

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Versatis 700 mg medicinskt plåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Metylparahydroxibensoat (E218) 14 mg

Propylparahydroxibensoat (E216) 7 mg

Propylenglykol (E1520) 700 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinskt plåster

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre patienter

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

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Plåstret innehåller propylenglykol (E1520), som kan orsaka hudirritation. Det innehåller också metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216), som kan framkalla allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

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

En av metaboliterna av lidokain, 2,6 xylidin, har visat sig vara gentoxiskt och karcinogent hos råttor (se avsnitt 5.3). Sekundära metaboliter har visat sig vara mutagena. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är okänd.

Därför kan endast långvarig behandling med Versatis rättfärdigas om det har behandlingsmässiga fördelar för patienten (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

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

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

Organsystem	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hudlesion
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	Hudskada
Allmänna symptom och/eller symptom på administreringsstället	
Mycket vanliga	Reaktioner på administreringsstället

Följande reaktioner har observerats hos patienter som fått plåstret efter att Versatis godkänts för försäljning:

Organsystem	Biverkning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mycket sällsynta	Öppet sår
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

yrsel, kräkningar, sömnhet, kramper, mydriasis, bradykardi, arytmier och chock.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, amider.

ATC-kod: N01BB02

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt

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

Versatis effektivitet har visats i studier av postherpetisk neuralgi.

Två större kontrollerade studier har gjorts för att utvärdera effektiviteten av Versatis.

I den första studien rekryterades patienter från en population, som redan ansågs svara på produkten. Det var ett cross over-upplägg innebärande 14 dagars behandling med Versatis och därefter placebo eller tvärtom. Primär ändpunkt var tidpunkten då patienterna drog sig ur, eftersom deras smärtlindring var två poäng lägre än deras normala svar på en sexgradig skala (från ”värre” till ”fullständig smärtlindring”). I studien ingick 32 patienter, av vilka 30 fullföljde. Mediantiden till avbrott för

placebo var 4 dagar och för aktivt preparat 14 dagar ($p < 0,001$); ingen patient på aktiv substans avbröt under den två veckor långa behandlingsperioden.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När Versatis används med maximal rekommenderad dos (3 plåster samtidigt i 12 timmar) är cirka $3 \pm 2\%$ av den totala mängden tillförd lidokaindos tillgänglig i systemet. Mängden vid enstaka och upprepade administreringar är likartad.

En populationskinetisk analys av den kliniska effektiviteten hos patienter med postherpetisk neuralgi avslöjade en maximal medelkoncentration av lidokain på 45 ng/ml efter administration av 3 plåster samtidigt 12 timmar per dag efter upprepade administreringar i upp till ett år. Denna koncentration stämmer med observationerna vid farmakokinetiska studier av PHN-patienter (52 ng/ml) samt av friska frivilliga försökspersoner (85 ng/ml och 125 ng/ml).

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Självhäftande skikt:

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

Stödjeväv:

Polyetentereftalat (PET)

Skyddsfilm:

Polyetentereftalat (PET)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter öppnande: 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Håll påsen noggrant försluten efter det att den öppnats. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25314

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-08-29/2017-01-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-24