

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rapydan 70 mg/70 mg medisinert plaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert medisinert plaster inneholder 70 mg lidokain og 70 mg tetrakain.

Hjelpestoffer: 0,35 mg metylparahydroksybenzoat, 0,07 mg propylparahydroksybenzoat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinert plaster.

Ovalt, lysebrunt plaster (omtrentlige mål: 8,5 cm x 6,0 cm) med avtakbart ugjennomskinnelig plastbrett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Overflateanestesi av huden i forbindelse med nålepunksjon og ved overflatiske kirurgiske inngrep (f.eks. eksisjon av forskjellige hudlesjoner og stansebiopsier) på normal intakt hud hos voksne.

Overflateanestesi i huden i forbindelse med nålepunksjon på normal intakt hud hos barn f.o.m. 3 år..

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne (inkludert eldre): 1 eller høyst 4 plaster samtidig. Maksimum 4 plaster per 24 timer.

Barn f.o.m. 3 år: 1 eller høyst 2 plaster samtidig. Maksimum 2 plaster per 24 timer.

Applikasjonstid: 30 minutter. Plasteret skal sitte på i 30 minutter før det utføres nålepunksjon eller et overflatisk kirurgisk inngrep, da kortere varighet kan føre til redusert effekt.

Vennligst vær oppmerksom på at det medisinerte plasteret inneholder en varmemfrigjørende komponent som kan nå en maksimumstemperatur på inntil 40 °C, med en gjennomsnittstemperatur på 26-34 °C.

Dersom det anses som nødvendig, kan man klippe vekk hår i det aktuelle hudområdet (ikke barberes) før plasteret påsettes, for å sikre at det er tilstrekkelig kontakt mellom huden og plasteret.

Rapydan medisinerte plastre er kun til engangsbruk, og skal brukes umiddelbart etter at doseposen er åpnet.

Brukte plastre må kastes i nøye overensstemmelse med instruksjonene i pkt. 6.6.

Barn under 3 år:

Bruken av Rapydan frarådes på det sterkeste for barn under 3 årpga. utilstrekkelig klinisk erfaring (se pkt. 4.4).

Pasienter med hepatisk, renal og kardial insuffisiens:

Rapydan må brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig hepatisk, renal eller kardial insuffisiens (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor natriumborat eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Overfølsomhet overfor lokalanestetika av ester- eller amidtype eller overfor paraaminobenzosyre (biprodukt ved omsetningen av tetrakain).

Rapydan må ikke brukes på mukøse membraner eller på områder med kompromittert hudbarriere.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Langvarig applikasjonstid eller bruk av flere plaster enn det som anbefales kan føre til økt absorpsjon av lidokain og tetrakain i den systemiske sirkulasjon, hvilket medfører alvorlige systemiske effekter.

Plasteret må brukes med forsiktighet hos pasienter med hepatisk, renal eller kardial insuffisiens, og hos pasienter med økt følsomhet overfor systemsirkulatoriske effekter av lidokain og tetrakain, f.eks. hos akutt syke eller svekkede pasienter.

Allergiske eller anafylaktoide reaksjoner forbundet med lidokain, tetrakain eller noen av de andre innholdsstoffene i Rapydan kan oppstå. Tetrakain kan være forbundet med høyere forekomst av slike reaksjoner enn lidokain.

Helsepersonell anbefales å unngå direkte kontakt med lappen eller huden som utsettes for lappen, for å unngå kontaktdermatitt.

Rapydan inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

Rapydan må brukes med forsiktighet i nærheten av øynene, da det er observert alvorlig irritasjon av kornea i dyrestudier med lignende legemidler. Dersom Rapydan kommer i kontakt med øyet, skal øyet skylles umiddelbart med vann eller natriumkloridløsning og øyet beskyttes til følelsen kommer tilbake.

Lidokain har baktericide og antivirale egenskaper i konsentrasjoner over 0,5-2 %. Resultatet av intradermale injeksjoner av levende vaksine (f.eks. BCG) må derfor overvåkes nøye.

Rapydan inneholder en varmegjørende komponent som kan nå en maksimumstemperatur på inntil 40 °C med en gjennomsnittstemperatur på 26 – 34 °C.

Rapydan må ikke brukes under okklusive bandasjer pga. plasterets varmegjørende beskaftenhet.

