

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tapin 25 mg/g + 25 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g Tapin krem inneholder lidokain 25 mg og prilokain 25 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt: Ricinusolje, polyoksyliert, hydrogenert (Arlatone G)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Tapin krem er en olje-i-vann-emulsjon der oljefasen består av en eutektisk blanding av lidokainbase og prilokainbase i forholdet 1:1.

Utseende

Hvit myk krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Tapin krem er indisert for:

- Topisk anestesi av huden i forbindelse med:
 - kanyleinnføring, f.eks. intravenøse katetre eller ved blodprøvetaking,
 - overfladiske kirurgiske prosedyrer,hos voksne og pediatriske pasienter
- Topisk anestesi av genitalslimhinner, f.eks. før overfladiske kirurgiske prosedyrer eller infiltrasjonsanestesi, hos voksne og ungdom ≥ 12 år
- Topisk anestesi av leggsår for å lette mekanisk rensing/debridering kun hos voksne

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom

Detaljer vedrørende indikasjon eller prosedyre for bruk med dosering og applikasjonstid er gitt i tabell 1 og 2.

For ytterligere veiledning om riktig bruk av produktet i slike prosedyrer, se *Administrasjonsmåte*.

Tabell 1 Voksne og ungdom fra 12 år og oppover

Indikasjon/prosedyre	Dosering og applikasjonstid
Hud	
Mindre prosedyrer, f.eks. kanyleinnføring og kirurgisk behandling av lokale lesjoner.	2 g (ca. en halv 5 g tube) eller ca. 1,5 g/10 cm ² i 1 til 5 timer ¹⁾ .
Prosedyrer på nybarbert hud over store hudområder, f.eks. hårfjerning med laser (appliseres av pasienten selv)	Maksimal anbefalt dose: 60 g. Maksimalt anbefalt behandlet område: 600 cm ² i minimum 1 time, maksimalt 5 timer ¹⁾ .

Kirurgiske prosedyrer som utføres i sykehus på større hudområder, f.eks. delhudstransplantasjon.	Ca. 1,5-2 g/10 cm ² i 2 til 5 timer ¹⁾ .
Hud på mannlige kjønnsorganer Før injeksjon av lokalanestetika	1 g/10 cm ² i 15 minutter
Hud på kvinnelige kjønnsorganer Før injeksjon av lokalanestetika ²⁾	1-2 g/10 cm ² i 60 minutter
Genitalslimhinner	
Kirurgisk behandling av lokale lesjoner, f.eks. fjerning av genitalvorter (condylomata acuminata) og før injeksjon av lokalanestetika	Ca. 5-10 g krem i 5-10 minutter ^{1) 3) 4)} .
Før cervixutskrapning	10 g krem skal administreres i vaginas bakre fornix i 10 minutter.
Leggsår	
Kun voksne Mekanisk rensing/debridering	Ca. 1-2 g/10 cm ² opp til totalt 10 g på leggsår ³⁾ ⁵⁾ . Applikasjonstid: 30-60 minutter.

¹⁾ Etter en lengre applikasjonstid reduseres anestesieffekten.

²⁾ På kvinnelige genitalier vil ikke Tapin alene, applisert i 60 eller 90 minutter, gi tilstrekkelig anestesi for termokauterisasjon eller diatermi av genitalvorter.

³⁾ Plasmakonsentrasjoner er ikke bestemt hos pasienter som er behandlet med doser på >10 g, (se også pkt. 5.2)

⁴⁾ Hos ungdom som veier mindre enn 20 kg, bør maksimaldosen av Tapin på genitalslimhinner reduseres proporsjonalt.

