

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Versatis 700 mg medisiner plaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 10 cm x 14 cm plaster inneholder 700 mg lidokain (tilsvarende 5 % w/w)

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metylparahydroksybenzoat (E218) 14 mg

Propylparahydroksybenzoat (E216) 7 mg

Propylenglykol (E1520) 700 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinert plaster

Hvitt hydrogelpaster med klebende materiale, som er festet på et bakstykke av polyetyltereftalat merket med "Lidocaine 5 %" og dekket med en beskyttelsesfilm av polyetyltereftalat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Versatis er indisert til voksne for symptomatisk lindring av nevropatiske smerter relatert til tidligere herpes zoster-infeksjon (postherpetisk nevralgi, PHN).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og eldre pasienter

Det smertefulle området bør dekkes med plaster én gang daglig i inntil 12 timer av en 24 timers periode. Det bør kun brukes det antall plastre som er nødvendig for effektiv behandling. Ved behov kan plastre klippes i mindre biter før beskyttelsesfilmen tas av. Det skal ikke brukes mer enn tre plastre samtidig.

Plasteret skal påføres intakt, tørr, ikke-irritert hud (etter tilheling av helvetesild).

Hvert plaster skal ikke sitte på i mer enn 12 timer. Påfølgende plasterfrie periode skal være minst 12 timer. Plasteret kan påføres om dagen eller om natten.

Plasteret skal påføres huden straks det er tatt ut av posen og beskyttelsesfilmen er fjernet fra geloverflaten. Hår på det affiserte området skal klippes av med saks (ikke barberes).

Behandlingsutfallet bør vurderes etter 2-4 uker. Dersom det ikke har vært noen respons på Versatis i denne perioden (i løpet av den tid plasteret er påsatt og/eller i det plasterfrie tidsintervall), skal behandlingen seponeres da mulig risiko i denne sammenheng kan oppveie nytten (se pkt. 4.4 og 5.1). Langtidsbruk av Versatis i kliniske studier har vist at antall plastre som brukes reduseres over tid. Behandlingen bør derfor revurderes regelmessig for å avgjøre om plastermengden som er nødvendig for å dekke det smertefulle området kan reduseres, eller om den plasterfrie perioden kan forlenges.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Versatis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Versatis skal brukes med forsiktighet hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Versatis hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Plasteret er også kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor andre lokalanestetika av amidtypen, f.eks. bupivakain, etidokain, mepivakain og prilokain.

Plasteret skal ikke påføres betent eller skadet hud, som aktive herpes zoster-skader, atopisk dermatitt eller sår.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Plasteret skal ikke påføres slimhinner. Det bør unngås at plasteret kommer i kontakt med øynene.

Plasteret inneholder propylenglykol (E1520) som kan forårsake hudirritasjon. Det inneholder også metylparahydroksibenzoat (E218) og propylparahydroksibenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Plasteret bør brukes med forsiktighet hos pasienter med sterkt nedsatt hjertefunksjon, sterkt nedsatt nyrefunksjon eller sterkt nedsatt leverfunksjon.

En av lidokainmetabolittene, 2,6-xyloidin, er vist å være gentoksisk og karsinogen hos rotter (se pkt. 5.3). Sekundære metabolitter er vist å være mutagene. Klinisk relevans av dette funnet er ikke kjent. Langtidsbehandling med Versatis er derfor kun berettiget hvis pasienten får terapeutisk effekt (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Det er ikke sett klinisk relevante interaksjoner i kliniske studier med plasteret.

Da maksimal plasmakonsentrasjon av lidokain sett i kliniske studier med plasteret er lav (se pkt. 5.2), er en klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon lite sannsynlig.

Selv om absorpsjon av lidokain fra huden vanligvis er lav, skal plasteret brukes med forsiktighet hos pasienter som får klasse I antiarytmika (f.eks. tokainid, meksiletin) eller andre lokalanestetika da risiko for additive systemiske effekter ikke kan utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lidokain passerer placenta. Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelige data på bruk av lidokain hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ikke noe teratogen potensial hos lidokain (se pkt. 5.3).

Mulig risiko for mennesker er ukjent. Versatis skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Lidokain utskilles i morsmelk. Bruk av plasteret hos ammende kvinner er imidlertid ikke undersøkt. Da lidokains levermetabolisme er relativt rask og nesten fullstendig, forventes det at kun svært små mengder av lidokain utskilles i morsmelk.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende fertilitet. Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet hos hunner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er lite sannsynlig da systemisk absorpsjon er minimal (se pkt. 5.2).

4.8 Bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger kan forventes hos ca. 16 % av pasientene. Dette er lokale reaksjoner som følge av legemidlets egenskaper.

De vanligst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på administrasjonsstedet (som svie, dermatitt, erytem, kløe, utslett, hudirritasjon og vesikler).

