallispuudutteen pitoisuus ja sama lääkemuofo kuin Tapin-valmisteella. Emulsiomuodon korkea pH (noin 9) on saattanut vaikuttaa tähän silmäreaktioon, mutta todennäköisesti osasyynä ovat myös paikallispuudutteen ärsyttävät ominaisuudet sinällään.

Prekliiniset tutkimukset laastarin liima-aineella eivät aiheuttaneet huolta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolihydroksi stearaatti
Karbomeeri
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

Lääkelaastarin ihon kanssa kosketuksiin joutuvat osat ovat:
Imukykyinen kiekko (selluloosa); Laminoitu taustafolio (alumiinifolio, jossa on muovinen suojakelmu);
Liima-ainetta sisältävä vaahtomuoviteippi (akrylaattiliimalla päällystetty polyetyleni).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkelaastari, jossa on suojaava laminoitu folio (alumiinifolio, jossa on muovinen suojakelmu).

Pakkauskoot:

2 laastarin pakkauskoko on saatavana itsehoitovalmisteena.

20, 21, 40 ja 50 laastarin pakkauskoot ovat reseptivalmisteita.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31568

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.04.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tapin 25 mg/25 mg medicinskt plåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 medicinskt plåster innehåller lidokain 25 mg och prilokain 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt: makrogolglycerolhydroxistearat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinskt plåster

Tapin medicinskt plåster är en en-dos formulering av lidokain/prilokain i form av ett ocklusivt förband. En absorberande cellulosaaskiva, impregnerad med 1 g lidokain/prilokain emulsion, är fäst på ett laminatunderlag försett med en självhäftande tejpram. Kontaktytan på den lidokain/prilokain mättade skivan är ca 10 cm².

Lidokain/prilokain emulsion är en olja i vatten-emulsion, i vilken oljefasen består av en eutektisk blandning av basformerna av lidokain och prilokain i förhållandet 1:1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lidokain/prilokain plåster används vid:

- Ytanestesi av intakt hud i samband med:
 - nålstick, t.ex. intravenösa katetrar eller blodprovstagning
 - ytliga kirurgiska ingrepp,

hos vuxna och den pediatrika populationen

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar

Information om indikationer eller användningssätt, med dosering och appliceringstid finns i tabell 1 och 2. För ytterligare vägledning om lämplig användning av produkten vid sådana åtgärder, se Administreringsätt.

Tabell 1 Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Indikation/ingrepp	Dosering och appliceringstid
Hud	
Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	1 eller flera plåster appliceras på det valda hudområdet i 1-5 timmar ¹⁾ .

¹⁾ Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

Pediatrik population

Tabell 2 Pediatrika patienter i åldern 0–11 år

Åldersgrupp	Ingrepp	Dosering och appliceringstid
	Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	1 eller flera plåster i 1 timme (se detaljer nedan)
Nyfödda barn och spädbarn 0-2 månader ¹⁾²⁾³⁾⁷⁾		Högst 1 plåster och i 1 timme ⁴⁾
Spädbarn 3-11 månader ¹⁾²⁾⁷⁾		Högst 2 plåster och i 1 timme ⁵⁾
Småbarn och barn 1-5 år		Högst 10 plåster och i 1-5 timmar ⁶⁾
Barn 6-11 år		Högst 20 plåster och i 1-5 timmar ⁶⁾
Barn med atopisk dermatit	Före borttagning av mollusker	Appliceringstid: 30 minuter

¹⁾ Till fullgångna nyfödda barn och spädbarn yngre än 3 månader ska endast en dos appliceras under en 24-timmarsperiod. För barn i åldern 3 månader och äldre kan högst 2 doser ges, med minst 12 timmars mellanrum, under en 24-timmarsperiod, se avsnitt 4.4 och 4.8.

²⁾ Lidokain/prilokain plåster ska inte av säkerhetsmässiga skäl, användas till spädbarn under 12 månaders ålder som behandlas med methemoglobininducerande läkemedel, se avsnitt 4.4 och 4.8.

³⁾ Lidokain/prilokain plåster ska inte användas till prematura barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, av säkerhetsmässiga skäl, se avsnitt 4.4.

⁴⁾ Applicering i > 1 timme har inte dokumenterats.

⁵⁾ Ingen kliniskt signifikant ökning av methemoglobinnivåerna har observerats efter appliceringstider på upp till 4 timmar på en yta om 16 cm² av lidokain/prilokain-kräm.

