

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tapin 25 mg/g + 25 mg/g emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Tapin-emulsiovoidetta sisältää lidokaiinia 25 mg/g ja prilokaiinia 25 mg/g

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: risiiniöljy, hydrattu, polyoksietyloitu (Arlatone G)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Tapin-emulsiovoide on öljy-vesiemulsio, jonka öljyfaasi sisältää eutektisen seoksen lidokaiini- ja prilokaiiniemästä suhteessa 1:1.

### Ulkonäkö

Valkoinen pehmeä emulsiovoide

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tapin-emulsiovoide on tarkoitettu:

- ihon paikallispuudutukseen:
  - neulanpiston yhteydessä, esim. asetettaessa laskimokanyyliä tai otettaessa verinäytettä
  - pinnallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä aikuisille ja lapsille
- genitaalien limakalvojen puudutukseen, esim. ennen pinnallisia kirurgisia toimenpiteitä tai infiltraatiopuudutusta, aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille
- säärihaavojen puudutukseen mekaanisen puhdistuksen helpottamiseksi vain aikuisille.

### 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
<b>Iho</b>	
Pienehköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	2 g (noin puolet 5 g:n putkesta) tai noin 1,5 g / 10 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .

Toimenpiteet laajoille kehon ihoalueille, jotka on äskettäin ajeltu, esim. laserilla tehtävä karvanpoisto (potilas levittää emulsiovoiteen itse)	Suurin suositeltava annos: 60 g. Suurin suositeltava hoidettava ihoalue: 600 cm <sup>2</sup> vähintään 1 tunnin, enintään 5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .
Sairaalassa suoritettavat suurehkojen ihoalueiden kirurgiset toimenpiteet, kuten osaihosiirteet.	Noin 1,5-2 g / 10 cm <sup>2</sup> 2-5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .
Miehen genitaalinen iho Ennen puudutteen injisoimista	1 g / 10 cm <sup>2</sup> 15 minuutin ajaksi
Naisen genitaalinen iho Ennen puudutteen injisoimista <sup>2)</sup>	1-2 g / 10 cm <sup>2</sup> 60 minuutin ajaksi
<b>Genitaalinen limakalvo</b>	
Paikalliset kirurgiset toimenpiteet, esim. kondyloomien (condylomata acuminata) poisto, ja ennen puudutteen injisoimista	Noin 5-10 g emulsiovoidetta 5-10 minuutin ajaksi <sup>1)3)4)</sup> .
Ennen kohdunkaavintaa	10 g emulsiovoidetta annostellaan emättimen sivupohjukoihin 10 minuutin ajaksi.
<b>Säärihaava(t)</b>	
Vain aikuiset Mekaaninen puhdistaminen	Noin 1-2 g / 10 cm <sup>2</sup> , yhteensä enintään 10 g säärihaavaan/säärihaavoihin <sup>3)5)</sup> . Applikaatioaika: 30-60 minuuttia.

<sup>1)</sup> Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

<sup>2)</sup> Naisten genitaalisen iholle 60 tai 90 minuutin ajaksi levitetty Tapin-emulsiovoide ei yksinään aikaansaa riittävää puudutusta kondyloomien termokauterisaatiota tai diatermiaa varten.

<sup>3)</sup> 10 g:aa suurempien annosten vaikutusta pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu (ks. myös kohta 5.2).

<sup>4)</sup> Alle 20 kg painavilla nuorilla genitaalisen limakalvoille käytettävää Tapin-emulsiovoiteen enimmäisannosta on pienennettävä painoa vastaavasti.

<sup>5)</sup> Tapin-valmistetta on käytetty säärihaavojen hoitoon jopa 15 kertaa 1-2 kuukauden aikana ilman tehon heikkenemistä tai haittavaikutusten määrän lisääntymistä tai niiden vaikeusasteen suurenemista.

### Pediatriiset potilaat

**Taulukko 2 0-11-vuotiaat pediatriiset potilaat**

Ikäryhmä	Toimenpide	Annostus ja applikaatioaika
	Pienehköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	Noin 1 g / 10 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi (katso lisätietoja alla)
Vastasyntyneet ja imeväiset 0-2 kuukautta <sup>1)2)3)</sup>		Enintään 1 g ja 10 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi <sup>4)</sup>
Imeväiset 3-11 kuukautta <sup>2)</sup>		Enintään 2 g ja 20 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi <sup>5)</sup>
Pikkulapset ja lapset 1-5 vuotta		Enintään 10 g ja 100 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>6)</sup>
Lapset 6-11 vuotta		Enintään 20 g ja 200 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>6)</sup>
Lapset, joilla on atooppista ihottumaa	Ennen ontelositylien poistoa	Applikaatioaika: 30 minuuttia

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi Tapin-valmistetta ei pidä käyttää 0-12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka saavat samanaikaisesti methemoglobiinin muodostusta lisäävää lääkitystä, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

<sup>3)</sup> Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi Tapin-valmistetta ei pidä käyttää ennen 37. raskausviikkoa syntyneille, ks. kohta 4.4.