⁵⁾ Tapin har vært brukt for behandling av leggsår opptil 15 ganger over en periode på 1 til 2 måneder, uten tap av effekt eller økt antall eller alvorlighetsgrad av bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Tabell 2 Pediatriske pasienter 0-11 år

Aldersgruppe	Prosedyre	Dosering og applikasjonstid
	Mindre prosedyrer, f.eks. kanyleinnføring og kirurgisk behandling av lokale lesjoner.	Ca. 1 g/10 cm ² i 1 time (se nærmere opplysninger nedenfor)
Nyfødte spedbarn og spedbarn 0-2 måneder ^{1) 2) 3)}		Opptil 1 g og 10 cm ² i 1 time ⁴⁾
Spedbarn 3-11 måneder ²⁾		Opptil 2 g og 20 cm ² i 1 time ⁵⁾
Småbarn og barn 1-5 år		Opptil 10 g og 100 cm ² i 1-5 timer ⁶⁾
Barn 6-11 år		Opptil 20 g og 200 cm ² i 1-5 timer ⁶⁾
Pediatriske pasienter med atopisk dermatitt	Før fjerning av mollusker	Applikasjonstid: 30 minutter

¹⁾ Hos nyfødte spedbarn, født på termin og spedbarn under 3 måneder, bør kun en enkel dose gis i løpet av et døgn. For barn ≥ 3 måneder kan det gis maksimalt 2 doser med et intervall på 12 timer, i løpet av et døgn, se pkt. 4.4 og 4.8.

²⁾ Tapin bør ikke brukes hos spedbarn opptil 12 måneders alder, som får behandling med methemoglobin-induserende midler, grunnet sikkerhet, se pkt. 4.4 og 4.8.

³⁾ Tapin bør ikke brukes hos spedbarn under 37 ukers gestasjonsalder, grunnet sikkerhet, se pkt. 4.4.

⁴⁾ Applisering i > 1 time er ikke dokumentert.

⁵⁾ Ingen klinisk signifikant økning av methemoglobinnivå er observert etter applisering på 16 cm² i opptil 4 timer.

⁶⁾ Etter lengre applikasjonstid reduseres anestesieffekten.

Sikkerhet og effekt for bruk av Tapin på genital hud og genitalslimhinner er ikke fastslått hos barn yngre enn 12 år.

Tilgjengelig pediatrik data viser ikke adekvat effekt ved omskjæring.

Eldre

Ingen dosereduksjon er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Reduksjon av en enkeltdose er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosereduksjon er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

Til bruk på huden

Beskyttelsesmembranen på tuben kan perforeres ved å benytte korken.

Ett gram Tapin presset ut av en tube på 30 g, er omtrent 3,5 cm. Dersom dosen må være svært nøyaktig for å unngå overdosering (dvs. ved doser opp mot det maksimale til nyfødte, eller dersom det er nødvendig med to appliseringer i løpet av ett døgn), kan man bruke en sprøyte hvor 1 ml = 1 g.

Et tykt lag Tapin bør appliseres på huden, inkludert genital hud, under en okklusiv bandasje. For applikasjon til større områder, slik som delhudtransplantasjoner, bør en elastisk bandasje brukes over okklusjonsbandasjen for å gi en jevn fordeling av krem og beskytte området. Ved atopisk dermatitt, bør applikasjonstiden reduseres.

For prosedyrer knyttet til genital slimhinne, er ingen okklusiv bandasje nødvendig. Prosedyren bør påbegynnes umiddelbart etter fjerning av kremen.

For prosedyrer knyttet til leggsår, bør et tykt lag Tapin appliseres under en okklusiv bandasje. Rensing bør starte umiddelbart etter fjerning av kremen.

Tapin-tuben er beregnet for engangsbruk når den brukes ved leggsår: Tuben med eventuelt gjenværende innhold skal kastes etter hver enkelt behandling av en pasient.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, lokalanalgetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med arvelig glukose-6-fosfat-dehydrogenase mangel eller idiopatisk methemoglobinemi, er mer følsomme overfor tegn på methemoglobinemi induert av aktivt virkestoff. Hos pasienter med mangel på glukose-6-fosfat-dehydrogenase er antidoten metylenblått ineffektiv ved methemoglobinreduksjon og kan oksidere hemoglobin i stedet, og behandling med metylenblått skal derfor ikke gis.

På grunn av utilstrekkelige absorpsjonsdata bør Tapin ikke appliseres på åpne sår (bortsett fra leggsår).