Bruk hos barn under 3 år frarådes på det sterkeste basert på begrenset klinisk erfaring. Tilgjengelige farmakokinetiske data antyder at lidokaineksponering (AUC og C_{max}) er i omvendt samsvar med alder. I den enkeltstående pediatrike studien som inkluderte barn under 3 år, ble det sett at den maksimale lidokainkonsentrasjon i ett enkelt barn under 3 år var 331 ng/ml, sammenlignet med 63,3 ng/ml og 12,3 ng/ml for barn henholdsvis i alderen 3-6 og 7-12 år. Det ses variabilitet i eksponeringsnivåene som oppnås med Rapydan, og da en konsentrasjon på omtrent 1000 ng/ml er kjent å ha antiarytmisk aktivitet, er det mulig at barn under 3 år kan eksponeres for konsentrasjoner av lidokain forbundet med denne aktiviteten (se pkt. 5.2). Plasmanivåene av tetrakain hos denne aldersgruppen var så lav etter applikasjon av ett eller to plaster at det ikke var noen merkbar effekt av alder eller dose.

Det skal utvises forsiktighet når medisinerede plaster brukes hos barn for å sikre at plasteret blir sittende på plass på huden for å redusere risikoen for svelgning eller kontakt med øynene, noe som kan oppstå dersom plasteret håndteres av et barn.

Brukte plaster

Av miljømessige og sikkerhetsmessige årsaker skal brukte plaster kastes i overensstemmelse med instruksjonene i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Risikoen for ytterligere systemtoksisitet må vurderes når Rapydan medisinerede plaster brukes på pasienter som får klasse I-antiarytmiske legemidler (f.eks. kinidin, disopyramid, tokainid og meksiletin) og klasse III-antiarytmiske legemidler (f.eks. amiodaron) eller andre legemidler som inneholder lokalanestetiske midler.

Dersom Rapydan brukes samtidig med andre legemidler som inneholder lidokain og/eller tetrakain, må kumulative doser fra alle formuleringene vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra bruk hos et begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av lidokain og tetrakain på svangerskapsforløp eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn til effekter av lidokain og tetrakain på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av tetrakain på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Lidokain og trolig tetrakain skilles ut i morsmelk hos mennesker (for lidokain er forholdet plasma/melk 0,4 og har ikke blitt bestemt for tetrakain), men risikoen for påvirkning av barnet synes å være lav når man benytter anbefalte doser. Amming kan derfor fortsettes ved behandling med Rapydan.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rapydan har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene er erytem, ødem og bleking som skjer hos henholdsvis 71 %, 12 % og 12 % av pasientene (se nedenfor). Disse reaksjonene var generelt milde og forbigående, og forsvant etter at behandlingen ble seponert.

Bivirkninger sett i kliniske studier rapporteres nedenfor i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon og MedDRA-database for organklasser.

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),

sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $\leq 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$).

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Smerte, unaturlig smak

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Erytem, bleking

Vanlige: Utslett

Mindre vanlige: Vesikulobulløst utslett, pruritus, kontaktdermatitt

Sjeldne: Urtikaria, makulopapulært utslett, misfarging av huden.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Ødem

Mindre vanlige: Reaksjon på applikasjonsstedet

Allergiske eller anafylaktoide reaksjoner forbundet med lidokain, tetrakain eller noen av de andre innholdsstoffene i Rapydan kan oppstå. Tetrakain kan være forbundet med en høyere forekomst av slike reaksjoner enn lidokain.

Systemiske bivirkninger etter riktig bruk av Rapydan er usannsynlige, pga. den lille dosen som absorberes (se pkt. 5.2).

4.9 Overdosering

Systemisk toksisitet er svært usannsynlig ved normal bruk av Rapydan. I tilfelle eventuell toksisitet forventes symptomene å ligne dem som ses etter annen behandling med lokalanestetika, dvs. eksitatoriske CNS-symptomer og i alvorlige tilfeller CNS-depresjon og myokarddepresjon.

Alvorlige nevrologiske symptomer (anfall, CNS-depresjon) krever symptomatisk behandling som f.eks. assistert ventilasjon og spasmolytiske midler. Pga. langsom systemisk absorpsjon må en pasient med toksisitetssymptomer overvåkes i flere timer etter eventuell behandling av slike symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lokalanestetika; amider; lidokain; kombinasjoner
ATC-kode: N01BB52.