<sup>4)</sup> Yhtä tuntia pidempiä applikaatioaikoja ei ole dokumentoitu.

<sup>5)</sup> Kliinisesti merkittävää methemoglobiiniarvojen suurenemista ei havaittu neljänkään tunnin applikaatioajan jälkeen 16 cm<sup>2</sup>:n alueelle levitettynä.

<sup>6)</sup> Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

Tapin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten genitaalien ihon ja limakalvojen hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavilla olevat tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa.

#### *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

Putken suojakalvo rikotaan käyttäen apuna korkissa olevaa kärkeä.

Yksi gramma Tapin-emulsiovoidetta puristettuna 30 g:n putkesta vastaa noin 3,5 senttimetriä. Jos annostelu edellyttää suurta tarkkuutta yliannostuksen estämiseksi (kuten vastasyntyneiden enimmäisannoksia lähellä olevien annosten yhteydessä tai jos 24 tunnin jakson aikana tarvitaan kaksi käyttökertaa), voidaan käyttää ruiskua, jossa 1 millilitra vastaa 1 grammaa.

Paksu kerros Tapin-emulsiovoidetta levitetään iholle, myös genitaalialueen iholle, ja peitetään peittositeellä. Kun valmistetta käytetään laajahkoille ihoalueille, kuten osaihosiirteille, peittositeen päälle on laitettava joustoside, jotta emulsiovoide levittyy tasaisesti ja alue on suojassa. Jos iholla on atooppista ihottumaa, applikaatioaikaa on lyhennettävä.

Genitaalien limakalvoihin liittyvissä toimenpiteissä peittosidettä ei tarvita. Toimenpide on aloitettava heti emulsiovoiteen poiston jälkeen.

Säärihaavoihin liittyvissä toimenpiteissä levitetään paksu kerros Tapin-emulsiovoidetta ja peitetään peittositeellä. Puhdistus on aloitettava heti emulsiovoiteen poiston jälkeen.

Säärihaavoja hoidettaessa Tapin-putki on tarkoitettu kertakäyttöön: putki ja mahdollinen käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä jokaisen hoitokerran jälkeen.

### **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.

Tapin-valmistetta ei pidä käyttää muihin avohaavoihin kuin säärihaavoihin, koska sen imeytymisestä ei ole riittävästi tietoja.

Suosittelua annostusta ja applikaatiopaikkaa ja -aikaa on tärkeää noudattaa, koska imeytyminen äskettäin ajellulta iholta saattaa tehostua (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Tapin-valmistetta 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 ennen ontelosyöylien poistoa lapsilta, joilla on atooppinen ihottuma.

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

Tapin-valmistetta ei pidä käyttää vaurioituneelle tärykalvolle. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että Tapin-emulsiovoiteella on välikorvaan annosteltuna ototoxisia vaikutuksia. Annosteltaessa Tapin-emulsiovoidetta ulompaan korvakäytävään ei todettu mitään poikkeavaa, kun eläimen tärykalvo oli ehjä.

Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla), on seurattava tarkasti ja EKG-seurantaa on harkittava, sillä vaikutukset sydämeen voivat olla additiivisia.

Yli 0,5-2 %:n 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.

Tapin-valmiste sisältää polyoksylylihydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa ihoreaktioita.

#### *Pediatriset potilaat*

Tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa Tapin-valmisteen tehoa vastasyntyneiden kantapäpiston yhteydessä.

Vastasyntyneillä/alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla todetaan usein ohimenevää kliinisesti merkityksetöntä methemoglobiiniarvojen suurenemista alle 12 tunnin aikana Tapin-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).

Tapin-valmistetta 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.

Tapin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten genitaalien ihon ja limakalvojen hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavilla olevat tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa.

#### **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 Tapin-annoksia samanaikaisesti muiden paikallispuudutteen tai niitä rakenteellisesti muistuttavien lääkevalmisteiden kanssa, sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Erityisiä interaktiotutkimuksia lidokaiinilla/prilokaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla) ei ole tehty, mutta varovaisuutta tulee noudattaa (ks. myös kohta 4.4.).