På grunn av potensielt økt absorpsjon gjennom nybarbert hud, er det viktig å holde seg til anbefalt dose, område og applikasjonstid (se pkt. 4.2).

Det må utvises forsiktighet når Tapin appliseres hos pasienter med atopisk dermatitt. Kortere applikasjonstid, 15-30 minutter, kan være tilstrekkelig (se pkt. 5.1). Hos pasienter med atopisk dermatitt kan en applikasjonstid på over 30 minutter føre til økt insidens av lokale vaskulære reaksjoner, spesielt rødhet,

og i noen tilfeller petekkier og purpura, på applikasjonsstedet (se pkt. 4.8). Før fjerning av mollusker hos barn med atopisk dermatitt, anbefales det å la kremen virke i 30 minutter.

Brukes med ekstra forsiktighet når Tapin appliseres i nærheten av øynene, siden det kan forårsake øyeirritasjon. Reduserte beskyttelsesreflekser kan dessuten medføre irritasjon og mulig abrasjon av hornhinnen. Dersom kremen kommer i kontakt med øynene, skal øyet umiddelbart skylles med vann eller natriumkloridoppløsning, og øyet skal beskyttes inntil følelse kommer tilbake.

Tapin bør ikke appliseres på en svekket trommehinne. Tester på forsøksdyr har vist at Tapin har ototoksisk effekt når den blir instillert i mellomøret. Hos dyr med intakt trommehinne, oppstår imidlertid ingen abnormaliteter når de blir eksponert for Tapin i ytre ørekanal.

Pasienter behandlet med klasse III anti-arytmika (f.eks. amiodaron) bør følges nøye og EKG- overvåking bør vurderes, siden hjerteeffektene kan være additive.

Lidokain og prilokain har baktericide og antivirale egenskaper i konsentrasjoner over 0,5-2 %. Derfor bør resultatet av intrakutan injeksjon av levende vaksiner overvåkes, selv om en klinisk studie tyder på at immuniseringsresponsen, vurdert ved forekomst av lokale blemmer, ikke blir påvirket når Tapin brukes før BCG-vaksinasjon.

Tapin inneholder polyoksyyl-hydrogenert ricinusolje, som kan forårsake hudreaksjoner.

Pediatrisk populasjon

Studier har ikke kunnet vise effekt av Tapin ved stikk i hælen til nyfødte.

Hos nyfødte spedbarn/spedbarn yngre enn 3 måneder, er det vanlig å observere et forbigående, ikke klinisk signifikant økt methemoglobinnivå i opptil 12 timer etter en applisering av Tapin innenfor anbefalt dosering.

Dersom anbefalt dose overskrides skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger i tillegg til methemoglobinemi (se pkt. 4.2, 4.8 og 4.9)

Tapin bør ikke brukes

- hos nyfødte spedbarn/spedbarn opptil 12 måneders alder, som samtidig får behandling med methemoglobin-induserende midler.
- hos for tidlig fødte nyfødte spedbarn med en gestasjonsalder under 37 uker, ettersom de har en risiko for å utvikle økt methemoglobinnivå.

Sikkerhet og effekt ved bruk av Tapin på genital hud og genitalslimhinner er ikke fastslått hos barn yngre enn 12 år.

Tilgjengelige pediatriske data viser ikke adekvat effekt ved omskjæring.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Prilokain i høye doser kan forårsake økt methemoglobinnivå, spesielt i forbindelse med methemoglobin-induserende legemidler (f.eks. sulfonamider, nitrofuradantin, fenytoin, fenobarbital). Listen er ikke fullstendig.

Ved bruk av store doser Tapin, bør man ta i betraktning risikoen for ytterligere systemisk toksisitet hos pasienter som behandles med andre lokalanestetika eller andre legemidler som strukturemessig er beslektet med lokalanestetika, siden de toksiske effektene er additive.

Spesifikke interaksjonsstudier av lidokain/prilokain og klasse III anti-arytmiske legemidler (f.eks. amiodaron) er ikke utført, men forsiktighet tilrådes (se også pkt. 4.4).