Rapydan medisineret plaster inneholder lidokain, et lokalanestetikum av amidtype, og tetrakain, et lokalanestetikum av estertype. Dermal anestesi skjer etter applikasjon gjennom frigjøring av lidokain og tetrakain til epidermale og dermale hudlag i nærheten av dermale smertereseptorer og nerveender. Slik oppnås en blokkering av natriumionekanaler som kreves for initiering og ledning av nerveimpulser, og dette resulterer i lokal anestesi. Graden av anestesi avhenger av applikasjonstiden

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Systemisk eksponering for de to virkestoffene avhenger av dose, applikasjonsvarighet, hudtykkelse (varierer fra kroppsdel til kroppsdel) og hudtilstand. Samtidig applikasjon av to eller fire Rapydan medisinerete plastre i 60 minutter ga maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain på mindre enn 9 ng/ml, mens tetrakains plasmakonsentrasjoner var under kvantifiseringsgrensen hos alle pasienter (n = 22). Fortløpende 30-minutters applikasjoner av fire Rapydan medisinerete plaster med 60-minutters mellomrom ga peak plasmakonsentrasjoner av lidokain på mindre enn 12 ng/ml, mens tetrakain plasmakonsentrasjoner var under kvantifiseringsgrensen hos voksne (n = 11).

De medisinerete plastrene inneholder en varmegrigjørende komponent som kan nå en maksimumstemperatur på inntil 40 °C med en gjennomsnittstemperatur på 26 – 34 °C. De farmakokinetiske studiene har ikke vist tegn på økt eller raskere absorpsjon pga. varmekomponenten.

Distribusjon:

Etter intravenøs administrasjon til friske frivillige er steady-state distribusjonsvolum ca. 0,8 til 1,3 l/kg. Ca. 75 % av lidokain bindes til plasmaproteiner (primært alfa-1-syre-glykoprotein). Distribusjonsvolumet og proteinbindingen har ikke blitt bestemt for tetrakain pga. rask hydrolyse i plasma.

Metabolisme og eliminasjon:

Lidokain elimineres hovedsaklig ved metabolisme. Omdanning til monoetylglisinylylidid (MEGX) og videre til glisinylylidid (GX) medieres hovedsaklig via CYP1A2 og i mindre grad via CYP3A4. MEGX metaboliseres også til 2,6-xylylidin. 2,6-xylylidin metaboliseres videre ved CYP2A6 til 4-hydroksey-2,6-xylylidin som utgjør hovedmetabolitten i urin (80 %) og skilles ut som konjugat. MEGX har en farmakologisk aktivitet som ligner lidokain, mens GX har mindre farmakologisk aktivitet.

Tetrakain gjennomgår rask hydrolyse av plasmaesteraser. Primærmetabolitter av tetrakain inkluderer paraaminobenzosyre og dietylaminøetanol, som begge har uspesifisert aktivitet.

I hvilken grad lidokain og tetrakain metaboliseres i huden er ikke kjent. Lidokain og dets metabolitter skilles ut av nyrene.

Over 98 % av en absorbert dose med lidokain kan gjenfinnes i urinen som metabolitter eller modersubstans. Mindre enn 10 % av lidokain skilles ut uforandret hos voksne, og ca. 20 % skilles ut uforandret hos nyfødte. Systemisk clearance er ca. 8 – 10 ml/min/kg.

Halveringstiden for lidokains eliminasjon fra plasma etter intravenøs administrasjon er ca. 1,8 timer. Halveringstiden og clearance for tetrakain er ikke blitt fastslått for mennesker, men hydrolyse i plasma er hurtig.

Pediatrike pasienter:

Farmakokinetiske data hos barn er begrenset, spesielt hos barn under 3 år. I den enkeltstående pediatrike studien som er utført hittil, fikk bare ni barn under 3 år Rapydan. Hos kun fire av disse ble det utført fullstendig farmakokinetisk prøvetaking og av ett barn ble det ikke tatt prøver. Risikoen for høyere systemisk eksponering hos barn under 3 år kan ikke utelukkes. Tilgjengelige farmakokinetiske data antyder at lidokaineksponering (AUC og C_{max}) er i omvendt samsvar med alder. Generelt kan toksisitet observeres ved blodnivå av lidokain over 5000 ng/ml og konsentrasjoner så lave som 1000 ng/ml har vært forbundet med antiarytmisk aktivitet.

Følgende tabell viser tilgjengelige C_{max} data for lidokain og tetrakain etter alder- og behandlingsgruppe. Det kan ikke trekkes noen faste konklusjoner angående sikkerhet fra dataene hos barn under 3 år pga. det begrensede antallet eksponerte pasienter.