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät lidokaiinin puhdistumaa (esim. simetidiini tai beetasalpaajat) saattavat aiheuttaa mahdollisesti toksisia pitoisuuksia plasmassa, kun lidokaiinia annetaan toistetusti suurina annoksina pitkän ajan kuluessa.

##### *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, Tapin-valmistetta tulee käyttää raskaana oleville naisille varoen, koska saatavilla olevat tiedot ovat riittämättömät Tapin-valmisteen 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 suuria annoksia, 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. Tapin-valmistetta 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

Tapin-hoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on esitetty seuraavassa taulukossa. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettuun haittatapahtumiin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan käyttäen suositteluja 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 <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys <sup>1,2,3</sup>
Silmät			Sarveiskalvon ärsytys <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos			Purppura <sup>1</sup> , petekiat <sup>1</sup> (varsinkin pitkien applikaatioaikojen yhteydessä lapsilla, joilla on atooppista ihottumaa tai tarttuvaa ontelossyöä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Polttava tunne <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan kutina <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan punoitus <sup>1,2,3</sup> Applikaatiopaikan turvotus <sup>1,2,3</sup> Applikaatiopaikan kuuminen <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan kalpeus <sup>1,2,3</sup>	Polttava tunne <sup>1</sup> Applikaatiopaikan ärsytys <sup>3</sup> Applikaatiopaikan kutina <sup>1</sup> Applikaatiopaikan tuntoharha <sup>2</sup> , kuten kihelmöinti Applikaatiopaikan kuuminen <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Iho

<sup>2</sup> Genitaalisen limakalvon

<sup>3</sup> Säärihaava

### 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 lääkevalmisteiden 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  
FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Harvoissa tapauksissa on raportoitu kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa. Prilokaiini saattaa suurina annoksina aiheuttaa methemoglobiiniarvojen suurenemista erityisesti herkällä yksilöillä (kohta 4.4), liian tiheän 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 metyleenisineä hitaana injektiona laskimoon (ks. myös kohta 4.4).

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

##### Vaikutusmekanismi

Tapin aikaansaa ihon puutumisen vapauttamalla emulsiovoiteesta 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

Tapin levitetään ehjälle iholle ja peitetään peittositeellä. Ehjän ihon luotettava puutuminen kestää 1-2 tuntia toimenpiteestä riippuen. Puudutusteho paranee 1-2 tuntia pidemmillä applikaatioajoilla useimmissa kehon osissa kasvojen ja miesten genitaalien ihoa lukuun ottamatta. Koska kasvojen iho on ohut ja verenvirtaus kudokseen tehokasta, puudutustehon huippu otsalla ja poskilla saavutetaan 30-60 minuutin kuluttua. Miesten genitaalien puudutus saavutetaan vastaavasti 15 minuutin kuluttua.



1-2 tunnin applikaatioajan jälkeen puudutus kestää vähintään 2 tuntia peittositeen poistamisesta lukuun ottamatta kasvoja, joilla vaikutus on lyhyempi. Tapin on yhtä tehokas ja puudutusvaikutuksen alkamishetki on sama ihonväristä riippumatta (ihotyypit I-VI).

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

Tapin-emulsiovoiteella aikaansaadaan kaksivaiheinen verisuoniin liittyvä reaktio, jossa applikaatioalueen verisuonet ensin supistuvat ja sen jälkeen laajentuvat (ks. kohta 4.8.). Verisuoniin liittyvästä reaktiosta huolimatta lume-emulsiovoiteeseen verrattuna Tapin 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.). Tapin saattaa aiheuttaa ohimenevää ihon paksuuntumista, joka aiheutuu osittain ihon hydraatiosta peittositeen alla. Iho ohenee 15 minuutin kuluessa peittämättömänä.

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

Lumelääkkeeseen verrattuna Tapin-valmisteen käyttö ennen tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-rokotetta (MPR) tai lihakseen annettavaa yhdistelmärokotetta kurkkumätää, hinkuyskää, jäykkäkouristusta, inaktivoitua poliovirusta ja *Haemophilus influenzae b*:tä vastaan tai hepatiitti B:tä vastaan ei vaikuta keskimääräisiin vasta-ainetittereihin, serokonversionsnopeuteen eikä niiden potilaiden määrään, jotka saavuttavat suojaavat tai positiiviset vasta-ainetitterit immunisaation jälkeen.

#### Genitaalien limakalvot

Genitaalien limakalvoilta imeytyminen on nopeampaa ja vaikutus alkaa nopeammin kuin iholla.

