

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 elvytykssuositusten 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 pidempää 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 Farmakokineetiikka

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 geriatriksilla että ei-geriatriksilla 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 ($p < 0,01$).

Pediatriiset 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 lapsiryhmässä, 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 lääkemuo-to 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

Makrogoliglyseroli-hydroksi-estearaatti
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 pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Pakkaus koot:

2 laastarin pakkaus koko on saatavana itsehoitovalmisteena.

20, 21, 40 ja 50 laastarin pakkaus koot ovat reseptivalmisteita.

Kaikkia pakkaus kokoja 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

18.10.2021