Legemidler som reduserer utskillelsen av lidokain (f.eks. cimetidin eller betablokkere), kan forårsake potensielt toksisk plasmakonsentrasjon når lidokain gis gjentatte ganger i høy dose over en lengre tidsperiode.

Pediatrisk populasjon

Spesifikke interaksjonsstudier hos barn er ikke blitt utført. Interaksjoner vil sannsynligvis likne de hos voksne.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Selv om lokal applikasjon er assosiert med kun et lavt nivå av systemisk absorpsjon, bør bruk av Tapin hos gravide kvinner utføres med forsiktighet på grunn av manglende data vedrørende bruk av Tapin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer imidlertid ingen direkte eller indirekte negative effekter på svangerskapsforløp, embryo-fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Reproduksjonstoksisitet har blitt vist med subkutan/intramuskulær administrasjon av høye doser av lidokain eller prilokain, disse dosene overgår eksponeringen ved lokal applikasjon (se pkt. 5.3).

Lidokain og prilokain krysser placentabarrieren og kan bli absorbert av fostervevet. Det er rimelig å anta at lidokain og prilokain er blitt brukt hos et stort antall gravide kvinner og kvinner i fertil alder. Hittil er ingen spesifikke forstyrrelser av reproduksjonsprosessen rapportert, f.eks. økt insidens av misdannelser eller andre direkte eller indirekte skadelige effekter på fosteret.

Amming

Lidokain, og sannsynligvis også prilokain, skilles ut i morsmelk hos mennesker, men i så små mengder at det vanligvis ikke foreligger noen risiko for at barnet skal bli påvirket ved terapeutisk dosenivå. Tapin kan brukes under amming dersom det er klinisk nødvendig.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist svekket fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Når Tapin blir brukt i anbefalte doser, har den ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene er relatert til tilstander på administrasjonsstedet (forbigående lokale reaksjoner på applikasjonsstedet) og er rapportert under kategorien 'vanlige'.

Bivirkninger i tabellformat

Forekomst av bivirkninger forbundet med Tapin-behandling, er oppgitt i tabellen nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring. Hyppigheten av bivirkninger er oppgitt i henhold til terminologi i MedDRAs organklassesystem (SOC).

Innenfor hver organklasse er bivirkninger oppgitt under følgende frekvenskategorier: 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Methemoglobinemi ¹
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet ^{1, 2, 3}
Øyesykdommer			Hornhinneirritasjon ¹
Hud- og underhudssykdommer			Purpura ¹ , petekkier ¹ (spesielt etter lengre applikasjonstid hos barn med atopisk

			dermatitt eller mollusca contagiosa)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brennende fornemmelse ^{2, 3} Pruritt på applikasjonsstedet ^{2, 3} Erytem på applikasjonsstedet ^{1, 2, 3} Ødem på applikasjonsstedet ^{1, 2, 3} Varmefølelse på applikasjonsstedet ^{2, 3} Pallor på applikasjonsstedet ^{1, 2, 3}	Brennende fornemmelse ¹ Irritasjon på applikasjonsstedet ³ Pruritt på applikasjonsstedet ¹ Parestesi på applikasjonsstedet ² , som kribling Varmefølelse på applikasjonsstedet ¹	

¹ Hud

² Genitalslimhinner

³ Leggsår

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger er de samme i de pediatriske og voksne aldersgruppene, bortsett fra methemoglobinemi, som blir observert hyppigere, og ofte i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9), hos nyfødte spedbarn og spedbarn i alderen 0 til 12 måneder.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Sjeldne tilfeller av klinisk signifikant methemoglobinemi er rapportert. Prilokain i høye doser kan forårsake økt methemoglobinnivå spesielt hos disponerte individer (pkt. 4.4), med for hyppig dosering hos nyfødte spedbarn og spedbarn under 12 måneder (pkt. 4.2) og i forbindelse med methemoglobininduserende legemidler (f.eks. sulfonamider, nitrofuradantin, fenytoin og fenobarbital). Det må tas i betraktning at pulsoksimeterverdien kan overestimere den reelle oksygenmetningen ved tilfeller av økt methemoglobinfraksjon, ved mistenkt methemoglobinemi kan det derfor være mer nyttig å overvåke oksygenmetningen ved ko-oksymetri.