Tabellen under viser bivirkninger rapportert i studier med pasienter med postherpetisk nevraltgi som brukte plasteret. De er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem	Bivirkning
Hud- og underhudssykdommer	
mindre vanlige	Hudlesjoner
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
mindre vanlige	Hudskader
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
svært vanlige	Reaksjoner på administrasjonsstedet

Følgende reaksjoner er sett hos pasienter som har brukt plasteret etter markedsføring:

Organsystem	Bivirkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
svært sjeldne	Åpne sår
Forstyrrelser i immunsystemet	
svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet

Bivirkningene var hovedsakelig lette eller moderate, og mindre enn 5 % av dem medførte seponering av behandlingen.

Systemiske bivirkninger etter riktig bruk av plasteret er lite sannsynlig da systemisk lidokainkonsentrasjon er svært lav (se pkt. 5.2). Systemiske bivirkninger av lidokain er av samme type som de som ses med andre lokalanestetika av amidtypen (se pkt. 4.9).

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

Overdosering med plasteret er lite sannsynlig, men det kan ikke utelukkes at feilbruk, som bruk av mange plastre samtidig, med forlenget påføringsperiode, eller bruk av plasteret på skadet hud kan medføre høyere plasmakonsentrasjoner enn normalt. Mulige tegn på systemisk toksisitet vil være av samme type som de som ses etter bruk av lidokain som lokalanestetikum, og kan omfatte følgende tegn og symptomer:

svimmelhet, oppkast, døsighet, krampeanfall, mydriasis, bradykardi, arytmie og sjokk.

I tillegg kan kjente legemiddelinteraksjoner med betablokkere, CYP3A4-hemmere (f.eks. imidazolderivater, makrolider) og antiarytmika knyttet til systemiske lidokainkonsentrasjoner, bli relevante ved overdosering.

Ved mistenkt overdosering skal plasteret tas av og nødvendige støttetiltak iverksettes. Det er intet antidot til lidokain.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lokalanestetika, amider, ATC-kode: N01B B02

Virkningsmekanisme

Versatis har en dobbel virkningsmekanisme: den farmakologiske effekten av lidokaindiffusjon og den mekaniske effekten av hydrogelplasteret som beskytter det overfølsomme området.

Lidokain i Versatis plaster diffunderer kontinuerlig inn i huden, og gir en lokal analgetisk effekt. Mekanismen bak dette omfatter stabilisering av nevronmembraner, som antas å medføre nedregulering av natriumkanaler og påfølgende smertereduksjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Smertebehandling ved PHN er vanskelig. Det er holdepunkter for at Versatis i noen tilfeller gir symptomatisk lindring av den allodyne komponenten av PHN (se pkt. 4.2).

Effekt av Versatis er vist i studier med postherpetisk nevralgi.

To kontrollerte hovedstudier er utført for å vurdere effekt av lidokain 700 mg medisineret plaster.

I den første studien ble det rekruttert pasienter fra en populasjon som allerede ble ansett å respondere på legemidlet. Det var et krysset design med 14 dagers behandling med lidokain 700 mg medisineret plaster etterfulgt av placebo, eller omvendt. Primært endepunkt var tid til avbrudd, hvor pasientene gikk ut av studien fordi smertelindringen var to poeng lavere enn deres vanlige respons på en skala med seks poeng (fra forverring til fullstendig lindring). Det var 32 pasienter, hvorav 30 fullførte. Median tid til avbrudd var 4 dager for placebo og 14 dager for virkestoff (p-verdi < 0,001), og ingen av de som fikk virkestoff avbrøt behandlingsperioden på to uker.

I den andre studien ble 265 pasienter med postherpetisk nevralgi rekruttert og allokert til åtte uker med åpen aktiv behandling med lidokain 700 mg medisinerter plaster. I denne ukontrollerte studien responderte ca. 50 % av pasientene på behandlingen, målt som minst fire poeng på en skala med seks poeng (fra forverring til fullstendig lindring). Totalt 71 pasienter ble randomisert til placebo eller lidokain 700 mg medisinerter plaster i 2-14 dager. Primært endepunkt var definert som to påfølgende dager med manglende effekt, fordi deres smertelindring var to poeng lavere enn deres vanlige respons på en skala med seks poeng (fra forverring til fullstendig lindring), som medførte seponering av behandling. Det var 9/36 pasienter på aktiv behandling og 16/35 pasienter på placebo som sluttet på grunn av manglende behandlingseffekt.

Post hoc-analyser av den andre studien viste at første respons var uavhengig av varighet av underliggende PHN. Imidlertid støttes forestillingen om at pasienter med PHN av lengre varighet (> 12 måneder) har bedre effekt av aktiv behandling, av funnet av at denne pasientgruppen lettere sluttet på grunn av manglende effekt når de byttet til placebo i den dobbeltblindede seponeringsdelen av studien.

En kontrollert, åpen studie indikerte at Versatis hadde sammenlignbar effekt med pregabalin hos 98 pasienter med PHN og en gunstig sikkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Når lidokain 700 mg medisinerter plaster brukes i samsvar med maksimal anbefalt dose (3 plastre påført samtidig i 12 timer), er ca. 3 ± 2 % av den totale lidokaindosen som påføres huden systemisk tilgjengelige, og lik ved enkel og gjentatt påføring.