Tapin-valmisteen applikaatiosta naisten genitaalien limakalvoille saatiin tehokas kivunlievitys terävää ja pistävää kipua aiheuttavalle argonlaserärsykkeelle 5-10 minuutin kuluttua. Vaikutus kesti 15-20 minuuttia (yksilöllinen vaihtelu 5-45 minuuttia).

#### Säärihaavat

Luotettava puudutus säärihaavojen puhdistamiseen saadaan useimmilla potilailla 30 minuutin applikaatioajan jälkeen. 60 minuutin applikaatioaika saattaa vielä parantaa puudutusta. Haavan puhdistaminen on aloitettava 10 minuutin kuluessa emulsiovoiteen poistamisesta, pidemmästä ajasta ei ole kliinisiä tietoja. Tapin vähentää haavan puhdistuksen jälkeistä kipua seuraavien 4 tunnin ajan. Tapin vähentää puhtaan haavan aikaansaamiseen tarvittavien puhdistuskertojen määrää verrattuna lume-emulsiovoiteeseen. Haitallisia vaikutuksia haavan paranemiseen tai bakteeriflooraan ei ole havaittu.

#### 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 ontelosylylien poiston yhteydessä. Tapin 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 nestetypellä Tapin-valmiste ei tuottanut etua lumelääkkeen suhteen. Riittävää tehoa ympärileikkauksessa ei kyetty osoittamaan.

Yhdentoista vastasyntyneillä ja imeväisillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että methemoglobiinin huippupitoisuudet saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua Tapin-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 Tapin-valmisteen applikaatioaikoja.

Tapin-valmisteen käyttö ennen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotetta 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 saavuttivat suojaavat tai positiiviset vasta-ainetitterit immunisaation jälkeen verrattuna plasebolla hoidettuihin potilaisiin.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen, jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio

Lidokaiinin ja prilokaiinin systeeminen imeytyminen Tapin-emulsiovoiteesta riippuu annoksesta, applikaatioalueesta ja -ajasta. Muita vaikuttavia tekijöitä ovat ihon paksuus (joka vaihtelee kehon eri osissa), muut olosuhteet, kuten ihosairaudet ja ihokarvojen ajelu. Säärihaavojen hoidossa haavan laatu saattaa myös vaikuttaa imeytymiseen. Suuremman jakautumistilavuuden ja nopeamman puhdistuman vuoksi Tapin-hoidon jälkeen prilokaiinin pitoisuudet plasmassa ovat 20-60 % pienemmät kuin lidokaiinilla. Lidokaiini ja prilokaiini eliminoituvat pääasiassa maksa-aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit erittyvät munuasiin. Imeytymisnopeus kuitenkin säätelee puudutteen aineenvaihdunnan ja eliminaation nopeutta Tapin-valmisteen paikallisen käytön jälkeen. Siksi puhdistuman pienenemisellä, esimerkiksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain vähäinen vaikutus systeemiin pitoisuuksiin plasmassa Tapin-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*

Kun emulsiovoidetta laitettiin aikuisten reiteen (60 g emulsiovoidetta / 400 cm<sup>2</sup> 3 tunnin ajaksi), noin 5 % lidokaiinista ja prilokaiinista imeytyi. Huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,12 ja 0,07 µg/ml) saavutettiin noin 2-6 tunnin kuluttua applikaatiosta.

Kun Tapin-valmistetta laitettiin kasvoille (10 g / 100 cm<sup>2</sup> 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.

Kun osaihonsiirteiden saaneilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksissa valmistetta levitettiin enintään 1 500 cm<sup>2</sup>:n alueelle reidellä tai olkavarressa ja applikaatioaika oli enintään 7 tuntia 40 minuuttia, maksimipitoisuus plasmassa ei ylittänyt 1,1 µg/ml:aa lidokaiinilla ja 0,2 µg/ml:aa prilokaiinilla.

### *Genitaalien limakalvot*

Kun 10 g Tapin-emulsiovoidetta laitettiin emättimen limakalvoille 10 minuutin ajaksi, lidokaiinin ja prilokaiinin huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,18 µg/ml ja 0,15 µg/ml) saavutettiin 20-45 minuutin kuluttua.

### *Säärihaava*

Kun emulsiovoidetta levitettiin 5-10 g:n kerta-annos säärihaavaan korkeintaan 64 cm<sup>2</sup>:n alueelle 30 minuutin ajaksi, huippupitoisuudet plasmassa lidokaiinille (vaihteluväli 0,05-0,25 µg/ml, yhdessä tapauksessa 0,84 µg/ml) ja prilokaiinille (0,02-0,08 µg/ml) saavutettiin 1-2,5 tunnissa.