⁶⁾ Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

⁷⁾ Plåstrets storlek gör det mindre lämpligt att användas på vissa kroppsdelar på nyfödda barn och spädbarn.

Äldre

Ingen dosreducering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Reducering av en engångsdos behövs inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosreducering behövs inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Kutan användning

Efter separation av det yttre skyddande lagret och placeringen av plåstret på huden ska tryck appliceras endast på de yttre kanterna. Tryck inte mitt på plåstret. Detta kan ge upphov till att lidokain/prilokain-emulsionen sprider sig under adhesivet och försämrar adhesiviteten.

Lidokain/prilokain-plåstret ska appliceras minst 1 timme före interventionen. Avlägsna kroppshår från området före appliceringen, om nödvändigt. Plåstret får inte klippas eller delas i mindre delar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lidokain och/eller prilokain eller lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eller medfödd eller idiopatisk methemoglobinemi utvecklar lättare methemoglobinemi inducerad av den aktiva substansen. Hos patienter med glukos 6 fosfatdehydrogenasbrist kan inte antidoten metylenblått minska halten methemoglobin och kan själv oxidera hemoglobin, varför metylenblått inte kan användas som behandling.

På grund av otillräckliga data om absorption ska Lidokain/prilokain plåster inte appliceras på öppna sår.

Iakttta försiktighet när lidokain-/prilokainplåster appliceras på patienter med atopisk dermatit. En kortare appliceringstid, på 15–30 minuter, kan vara tillräcklig (se avsnitt 5.1). Längre appliceringstid än 30 minuter hos patienter med atopisk dermatit kan öka förekomsten av lokala kärlreaktioner, främst rodnad på appliceringsstället och i vissa fall petekier och purpura (se avsnitt 4.8). Före avlägsnande av mollusker hos barn med atopisk dermatit rekommenderas applicering av kräm under 30 minuter.

Lidokain-/prilokainplåster ska användas med särskild försiktighet i närheten av ögonen eftersom det kan orsaka ögonirritation. Förlusten av skyddande reflexer kan också medföra hornhinneirritation och eventuell skrapår på hornhinnan. Om kontakt med ögonen förekommer ska ögat omedelbart sköljas med vatten eller natriumkloridlösning och skyddas tills känslan återkommer.

Lidokain och prilokain har baktericida och antivirala egenskaper i koncentrationer över 0,5–2,0 % Därför ska resultatet av intrakutana injektioner av levande vacciner monitoreras, även om en klinisk studie tyder på att immunsvaret, enligt utvärdering av lokala hudreaktioner, inte påverkas när lidokain-/prilokainplåster används inför BCG-vaccinering.

Det medicinska plåstret innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan orsaka hudreaktioner.

Pediatrik population

Studier har inte kunnat visa på någon smärtlindande effekt av lidokain/prilokain vid provtagning i hälen hos nyfödda barn.

Hos nyfödda barn/spädbarn under 3 månader ses ofta en övergående, kliniskt icke-signifikant ökning av methemoglobinhalten i upp till 12 timmar efter applicering av lidokain/prilokain inom den rekommenderade doseringen.

Om den rekommenderade dosen överskrids ska patienten övervakas med avseende på systembiverkningar sekundära till methemoglobinemi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

Lidokain/prilokain plåster ska inte användas:

- på nyfödda barn/spädbarn upp till 12 månaders ålder som samtidigt behandlas med methemoglobininducerande läkemedel.
- på prematura nyfödda barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, eftersom de riskerar att utveckla ökade methemoglobinhalter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prilokain i höga doser kan öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet när det ges samtidigt med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Denna lista är inte fullständig.

Om höga doser av lidokain/prilokain används ska risken för additiv systemisk toxicitet beaktas för patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Läkemedel som minskar clearance av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer när lidokain ges i upprepade höga doser under längre tid. Sådana interaktioner är inte av klinisk betydelse vid korttidsbehandling med lidokain (t.ex. lidokain-/prilokainplåster) vid rekommenderade doser.

Pediatrisk population

Inga specifika interaktionsstudier på barn har utförts. Interaktionerna liknar sannolikt dem hos den vuxna populationen

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Även om topikal applicering är förknippad med endast låg systemisk absorption, bör användning av lidokain/prilokain plåster hos gravida kvinnor ske med försiktighet, eftersom det finns otillräcklig mängd data från användningen av lidokain/prilokain plåster hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder dock inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal /fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Reproduktionstoxikologiska effekter har visats vid subkutan/intramuskulär administrering av höga doser av lidokain eller prilokain som är mycket högre än exponeringen vid topikal applicering (se avsnitt 5.3).

