

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rapydan 70 mg/70 mg medicinskt plåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje medicinskt plåster innehåller 70 mg lidokain och 70 mg tetrakain.

Hjälpämnen: metylparahydroxibensoat 0,35 mg, propylparahydroxibensoat 0,07 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Medicinskt plåster.

Ovalt, ljusbrunt plåster (ungefärlig storlek: 8,5 x 6,0 cm) med en avtagbar ogenomskinlig plastbricka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ytanestesi av huden i samband med nålstick samt vid ytliga kirurgiska ingrepp (till exempel excision av olika typer av hudlesioner och stansbiopsier) på normal intakt hud hos vuxna.

Ytanestesi av huden i samband med nålstick på normal intakt hud hos barn från 3 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna (inklusive äldre): 1 eller högst 4 plåster samtidigt. Maximalt 4 plåster per dygn.

Barn från 3 års ålder: 1 eller högst 2 plåster samtidigt. Maximalt 2 plåster per dygn.

Applikationstid: 30 minuter. Plåstret ska sitta på i 30 minuter innan ett nålstick eller en ytlig kirurgisk procedur utförs eftersom effekten kan minskas om applikationstiden är kortare än så.

Observera att plåstret innehåller en värmeavgivande komponent som kan nå en maximal temperatur av 40°C med en medeltemperatur på 26–34°C.

Vid behov kan man klippa (inte raka) bort hår i det relevanta området innan plåstret appliceras så att kontakten mellan plåster och hud garanterat är tillräcklig.

Rapydan medicinska plåster är endast avsedda för engångsbruk och måste användas omedelbart efter att förpackningen öppnats.

Använda plåster ska kasseras noggrant i enlighet med anvisningarna i avsnitt 6.6.

Barn under 3 år:

Användning av Rapydan till barn under 3 år avråds bestämt beroende på otillräcklig klinisk erfarenhet

(se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion:

Rapydan ska användas med försiktighet till patienter med kraftigt nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen, mot natriumborat eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot lokalanestetika av amid- eller estertyp eller mot paraaminobensoesyra (biprodukt vid tetrakainmetabolism).

Rapydan ska inte användas på slemhinnor eller på områden med defekt hudbarriär.

4.4 Varningar och försiktighet

En längre applikationstid eller applikation av fler plåster än rekommenderat, kan leda till ökad absorption av lidokain och tetrakain i systemcirkulationen med åtföljande allvarliga systemeffekter.

Plåstret ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion samt till patienter med ökad känslighet för lidokainets och tetrakainets systemcirkulatoriska effekter, som till exempel akut sjuka personer eller personer med nedsatt allmäntillstånd.

Allergiska eller anafylaktoida reaktioner av lidokain, tetrakain eller övriga innehållsämnen i Rapydan kan förekomma. Tetrakain kan associeras med en högre incidens av sådana reaktioner än lidokain.

Vårdpersonal bör inte komma i direkt kontakt med plåstret eller med hud som exponerats för plåstret för att undvika risken för kontaktdermatit.

Rapydan innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat, som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Rapydan ska användas med försiktighet i närheten av ögonen, eftersom allvarlig hornhinneirritation har observerats i djurstudier med liknande produkter. Om Rapydan kommer i kontakt med ögonen ska ögonen omedelbart sköljas med vatten eller med natriumkloridlösning och ögonen skyddas tills känslan återkommer.

Lidokain har bakteriedödande och virushämmande egenskaper i koncentrationer över 0,5–2 %. Därför ska resultatet av intradermala injektioner med levande vaccin (t.ex. BCG) övervakas noggrant.

Rapydan innehåller en värmeavgivande komponent som kan nå en maximal temperatur av upp till 40°C med en medeltemperatur på 26–34°C.

Rapydan ska inte användas under ocklusivförband på grund av plåstrets värmeavgivande egenskaper.