En populasjonskinetikkanalyse av de kliniske effektstudiene med PHN-pasienter, viste en gjennomsnittlig maksimal lidokainkonsentrasjon på 45 ng/ml etter påføring av 3 plastre samtidig 12 timer daglig og gjentatt påføring i inntil ett år. Denne konsentrasjonen samsvarer med observasjoner i farmakokinetikkstudier med PHN-pasienter (52 ng/ml) og friske forsøkspersoner (85 ng/ml og 125 ng/ml).

Det ble ikke vist tendens til akkumulering av lidokain og metabolittene MEGX, GX og 2,6-xylidin, og steady state-konsentrasjoner ble nådd i løpet av de første fire dagene.

Populasjonskinetikkanalysen indikerte at ved økning av antall samtidig brukte plastre fra 1 til 3, økte systemisk eksponering mindre enn proporsjonalt med antall plastre.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon av lidokain til friske forsøkspersoner ble det vist et distribusjonsvolum på $1,3 \pm 0,4$ l/kg (gjennomsnitt $\pm$ S.D., $n = 15$). Lidokains distribusjonsvolum var ikke avhengig av alder, det var redusert hos pasienter med stuvningssvikt og økt hos pasienter med leversykdom. Ved plasmakonsentrasjoner som oppnås ved påføring av plasteret er ca. 70 % av lidokain bundet til plasmaproteiner. Lidokain passerer placenta- og blodhjernebarrieren, trolig ved passiv diffusjon.

Biotransformasjon

Lidokain metaboliseres raskt i lever til flere metabolitter. Lidokains primære metabolismevei er N-dealkylering til monoetylglisinylylidid (MEGX) og glisinylylidid (GX), som begge er mindre aktive enn lidokain og foreligger i lave konsentrasjoner. De hydrolyseres til 2,6-xylidin som omdannes til konjugert 4-hydroksey-2,6-xylidin.

Metabolitten 2,6-xylidin har ukjent farmakologisk aktivitet, men viser karsinogent potensiale hos rotter (se pkt. 5.3). En populasjonskinetikkanalyse viste en gjennomsnittlig maksimal 2,6-xylidinkonsentrasjon på 9 ng/ml etter gjentatt daglig påføring i inntil ett år. Funnet bekreftes av en fase I farmakokinetikkstudie. Det foreligger ingen data på lidokainmetabolisme i hud.

Eliminasjon

Lidokain og metabolittene utskilles via nyrene. Over 85 % av dosen gjenfinnes i urin i form av metabolitter eller virkestoff. Under 10 % av lidokaindosen utskilles uendret. Hovedmetabolitten i urin er et konjugat av 4-hydroksy-2,6-xyloidin, som tilsvarer ca. 70 til 80 % av dosen som utskilles i urin. 2,6-xyloidin utskilles i urin hos mennesker i en konsentrasjon som er under 1 % av dosen. Lidokains eliminasjonshalveringstid etter platerp f ring hos friske forsøkspersoner er 7,6 timer. Utskillelse av lidokain og metabolittene kan være forsinket ved nedsatt hjerte, nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier av generell toksisitet ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Lidokain HCl har ikke vist gentoksisitet ved in vitro- og in vivo-undersøkelser. Hydrolyseproduktet og metabolitten, 2,6-xyloidin, viste blandet gentoksisk aktivitet i flere tester, særlig etter metabolsk aktivering.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med lidokain. Studier med metabolitten 2,6-xyloidin blandet i f ret til hann- og hunnrotter viste behandlingsrelatert cytotoksisitet og hyperplasi i neseepitel og karsinom og adenom i nesehulen. Svulstrelaterte forandringer ble også funnet i lever og subkutant. Da risikoen for mennesker er uklar, bør langtidsbehandling med høye doser av lidokain unngås.

Hos rotter påvirket ikke lidokain generell reproduksjonsevne, fertilitet hos hunner eller embryo/fosterutvikling/teratogenitet ved plasmakonsentrasjoner inntil mer enn 50 ganger de som ses hos pasienter.

Dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å utrede fertilitet hos hanner, fødsel og postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Selvklebende lag:

glyserol
flytende sorbitol
karmellosenatrium
propylenglykol (E1520)
urea
tung kaolin
vinsyre
gelatin
polyvinylalkohol
aluminiumglysinat
dinatriumedetat
metylparahydroksybenzoat (E218)
propylparahydroksybenzoat (E216)
polyakrylsyre
natriumpolyakrylat
renset vann

Bakstykke:

Polyetylentereftalat (PET)

Beskyttelsesfilm:

Polyetylentereftalat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter åpning: 14 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Etter åpning: Oppbevar posen tett lukket for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pose som kan åpnes og lukkes, laget av papir/polyetylen/aluminium/etylenmetaakrylsyrekopolymer inneholdende 5 plastre.

Hver eske inneholder 5, 10, 20, 25 eller 30 plastre. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Etter bruk inneholder plastrene fortsatt virkestoff. Når de er tatt av skal de brukte plastrene brettes på midten med den klebende siden innover, slik at det selvklebende laget ikke eksponeres, og kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 10-7564

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14.10.2010

Dato for siste fornyelse: 05.01.2017

10. OPPDATERINGSDATO

02.01.2023