Lidokain och prilokain passerar placentabariären och kan absorberas av fostervävnaden. Det är rimligt att anta att lidokain och prilokain har använts av ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Hittills har inga specifika störningar i reproduktionsprocessen rapporterats, såsom ökad incidens missbildningar eller andra direkt eller indirekt skadliga effekter på fostret.

Amning

Lidokain, och med största sannolikhet även prilokain, utsöndras i bröstmjolk, dock i så små mängder att det i allmänhet inte finns någon risk för att barnet påverkas vid terapeutiska doser. Lidokain/prilokain plåster kan användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat på nedsatt fertilitet hos hon- eller hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tapin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det används i rekommenderade doser.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast observerats är biverkningar på administreringsstället (övergående lokala reaktioner på appliceringsstället), vilka rapporterades som vanliga.

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar vid behandling med Lidokain/prilokain plåster redovisas i tabellen nedan. Tabellen baseras på biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och/eller efter marknadsintroduktionen. Biverkningsfrekvensen anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och rekommenderad terminologi.

Inom varje organsystemklass redovisas biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Methemoglobinaemi
Immunsystemet			Överkänslighet
Ögon			Irritation i hornhinnan
Hud och subkutan vävnad			Purpura, petekier (särskilt efter längre appliceringstider på barn med atopisk dermatit eller mollusker)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Klåda på appliceringsstället Ödem på appliceringsstället Blekhet på appliceringsstället	Brännande känsla Klåda på appliceringsstället Värmekänsla på appliceringsstället	

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad är liknande hos pediatriska patienter som hos vuxna, förutom vad gäller methemoglobinemi som är vanligare hos nyfödda barn och spädbarn i åldern 0-12 månader, ofta i samband med överdosering (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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Sällsynta fall av kliniskt signifikant methemoglobinemi har rapporterats. Prilokain kan i höga doser öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet hos känsliga individer (avsnitt 4.4), vid alltför frekvent dosering hos nyfödda barn och spädbarn under 12 månaders ålder (avsnitt 4.2) och tillsammans med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin och fenobarbital). Hänsyn bör tas till det faktum att pulsoximetryvärden kan överskatta den verkliga syremättnaden vid ökad methemoglobinfraktion. Vid misstänkt methemoglobinemi kan det därför vara bättre att övervaka syremättnaden med CO oximeter.

Kliniskt signifikant methemoglobinemi ska behandlas med långsam intravenös injektion av metylenblått (se även avsnitt 4.4).

Om andra symtom på systemisk toxicitet uppträder förväntas symtombilden vara likartad som följer efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar. Lokalanestetisk toxicitet visar sig som symtom på excitation av nervsystemet och, i allvarliga fall, centralnervös och kardiovaskulär depression. Allvarliga neurologiska symtom (kramper, CNS-depression) kräver symptomatisk behandling såsom understödd andning och kramplösande läkemedel. Cirkulatoriska symtom behandlas enligt rekommendationer för återupplivning.

Eftersom absorptionshastigheten i intakt hud är låg ska patienter som visar tecken på toxicitet stå under observation i flera timmar efter akutbehandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amider, ATC-kod: N01BB20

Verkningsmekanism

Lidokain/prilokain ger hudanestesi genom frisättning av lidokain och prilokain in i epidermis och dermis och närliggande smärtreceptorer och nervändar.

Lidokain och prilokain är lokalanestetika av amidtyp. Båda stabiliserar nervmembranet genom att hämma den jontransport som krävs för initiering och överföring av impulser, varvid lokal anestesi uppnås. Graden av anestesi är beroende av appliceringstid och dos.

Hud

Lidokain/prilokain plåstret appliceras på intakt hud. Tillförlitlig anestesi av intakt hud uppnås inom 1 till 2 timmar, beroende på appliceringsmetod. Den lokalanestetiska effekten förbättras vid längre appliceringstid från 1 till 2 timmar på de flesta ställen på kroppen, med undantag av hud i ansiktet. Maximal lokalanestetisk effekt uppnås efter 30-60 minuters applicering på panna och kinder tack vare den tunna ansiktshuden och höga genomblödningen av vävnaderna. Efter applicering av Lidokain/prilokain i 1-2 timmar kvarstår den anestetiska effekten i minst 2 timmar efter att plåstret tagits bort, dock ej i ansiktet där varaktigheten är kortare. Lidokain/prilokain har samma effekt och tillslagstid oavsett graden av hudpigmentering (hudtyp I till VI).