Parameter	4 måneder til 2 år		3 til 6 år		7 til 12 år	
	1 plaster	2 plastre	1 plaster	2 plastre	1 plaster	2 plastre
Lidokain C_{max} (ng/ml)	14,3	14,1	13,4	16,8	4,7	2,1
Gjennomsnitt	6,6 – 22,1	4,6 – 33,1	2,0 – 63,3	5,0 – 33,8	0 – 12,3	0 – 4,9
Omfang	2	6	7	7	9	5
n						
Tetrakain C_{max} (ng/ml)	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
Gjennomsnitt	2	0 – 1,33	0 – 3,97	7	0 – 64,9	6
Omfang		6	7		9	
n						

Eldre:

Etter samtidig applikasjon av to Rapydan medisinerende plastre i 60 minutter hos eldre pasienter (>65 år, n = 12), var den maksimale lidokainkonsentrasjon 6 ng/ml, men tetrakain var ikke detekterbar (<0.9 ng/ml) i plasma. I intravenøse studier var halveringstiden for lidokain statistisk signifikant lengre hos eldre pasienter (2,5 timer) enn hos yngre (1,5 timer).

Spesielle populasjoner:

Kardial, renal og hepatisk insuffisiens: Det er ikke utført noen spesifikke farmakokinetiske studier. Halveringstiden for lidokain kan økes ved kardial eller hepatisk dysfunksjon. Halveringstid for tetrakain er ikke fastslått pga. hydrolyse i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksikologi

Lidokain: I studier av embryo-/fosterutvikling hos rotter og kaniner med dosering under organogenesen, ble det ikke observert noen teratogene effekter. Dyrestudier er imidlertid ufullstendige med hensyn til effekter på svangerskapsforløp, fødsel eller postnatal utvikling.

Tetrakain: Ingen effekter på fertilitet ble observert hos rotter ved en toksisk dose. I studier av embryo-/fosterutvikling hos rotter og kaniner med dosering under organogenesen, ble det ikke observert noen teratogene effekter. Ingen effekter ble observert hos avkom av rotter som ble behandlet med en toksisk dose for mordyret sent i svangerskapet og ved amming.

Da det ikke foreligger data for systemisk eksponering hos rotter kan det ikke gjøres sammenligninger med eksponering for mennesker.

Lidokain og tetrakain: I studier av embryo-/fosterutvikling med dosering under organogenesen ble det ikke observert noen teratogene effekter.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Gentoksisitetsstudier for lidokain og tetrakain var negative. Karsinogeniteten til lidokain og tetrakain har ikke blitt studert. Lidokainmetabolitten 2,6-xyloidin har gentoksisk potensiale *in vitro*. I en karsinogenitetsstudie hos rotter med eksponering for 2,6-xyloidin *in utero* og postnalt og resten av livet, ble det sett tumorer i nesehulen, underhuden og leveren. Den kliniske relevansen av tumorfunnene ved kortsiktig/periodevis/topikal bruk av lidokain er ukjent. Når det tas hensyn til den korte behandlingsvarigheten med Rapydan forventes imidlertid ikke karsinogene effekter.

Det finnes ingen ytterligere relevante prekliniske data for evaluering av sikkerhet enn det som allerede er nevnt i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Bakside: polyetylenfilm, dekket på den ene siden med akrylatlim.

Varmepose for kontrollert varmeassistert legemiddellevering (CHADD – Controlled Heat Assisted Drug Delivery): jernpulver, aktivert karbon, natriumklorid og tremel, innkapslet i en pose av filterpapir.

Klebefilm: polyetylen og akrylatlim.

Varmeforseglende folie: polyetylen og aluminiumlaminat, dekket med polyesteruretanlim.

Medikamentlag:

polyvinylalkohol

sorbitanmonopalmitat

renset vann

metylparahydroksibenzoat (E218)

propylparahydroksibenzoat (E216)

natriumborat-dekket fiberbelegg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvert medisint plaster er dekket med et beskyttende plastbrett (HD-polyetylen), som må fjernes før applikasjon av plasteret.

Hvert plaster er pakket enkeltvis i en beskyttende pose (polyester/aluminium/polyetylenlaminat).

1, 2, 5, 10, 25, eller 50 doseposer er pakket i en ytterkartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter bruk inneholder plasteret fortsatt betydelige mengder virkemiddel. Brukte plaster skal brettes sammen med limet innover (slik at det frigjøringsregulerende membranet ikke eksponeres), og av sikkerhets- og miljømessige årsaker returneres til apoteket.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Brukte plastre skal ikke skylles ned i toalettet, legges i systemer for flytende avfall, eller kastes sammen med husholdningsavfall. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.02.2008 / 26.01.2012

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2012