Klinisk signifikant methemoglobinemi bør behandles med en langsom intravenøs injeksjon av metylenblått (se også pkt. 4.4).

Dersom andre symptomer på systemisk toksisitet skulle forekomme, er det forventet at de er av samme type som etter administrering av lokalanestetika via andre administrasjonsmåter. Toksisitet av lokalanestetika vises ved symptomer på nervesystemeksitasjon, og i alvorlige tilfeller, sentralnervøs og kardiovaskulær depresjon. Alvorlige nevrologiske symptomer (kramper, CNS-depresjon) må behandles symptomatisk med respiratorisk støtte og administrering av antikonvulsive legemidler, mens sirkulasjonsproblemer behandles i tråd med anbefalinger for gjenoppliving.

Siden absorpsjonshastigheten gjennom intakt hud er langsom, bør en pasient som viser tegn på toksisitet, holdes under observasjon i flere timer etter akuttbehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: anestetika, lokalanestetika, amider, ATC-kode: N01B B20

Virkningsmekanisme

Tapin gir dermal anestesi gjennom frisetting av lidokain og prilokain fra kremen, inn i de epidermale og dermale lag av huden og til dermale smertereseptorer og nerveender.

Lidokain og prilokain er lokalanestetika av amidtypen. Begge forbindelser stabiliserer nervemembraner ved å hemme ionestrøm som er nødvendige for igangsetting og ledning av impulser, og gir derved lokal anestesi. Kvaliteten av anestesien avhenger av applikasjonstid og dose.

Hud

Tapin appliseres på intakt hud under en okklusjonsbandasje. Tiden som er nødvendig for å oppnå sikker anestesi av intakt hud, er 1 til 2 timer, avhengig av prosedyretype. Den lokalanestetiske effekten blir bedre med lengre applikasjonstid, fra 1 til 2 timer på de fleste deler av kroppen, med unntak av ansiktshuden og mannlige genitalier. På grunn av den tynne ansiktshuden og den høye blodgjennomstrømningen oppnås maksimal lokalanestetisk effekt etter 30-60 minutter i panne og kinn. Tilsvarende oppnås lokalanestesi av mannlige genitalier etter 15 minutter. Varigheten av anestesi etter applisering av Tapin i 1 til 2 timer, er minst 2 timer etter fjerning av bandasjen, bortsett fra ansiktet hvor varigheten er kortere. Tapin er like effektiv og gir samme tid til innsettende anestetisk effekt over hele spekteret av hudtyper; fra svakt til kraftig pigmentert hud (hudtype I til VI).

I kliniske studier av Tapin på intakt hud, ble det ikke observert noen forskjeller i sikkerhet eller effekt (deriblant tid til innsettende anestetisk effekt) mellom geriatrike pasienter (i alderen 65 til 96 år) og yngre pasienter.

Tapin fremkaller en bifasisk vaskulær respons som involverer initial vasokonstriksjon, fulgt av vasodilatasjon på applikasjonsstedet (se pkt. 4.8). Uavhengig av vaskulær respons gjør Tapin kanyleprosedyren enklere enn ved bruk av placebokrem. Hos pasienter med atopisk dermatitt er en tilsvarende, men kortere vaskulær reaksjon observert med erytem som oppstår etter 30-60 minutter, noe som indikerer raskere absorpsjon gjennom huden (se pkt. 4.4). Tapin kan forårsake forbigående tykkere hud, til dels forårsaket av hydrering av huden under okklusjonsbandasjen. Hudtykkelsen reduseres i løpet av 15 minutters eksponering for luft.

Dybden av hudanestesi øker med applikasjonstiden. Hos 90 % av pasientene er anestesien tilstrekkelig for innføring av en biopsipunch (4 mm i diameter) til en dybde på 2 mm etter 60 minutters Tapin-behandling, og til 3 mm etter 120 minutters behandling.