Kun säärihaavoihin (50-100 cm<sup>2</sup>) levitettiin Tapin-valmistetta 24 tunnin ajaksi, lidokaiinin (0,19-0,71 µg/ml) ja prilokaiinin (0,06-0,28 µg/ml) huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin yleensä 2-4 tunnissa.

Kun käytettiin toistuvasti 2-10 g:n Tapin-annoksia säärihaavoihin korkeintaan 62 cm<sup>2</sup>:n alueelle 30-60 minuutin ajan 3-7 kertaa viikossa enintään 15 annosta yhden kuukauden aikana, ei havaittu lidokaiinin ja sen metaboliittien, monoglysiiniksylylididin ja 2,6-ksylidiinin, tai prilokaiinin ja sen metaboliitin, orto-toluidiinin, selvää kertymistä plasmassa. Lidokaiinin havaittu huippupitoisuus plasmassa oli 0,41 µg/ml, monoglysiiniksylylididin 0,03 µg/ml ja 2,6-ksylidiinin 0,01 µg/ml. Prilokaiinin havaittu huippupitoisuus plasmassa oli 0,08 µg/ml ja orto-toluidiinin 0,01 µg/ml.

Kun 10 g Tapin-emulsiovoidetta levitettiin toistuvasti kroonisiin säärihaavoihin 62-160 cm<sup>2</sup>:n alueelle 60 minuutin ajaksi kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisenä päivänä, yhdistettyjen lidokaiini- ja prilokaiinipitoisuuksien keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 0,6 µg/ml. Huippupitoisuus ei riipu potilaan iästä, mutta haava-alueen koko vaikuttaa siihen merkitsevästi (p < 0,01). Haava-alueen koon suureneminen 1 cm<sup>2</sup>:lla suurentaa yhdistettyjen lidokaiini- ja prilokaiinipitoisuuksien C<sub>max</sub>-arvoa 7,2 ng/ml. Lidokaiinin ja prilokaiinin plasman huippupitoisuuksien summa on alle kolmasosa toksisiin reaktioihin liittyvästä pitoisuudesta, eikä selvää kertymistä havaita 10 vuorokauden aikana.

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

Kun Tapin-valmistetta käytetään ehjälle iholle, lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa sekä geriatriisilla että ei-geriatriisilla potilailla ovat hyvin matalat ja selvästi alle potentiaalisesti toksisten tasojen.

#### *Pediatriset potilaat*

Kun Tapin-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 vaihteli 0 kuukaudesta 8 vuoteen

Ikä	Käytetyn emulsiovoiteen määrä	Emulsiovoiteen applikaatioaika iholla	Pitoisuus plasmassa [ng/ml]	
			Lidokaiini	Prilokaiini
0–3 kuukautta	1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 tuntia	135	107
3–12 kuukautta	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 tuntia	155	131
2–3 vuotta	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 tuntia	315	215
6–8 vuotta	10–16 g/100–160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	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 synergiaista tai odottamattomasta toksisuudesta todettu. Molemmilla vaikuttavilla aineilla todettiin vähäinen oraalinen akuutti toksisuus, eli Tapin-valmisteen turvallisuusmarginaali on suuri, jos sitä niellään vahingossa. Lisääntymistä koskevissa toksisuustutkimuksissa havaittiin alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia, kun lidokaiinia annettiin kaniineille 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 pitoisuuteen emon seerumissa on 0,4–1,3.

Kummallakaan paikallispuudutteella 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 karsinogeenisiä ominaisuuksia.

Riskiärvioinnit, 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 formulaatiot 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 paikallispuudutteiden ärsyttävät ominaisuudet sinällään.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Risiiniöljy, polyoksietyloitu, hydrattu (Arlatone G)  
Karbomeeri (Carbopol 980 NF)  
Natriumhydroksidi  
Puhdistettu vesi

Ei sisällä säilöntäaineita.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto-aika**

30 kuukautta.

Kesto-aika avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko-ko (pakkausko-ko)**

Alumiini-putkilo

Pakkausko-ko:

5 g:n putkilo ja 2 peittosidettä

5 g:n putkilo ja 3 peittosidettä

5 x 5 g

5 x 5 g:n putkilo ja 12 peittosidettä

30 g:n putkilo

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  
5260 Odense S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27826

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.05.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.07.2020