Användning av Rapydan till barn under 3 år avråds bestämt beroende på otillräcklig klinisk erfarenhet. Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att lidokainexponering (AUC och C_{max}) är inverterat korrelerad med åldern. I den enda pediatrika studien som innefattade barn under 3 år var den maximala lidokainkoncentrationen som observerades hos ett enskilt barn under 3 år 331 ng/ml jämfört med 63,3 ng/ml och 12,3 ng/ml för barn i åldern 3–6 respektive 7–12 år. Variabilitet ses i exponeringsnivåerna som erhålls med Rapydan, och eftersom det är känt att en koncentration på cirka 1 000 ng/ml har anti-arytmisk aktivitet, så är det möjligt att barn under 3 skulle kunna exponeras för lidokainkoncentrationer associerade med denna aktivitet (se avsnitt 5.2). Plasmanivåerna av tetrakain i denna åldersgrupp var så låga efter applicering av ett eller två plåster att det inte gick att urskilja någon effekt av ålder eller dos.

Om det medicinska plåstret används till barn måste man vara noga med att plåstret sitter kvar på rätt ställe på huden för att minska risken för intag eller kontakt med ögonen, vilket skulle kunna inträffa om ett barn hanterar plåstret.

Använda plåster

Av miljö- och säkerhetsskäl ska använda plåster kasseras enligt de anvisningar som ges i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för ytterligare systemisk toxicitet ska beaktas när Rapydan medicinskt plåster appliceras på patienter som får antiarytmiska läkemedel, klass I (t.ex. kinidin, disopyramid, tokainid eller mexiletin) och antiarytmiska läkemedel klass III (t.ex. amiodaron) eller andra produkter som innehåller lokala anestesimedel.

Om Rapydan används samtidigt med andra produkter som innehåller lidokain och/eller tetrakain, måste kumulativa doser av samtliga beredningar beaktas.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal graviditeter tyder inte på skadliga effekter av lidokain och tetrakain på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter av lidokain på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av tetrakain vad gäller graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Lidokain och förmodligen även tetrakain utsöndras i modersmjölk (plasma/mjölk-kvoten för lidokain är 0,4 och är inte fastställd för tetrakain) men risken för påverkan på barnet förefaller vara låg när de rekommenderade doserna används. Amning kan därför fortsätta under behandling med Rapydan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rapydan påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Rapporterade biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är erytem, ödem och blekhet, vilka förekom hos 71 %, 12 % respektive 12 % av patienterna (se nedan). Dessa biverkningar var i allmänhet milda och övergående och upphörde efter avslutad behandling.

Biverkningar som setts i kliniska prövningar redovisas nedan enligt MedDRA-konventionen om frekvens och klassificering i organsystem.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\,000$).

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: smärta, smakförvrängning

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: erytem, blekhet

<i>Vanliga:</i>	hudutslag
<i>Mindre vanliga:</i>	vesikobullösa hudutslag, klåda, kontaktdermatit
<i>Sällsynta:</i>	urtikaria, makulopapulösa hudutslag, hudmissfärgning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

<i>Mycket vanliga:</i>	ödem
<i>Mindre vanliga:</i>	reaktioner på appliceringsstället

Allergiska eller anafylaktoida reaktioner av lidokain, tetrakain eller övriga innehållsämnen i Rapydan kan förekomma. Tetrakain kan associeras med en högre incidens av sådana reaktioner än lidokain.

Systemiska biverkningar efter adekvat användning av Rapydan är osannolika, på grund av den ringa dos som absorberas (se avsnitt 5.2).

4.9 Överdoser

Systemisk toxicitet är mycket osannolik vid normal användning av Rapydan. Skulle symtom på toxicitet uppträda, kan de förväntas vara av samma typ som de som observerats efter administrering av andra lokala anestetika, d.v.s symtom på CNS-retning och i allvarliga fall CNS-depression och myokarddepression.

Allvarliga neurologiska symtom (kramper, CNS-depression) kräver symtomatisk behandling, som till exempel assisterad ventilation och kramplösande medel. På grund av långsam systemisk absorption ska en patient med symtom på toxicitet observeras i flera timmar efter att ha behandlats för dessa symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika; amider; lidokain, kombinationer
ATC-kod: NO1BB52.