Bruk av Tapin før MMR-vaksine (meslinger-kusma-røde hunder) eller intramuskulær difterikikhoste-stivkrampe-inaktivert poliovirus-*Haemophilus influenzae b* - eller hepatitt B-vaksine påvirker ikke gjennomsnittlige antistofftiter, serokonversjonsrate eller andelen av pasienter som oppnår beskyttende eller positive antistofftiter etter immunisering, sammenlignet med placebobehandlede pasienter.

Genitalslimhinner

Absorpsjonen fra genitalslimhinner er raskere og innsettingstiden kortere enn etter applisering på hud.

Etter 5-10 minutters applisering av Tapin på slimhinner på kvinnelige genitalier, er den gjennomsnittlige varigheten av effektiv analgesi mot et argonlaser-stimuli, som gir en skarp, prikkende smerte, 15-20 minutter (individuelle variasjoner i området 5-45 minutter).

Leggsår

Hos de fleste pasienter oppnås sikker anestesi for rensing av leggsår etter en applikasjonstid på 30 minutter. En applikasjonstid på 60 minutter kan bedre anestesien ytterligere. Renseprosedyren bør starte i løpet av 10 minutter etter fjerning av kremen. Kliniske data for å vente en lengre periode er ikke tilgjengelige. Tapin reduserer postoperativ smerte i opptil 4 timer etter debridement. Tapin

reduserer antall rensøkter som er nødvendige for å oppnå et rent sår, sammenlignet med debridement med placebokrem. Det er ikke observert noen negative effekter på sårtilheling eller bakterieflora.

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier involverte mer enn 2300 pediatriske pasienter i alle aldersgrupper og viste effekt på smerte ved nålstikk (venepunksjon, kanylering, s.c. og i.m. vaksinasjoner, spinalpunksjon), laserbehandling av vaskulære lesjoner og utskrapning av molluscum contagiosum. Tapin reduserte smerte både ved nålestikk og injeksjon av vaksiner. Analgetisk effekt økte fra 15 til 90 minutter ved applikasjon på normal hud, men på vaskulære lesjoner utgjorde 90 minutter ingen fordel i forhold til 60 min. Det var ingen fordel ved bruk av Tapin versus placebo ved behandling av vorter ved bruk av flytende nitrogen kryoterapi. Ingen adekvat effekt er vist ved omskjæring.

Elleve kliniske studier med nyfødte spedbarn og spedbarn viste at maksimal methemoglobinkonsentrasjon oppstår ca. 8 timer etter epikutan Tapin-administrering. Den er ikke klinisk signifikant ved anbefalt dose, og går tilbake til normalverdi etter ca. 12-13 timer. Dannelse av methemoglobin er relatert til den kumulative mengde av prilokain som blir absorbert gjennom huden, og kan derfor øke ved lengre applikasjonstid for Tapin.

Bruk av Tapin før subkutan MMR-vaksine (meslinger-kusma-røde hunder) eller intramuskulær difterikikhoste-stivkrampe-inaktivert poliovirus-Haemophilus influenzae b- eller hepatitt B-vaksine påvirket ikke gjennomsnittlig antistofftiter, serokonversjonsrate eller andelen av pasienter som oppnådde beskyttende eller positive antistofftiter etter immunisering, sammenlignet med placebo- behandlede pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon

Systemiske absorpsjon av lidokain og prilokain fra Tapin er avhengig av dose, applikasjonsområde og applikasjonstid. Ytterligere faktorer omfatter hudtykkelse (som varierer for forskjellige områder av kroppen), andre tilstander som hudsykdommer og barbering. Etter applisering på leggsår kan sårkarakteristika også påvirke absorpsjonen. Plasmakonsentrasjonen etter behandling med Tapin er 20-60 % lavere for prilokain enn for lidokain, på grunn av større distribusjonsvolum og raskere utskillelse. Viktigste eliminasjonsvei for lidokain og prilokain er levermetabolisme, og metabolittene utskilles via nyrene. Metaboliserings- og elimineringshastighet av lokalanestetika etter lokal applisering av Tapin, styres imidlertid av absorpsjonshastigheten. En reduksjon av utskillelse, som hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, har derfor begrenset effekt på den systemiske plasmakonsentrasjon etter en enkeltdose Tapin, og etter dosering én gang daglig i kort tid (opptil 10 dager).