I kliniska studier av lidokain/prilokain på intakt hud sågs inga skillnader avseende säkerhet eller effekt (inklusive tid till anestesi) mellan geriatriska patienter (65-96 år) och yngre patienter.

Lidokain/prilokain ger upphov till en bifasisk vasculär respons i form av en initial vasokonstriktion som följs av vasodilatation på appliceringsstället (se avsnitt 4.8). Oavsett vasculär respons underlättar lidokain/prilokain nålstick jämfört med placebo. Hos patienter med atopisk dermatit ses en liknande men mer kortvarig vasculär reaktion. Hudrodnad ses efter 30-60 minuter, vilket visar på en snabbare absorption i huden (se avsnitt 4.4). Lidokain/prilokain kan orsaka en övergående förtjockning av huden, delvis orsakad av ökad vätskemängd i huden under plåstret. Hudtjockleken minskar under loppet av 15 minuters luftexponering.

Hudanestesins djup ökar med appliceringstiden. Hos 90 % av patienterna är anestesi tillräcklig för användning av biopsistans (4 mm i diameter) till 2 mm djup efter 60 minuter och 3 mm efter 120 minuter med lidokain/prilokain behandling.

Pediatrik population

De kliniska studierna omfattade mer än 2 300 pediatrika patienter i alla åldersgrupper och visade effekt vid nålsmärta (venpunktion, kanylering, s.c. och i.m. vaccinationer, lumbalpunktion), laserbehandling av kärlskador och skrapning av molluscum contagiosum. Lidokain/prilokain minskade smärtan vid både nålinföring och injektion av vacciner. Den analgetiska effekten ökade från 15 till 90 minuters applicering på normal hud, men på kärlskador gav 90 minuter ingen fördel jämfört med 60 minuter. Det fanns ingen fördel med lidokain/prilokain jämfört med placebo vid kryoterapi med flytande kväve av vanliga vårtor.

Elva kliniska studier på nyfödda barn och spädbarn visade att den högsta methemoglobin-koncentrationen uppnåddes cirka 8 timmar efter epikutan administrering av lidokain/prilokain, att den är kliniskt betydelselös vid rekommenderad dosering och att den återgår till normalvärdet efter cirka 12-13 timmar.

Methemoglobinbildningen är kopplad till den totala mängd prilokain som absorberas percutant och kan därför öka vid applicering av lidokain/prilokain under längre tid.

Användning av lidokain/prilokain före mässling-påssjuka-röda hund-vaccin eller intramuskulärt difterikikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-*Haemophilus influenzae b* vaccin eller hepatit B vaccin påverkade inte genomsnittliga antikroppstitrar, serokonversionshastighet eller andelen patienter som fick skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immuniseringen, jämfört med patienterna som behandlades med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, metabolism och eliminering

Den systemiska absorptionen av lidokain och prilokain från lidokain/prilokain beror på dosen, behandlad hudyta och appliceringstid. Ytterligare faktorer inkluderar hudens tjocklek (varierar mellan olika kroppsytor) och hudens kondition i övrigt såsom hudsjukdomar och rakning. Plasmakoncentrationen efter behandling med lidokain/prilokain är 20-60 % lägre för prilokain än för lidokain på grund av större distributionsvolym och snabbare clearance. Den viktigaste elimineringsvägen för lidokain och prilokain är via metabolism i levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. Hastigheten för metabolism och eliminering av lokalanestetika efter topikal applicering av lidokain/prilokain regleras av absorptionshastigheten. Reducerad clearance, som hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, har därför begränsad effekt på den systemiska plasmakoncentrationen efter en engångsdos lidokain/prilokain och efter engångsdoser som upprepas en gång dagligen under kort tid (upp till 10 dagar).

När plasmakoncentrationen ökar från 5 till 10 µg/ml observeras också fler symtom på toxicitet för båda de aktiva substanserna. Den toxiska effekten av lidokain och prilokain är sannolikt additiv.

Intakt hud

Tillgängliga farmakokinetiska uppgifter hänvisar till appliceringen av lidokain/prilokain 5 % kräm på intakt hud. Efter applicering på låret på vuxna (60 g kräm/400 cm² under 3 timmar) var absorptionen cirka 5 % för lidokain och prilokain. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,12 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 2-6 timmar efter appliceringen.