Rapydan medicinskt plåster innehåller lidokain, ett lokalanestetikum av amidtyp, och tetrakain, ett lokalanestetikum av estertyp. Hudanestesi uppkommer efter applikation genom frisättning av lidokain och tetrakain till hudens epidermala och dermala delar, nära receptorerna för hudsmärta och nervändslut. Därvid sker en blockering av de natriumjonkanaler som krävs för nervimpulsens initiering och fortledning. Graden av anestesi beror av applikationstid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Den systemiska exponeringen av de två aktiva substanserna beror av dos, applikationstid, hudens tjocklek (varierar mellan olika delar av kroppen) och hudens kondition. Samtidig applicering av två eller fyra Rapydan medicinska plåster i 60 minuter gav maximala plasmakoncentrationer av lidokain på mindre än 9 ng/ml, medan tetrakains plasmakoncentrationer låg under kvantifieringsgränsen hos samtliga patienter (n=22). Sekventiell 30 minuters applicering av Rapydan medicinska plåster med 60 minuters intervaller gav maximala plasmakoncentrationer av lidokain på mindre än 12 ng/ml, medan tetrakains plasmakoncentrationer låg under kvantifieringsgränsen (n=11) hos vuxna.

Plåstret innehåller en värmeavgivande komponent som kan nå en maximal temperatur av 40°C med en medeltemperatur på 26–34°C. Kinetikstudier har ej kunnat visa ökad eller snabbare absorption till följd av värmekomponenten.

Distribution:

Efter intravenös administrering till friska frivilliga är distributionsvolymen vid steady-state cirka 0,8 till 1,3 l/kg. Ungefär 75 % av lidokain är bundet till plasmaproteiner (främst alfa-1-syraglykoprotein). Distributionsvolymen och proteinbindningen har inte fastställts för tetrakain beroende på snabb hydrolys i plasma.

Metabolism och eliminering:

Lidokain elimineras främst genom metabolism. Omvandling till monoetylglycinylidid och (MEGX) och vidare till glycinxylidid (GX) medieras huvudsakligen av CYP1A2 och i lägre grad av CYP3A4. MEGX metaboliseras även till 2,6-xylidin. 2,6-xylidin metaboliseras vidare av CYP2A6 till 4-hydroxi-2,6-xylidin som utgör den huvudsakliga metaboliten i urin (80 %) och utsöndras som konjugat. MEGX har en farmakologisk aktivitet motsvarande den för lidokain medan GX har mindre farmakologisk aktivitet.

Tetrakain genomgår snabb hydrolys av plasmaesteraser. Primära metaboliter av tetrakain omfattar paraaminobensoesyra och dietylaminöetanol, vilka båda har en ospecifierad aktivitet.

I vilken omfattning lidokain och tetrakain metaboliseras i huden är inte känd. Lidokain och dess metaboliter utsöndras av njurarna. Mer än 98 % av en absorberad dos lidokain kan återfinnas i urinen som metaboliter eller modersubstans. Mindre än 10 % av lidokain utsöndras oförändrat hos vuxna och cirka 20 % utsöndras oförändrat hos nyfödda. Systemisk clearance är cirka 8–10 ml/min/kg.

Elimineringshalveringstiden för lidokain från plasma efter intravenös administrering är cirka 1,8 timmar. Halveringstiden och clearance för tetrakain har inte fastställts hos människa, men hydrolys i plasma är snabb.

Barn:

Farmakokinetiska data från barn är begränsade, särskilt från barn under 3 år. I den enda pediatrika studien som hittills utförts fick endast nio barn under 3 år Rapydan; av dessa genomgick endast 4 en fullständig farmakokinetisk provtagning och på ett barn togs inga prover alls. Risken för högre systemisk exponering hos barn under 3 år kan inte uteslutas. Tillgängliga farmakokinetiska data tyder på att lidokainexponeringen (AUC och C_{max}) är inverterat korrelerad med åldern. Generellt kan toxicitet observeras vid nivåer av lidokain i blodet över 5 000 ng/ml och så låga koncentrationer som 1 000 ng/ml har associerats med antiarytmisk aktivitet.

I följande tabell anges tillgängliga C_{max} -data för lidokain och tetrakain per ålder och behandlingsgrupp. Det går inte att dra några säkra slutsatser om säkerhet från uppgifterna om barn under 3 år på grund av det begränsade antalet exponerade patienter.