Symptomer på toksisitet av lokalanestetika øker tilsynelatende ved økende plasmakonsentrasjon fra 5 til 10 mikrogram/ml av hvert aktive virkestoff. Det antas at toksisiteten av lidokain og prilokain er additiv.

Intakt hud

Etter applisering på låret hos voksne (60 g krem/400 cm² i 3 timer), var absorpsjonsgraden ca. 5 % av lidokain og prilokain. Maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig 0,12 og 0,07 mikrogram/ml) ble oppnådd omtrent 2-6 timer etter applisering.

Graden av systemisk absorpsjon var ca. 10 % etter applisering på ansiktet (10 g/100 cm² i 2 timer). Maksimal plasmakonsentrasjon (gjennomsnittlig 0,16 og 0,06 mikrogram/ml) ble oppnådd etter omtrent 1,5-3 timer.

Studier på delhudtransplantasjon hos voksne, med applikasjon på et område på inntil 1500 cm² på låret eller overarmen i inntil 7 timer og 40 minutter, viste en maksimal plasmakonsentrasjon som ikke oversteg 1,1 mikrogram/ml lidokain og 0,2 mikrogram/ml prilokain.

Genitalslimhinner

Etter applisering av 10 g Tapin på vaginale slimhinner i 10 minutter, ble maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain og prilokain (gjennomsnittlig henholdsvis 0,18 mikrogram/ml og 0,15 mikrogram/ml) oppnådd etter 20-45 minutter.

Leggsår

Etter en enkelt applisering av 5 til 10 g Tapin på leggsår med et areal på opptil 64 cm² i 30 minutter, ble maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain (varierende fra 0,05-0,25 mikrogram/ml, én individuell verdi på 0,84 mikrogram/ml) og av prilokain (0,02-0,08 mikrogram/ml) oppnådd i løpet av 1 til 2,5 timer.

Etter en applikasjonstid på 24 timer på leggsår med et areal på opptil 50-100 cm², ble maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain (0,19-0,71 mikrogram/ml) og prilokain (0,06-0,28 mikrogram/ml) vanligvis oppnådd i løpet av 2 til 4 timer.

Etter gjentatt applisering av 2-10 g Tapin på leggsår med et areal på opptil 62 cm² i 30-60 minutter 3-7 ganger per uke med opptil 15 doser i en periode på 1 måned, var det tilsynelatende ingen akkumulering i plasma av lidokain og metabolittene monoglysinxylylidid og 2,6-xylylidin eller av prilokain og metabolitten orto-toluidin. Maksimal observert plasmakonsentrasjon av lidokain, monoglysinxylylidid og 2,6-xylylidin var henholdsvis 0,41 mikrogram/ml, 0,03 mikrogram/ml og 0,01 mikrogram/ml. Maksimal observert plasmakonsentrasjon av prilokain og orto-toluidin var henholdsvis 0,08 mikrogram/ml og 0,01 mikrogram/ml.

Etter gjentatt applisering av 10 g Tapin på kroniske leggsår med et areal på mellom 62-160 cm² i 60 minutter én gang daglig i 10 påfølgende dager, var gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon som summen av plasmakonsentrasjonen av lidokain og prilokain, 0,6 mikrogram/ml. Maksimal konsentrasjon er ikke avhengig av pasientens alder, men er signifikant ($p < 0,01$) relatert til sårarealets størrelse. En økning av sårarealet med 1 cm² resulterer i økt $C_{\max}$ for summen av lidokain- og prilokain-konsentrasjonene, på 7,2 nanogram/ml. Summen av den maksimale plasmakonsentrasjon av lidokain og prilokain, er mindre enn en tredjedel av konsentrasjonen som er relatert til toksiske reaksjoner, og det er tilsynelatende ingen akkumulering i løpet av 10 dager.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Hos både geriatriske og ikke-geriatriske pasienter er plasmakonsentrasjonen av lidokain og prilokain etter applisering av Tapin på intakt hud, svært lav og godt under potensielt toksisk nivå.