Efter applicering i ansiktet (10 g/100 cm² i 2 timmar) var den systemiska absorptionen cirka 10 %. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,16 och 0,07 µg/ml) uppnåddes cirka 1,5-3 timmar efter appliceringen.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Plasmakoncentrationen av lidokain och prilokain hos såväl geriatriska som icke-geriatriska patienter efter applicering av lidokain/prilokain på intakt hud är mycket låg och ligger betydligt under potentiellt toxiska nivåer. Efter upprepade appliceringar av lidokain/prilokain dagligen i 10 dagar i följd, är den maximala koncentrationen inte relaterad till patientens ålder utan har ett signifikant ($p < 0,01$) samband med storleken på det applicerade området.

Pediatrik population

De maximala plasmakoncentrationerna av lidokain och prilokain efter applicering av lidokain/prilokain hos pediatrika patienter i olika åldrar låg också under potentiellt toxiska nivåer. Se tabell 4.

Tabell 4. Plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain i pediatrika åldersgrupper från 0 månader till 8 år

Ålder	Applicerad mängd kräm	Appliceringstid för kräm på huden	Plasmakoncentration [ng/ml]	
			Lidokain	Prilokain
0-3 månader	1 g/10 cm ²	1 timme	135	107
3-12 månader	2 g/16 cm ²	4 timmar	155	131
2-3 år	10 g/100 cm ²	2 timmar	315	215
6-8 år	10-16 g/100-160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 timmar	299	110

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier var de toxiska reaktioner som observerades efter höga doser av antingen lidokain eller prilokain, ensamt eller i kombination, effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. När lidokain och prilokain kombinerades sågs endast additiva effekter, utan någon indikation på synergi eller oväntad toxicitet. Båda de aktiva substanserna visades ha låg oral akut toxicitet vilket ger en god säkerhetsmarginal om lidokain/prilokain oavsiktligt skulle sväljas. I studier avseende reproduktionstoxicitet detekterades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain vid doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin och för prilokain började dessa effekter vid doser på 100 mg/kg i.m. hos råttor. Vid doser under det maternella toxiska dosområdet hos råttor har lidokain ingen effekt på postnatal utveckling hos avkomman. Ingen nedsatt fertilitet hos hon- eller hanråttor observerades, varken med lidokain eller prilokain. Lidokain passerar placentarriären genom enkel diffusion. Kvoten mellan den embryofetala dosen och den maternella serumkoncentrationen är 0,4 till 1,3.

Vid tester av gentoxicitet visade ingen av substanserna någon gentoxisk potential, varken in vitro eller in vivo. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts på vare sig lidokain eller prilokain, enbart eller i kombination, på grund av indikationen och behandlingstiden för dessa aktiva substanser.

En metabolit av lidokain, 2,6 dimetylanilin, och en metabolit av prilokain, orto-toluidin, har uppvisat gentoxisk aktivitet. Dessa metaboliter har visat sig ha karcinogen potential i prekliniska toxikologistudier där man undersökte långtidsexponering. Riskbedömningar där man jämförde beräknad maximal exponering hos människa vid intermittent användning av lidokain och prilokain, med den exponering som använts i prekliniska studier, visar på en god säkerhetsmarginal vid klinisk användning.

Studier av lokal tolerans med en blandning av lidokain och prilokain i förhållandet 1:1 som emulsion, kräm eller gel visade att dessa beredningsformer tolereras väl på intakt och skadad hud och slemhinnor.

En markant irritationsreaktion sågs i en djurstudie efter en enstaka administrering i ögat av 50 mg/g lidokain/prilokain 1:1 (w/w) som emulsion. Detta är samma koncentration av lokalanestetika och liknande beredningsform som lidokain/prilokain. Ögonreaktionen kan ha påverkats av emulsionens höga pH-värde (omkring 9), men är sannolikt också delvis ett resultat av den irriterande potentialen hos de lokalanestetiska substanserna i sig.

Prekliniska studier gällande det använda adhesivet gav inte anledning till någon oro.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makroglycerolhydroxistearat
Karbomer
Natriumhydroxid
Vatten

Komponenterna i det medicinska plåstret som appliceras på huden är:
Absorberande skiva (cellulosa)
Laminerad skyddsfolie (aluminiumfolie med plastfilm)
Självhäftande skumtejp (polyeten belagt med akrylatlim).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Medicinskt plåster med en skyddande laminerad folie (aluminiumfolie med plastfilm).

Förpackningsstorlekar:

Förpackningsstorleken med 2 plåster finns som egenvårdsprodukt.

Förpackningsstorlekar om 20, 21, 40 och 50 plåster är receptbelagda.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31568

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-21