Parameter	4 månader till 2 år		3 till 6 år		7 till 12 år	
	1 plåster	2 plåster	1 plåster	2 plåster	1 plåster	2 plåster
Lidokain, C_{max} (ng/ml)						
Medel	14,3	141	13,4	16,8	4,7	2,1
Intervall	6,6–22,1	4,6–331	2,0–63,3	5,0–33,8	0–12,3	0–4,9
n	2	6	7	7	9	5
Tetrakain, C_{max} (ng/ml)						
Medel	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
Intervall		0–1,33	0–3,97		0–64,9	
n	2	6	7	7	9	6

Äldre personer:

Efter samtidig applicering av två Rapydan medicinska plåster i 60 minuter på äldre personer (> 65 år, n=12) var den maximala lidokainkoncentrationen 6 ng/ml men tetrakain var inte detekterbart (<0,9 ng/ml) i plasma. I intravenösa studier var elimineringshalveringstiden för lidokain statistiskt signifikant längre hos äldre personer (2,5 timmar) än hos yngre personer (1,5 timmar).

Särskilda grupper:

Nedsatt hjärt-, njur- och leverfunktion: Inga specifika farmakokinetiska studier har genomförts. Lidokains halveringstid kan öka vid nedsatt hjärt- eller leverfunktion. Fastställd halveringstid för tetrakain saknas på grund av hydrolys i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifterReproduktiv toxikologi

Lidokain: I studier av embryonal/fosterutveckling där råttor och kanin doserades under den organbildande perioden, sågs inga teratogena effekter. Djurstudier är dock ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, förlossning och utveckling efter födseln.

Tetrakain: Inga effekter på fertiliteten observerades hos råttor vid en toxisk dos. I studier av embryo-/fosterutveckling där råttor och kanin doserades under den organbildande perioden, sågs inga teratogena effekter. Inga effekter observerades hos avkomman av råttor som behandlades med en för honan toxisk dos under dräktighetens sena skede och under digivningen. Eftersom data från systemisk exponering hos råttor saknas, kan någon jämförelse med exponering hos människa inte göras.

Lidokain och tetrakain: I studier av embryo-/fosterutveckling där doser gavs under den organbildande perioden, sågs inte några teratogena effekter.

Genotoxisk och karcinogen potential

Genotoxicitetstudier med lidokain och tetrakain var negativa. Den karcinogena potentialen hos lidokain och tetrakain har inte undersökts. Lidokainmetaboliten 2,6-xylidin har en genotoxisk potential *in vitro*. I en studie av den karcinogena potentialen hos råttor som exponerades för 2,6 xyloidin *in utero*, postnalt och under hela sin livstid, sågs tumörer i näshålan, underhuden och i levern. Tumörfyndens kliniska relevans vid kortvarig/återkommande/topikal användning av lidokain är inte känd. Med tanke på den korta behandlingstiden med Rapydan förutses dock inga karcinogena effekter.

Det finns inga ytterligare prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver det som redan nämnts i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Baksidesskikt: polyetenfilm, på ena sidan täckt med akrylathäftämne.

CHADD (Controlled Heat Assisted Drug Delivery) värmekapsel: järnpulver, aktivt kol, natriumklorid och trämjöl inkapslat i en påse av filterpapper.

Häftfilm: polyeten och akrylatklistre.

Värmeförseglingsbar folie: laminat av polyeten och aluminium, täckt med polyesteruretanklistre.

Läkemedelsskikt:

polyvinylalkohol
sorbitanmonopalmitat
renat vatten
metylparahydroxibensoat (E218)
propylparahydroxibensoat (E216)
natriumborättäckt fiberduk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje medicinskt plåster är täckt med en skyddande bricka av plast (HDPE), som måste avlägsnas innan plåstret appliceras.

Plåstren är förpackade ett och ett i en skyddspåse (polyester/aluminium/polyetenlaminat).

1, 2, 5, 10, 25, eller 50 påsar är förpackade i en ytterkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Efter användning innehåller plåstren fortfarande avsevärda mängder av de aktiva innehållsämnen. Använda plåster ska vikas ihop med häftmassan inåt så att det frisättningsreglerande membranet inte exponeras och av säkerhets- och miljöskäl lämnas till apotek.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar. Använda plåster ska inte spolas ned i toaletten, kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22468

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-01-26/2012-01-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-08-09