Pediatrik populasjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain og prilokain etter applikasjon av Tapin hos barn i ulike aldre var også under potensielt toksiske nivåer. Se tabell 4.

Tabell 4. Plasmakonsentrasjonen av lidokain og prilokain i pediatrike aldersgrupper fra 0 måneder til 8 år.

Alder	Menge applisert krem	Applikasjonstid, krem på huden	Plasmakonsentrasjon [ng/ml]	
			Lidokain	Prilokain
0 - 3 måneder	1 g/10 cm ²	1 time	135	107
3 - 12 måneder	2 g/16 cm ²	4 timer	155	131
2 - 3 år	10 g/100 cm ²	2 timer	315	215
6 - 8 år	10-16 g/100-160 cm ² (1g/10 cm ²)	2 timer	299	110

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier er toksisitet observert etter høye doser av enten lidokain eller prilokain, alene eller i kombinasjon, med effekter på sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet. Når lidokain og

prilokain ble gitt sammen, ble det kun observert additive effekter. Det var ingen indikasjon på synergi eller uventet toksisitet. Det ble vist at begge aktive virkestoff har lav peroral akutt toksisitet, hvilket gir en god sikkerhetsmargin dersom Tapin svelges ved et uhell. I studier av reproduksjonstoksisitet, embryotoksitet eller føtotoksitet ble effekten av lidokain påvist ved doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin og for prilokain ved doser på 100 mg/kg i.m. hos rotte. Ved lavere doser enn mors toksiske nivå i rotte har lidokain ingen effekt på postnatal utvikling for avkommet. Det ble ikke observert nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved bruk av lidokain eller prilokain. Lidokain krysser placentabarrieren ved enkel diffusjon. Forholdet mellom embryoføtal dose til moderserumkonsentrasjon er 0,4 til 1,3.

Ingen av de lokalanestetiske midlene viste gentoksisk potensiale verken i *in vitro*- eller *in vivo*-tester på gentoksitet. Karsinogenitetsstudier er ikke blitt utført med lidokain eller prilokain, verken alene eller i kombinasjon, på grunn av indikasjonen og varigheten av den terapeutiske bruken av disse aktive virkestoffene.

En metabolitt av lidokain, 2,6-dimetylanilin, og en metabolitt av prilokain, σ -toluidin, viste tegn på gentoksisk effekt. Det er vist at disse metabolittene har karsinogent potensiale i prekliniske toksikologistudier der man evaluerer kronisk eksponering. Risikovurderinger der man har sammenlignet kalkulert maksimal human eksponering ved periodisk bruk av lidokain og prilokain, med eksponeringen i prekliniske studier, indikerer en bred sikkerhetsmargin ved klinisk bruk.

Studier av lokal toleranse der det ble brukt en 1:1 (w/w) blanding av lidokain og prilokain som en emulsjon, krem eller gel, tyder på at disse formuleringene blir godt tolerert ved bruk på intakt og skadet hud og på slimhinner.

I en dyrestudie ble det sett en betydelig irritasjonsreaksjon etter en enkelt okulær administrering av en 50 mg/g emulsjon av lidokain + prilokain 1:1 (w/w). Dette er samme konsentrasjon av de lokalanestetiske midlene og en tilsvarende formulering som for Tapin. Denne øyereaksjonen kan være forårsaket av emulsjonsformuleringens høye pH (ca. 9), men sannsynligvis skyldes den også at de lokalanestetiske midlene kan virke irriterende.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ricinusolje, polyoksyliert, hydrogenert (Arlatone G)
Karbomer (Carbopol 980 NF)
Natriumhydroksid
Renset vann

Inneholder ingen konserveringsmidler.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Holdbarhet etter åpning: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube

Pakningsstørrelser:

5 g tube med 2 dekkplastre

5 g tube med 3 dekkplastre

5 x 5 g tube

5 x 5 g tube med 12 dekkplastre

30 g tube

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6955

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.07.2010 /20.02.2012

10. OPPDATERINGSDATO

26.11.2020