

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Versatis 5% έμπλαστρο φαρμακούχο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε έμπλαστρο 10 cm x 14 cm περιέχει 700 mg (5% w/w) λιδοκαΐνης (50 mg λιδοκαΐνης ανά γραμμάριο αυτοκόλλητης βάσης)

Έκδοχα:

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας 14 mg

Παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας 7 mg

Προπυλενογλυκόλη 700 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Έμπλαστρο φαρμακούχο

Λευκό έμπλαστρο υδρογέλης που περιέχει αυτοκόλλητο υλικό το οποίο εφαρμόζεται σε μη-πλεγμένη ενίσχυση από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο, τυπωμένο σε μορφή αναγλύφου “Lidocaine 5%” και καλυμμένο με προστατευτικό κάλυμμα από υμένιο τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Versatis ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου ο οποίος σχετίζεται με προηγούμενη λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα (μεθερπητική νευραλγία, MEN).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς

Η επώδυνη περιοχή θα πρέπει να καλύπτεται με το έμπλαστρο άπαξ ημερησίως για έως και 12 ώρες μέσα σε μία 24 ωρη περίοδο. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ο αριθμός των εμπλάστρων που είναι αναγκαίος για μία αποτελεσματική αγωγή. Όταν απαιτείται, τα έμπλαστρα μπορούν να κοπούν σε μικρότερα μεγέθη με ψαλίδι πριν την αφαίρεση του προστατευτικού καλύμματος. Συνολικά, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερα από τρία έμπλαστρα την ίδια χρονική στιγμή.

Το έμπλαστρο θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ακέραιο, στεγνό, μη ερεθισμένο δέρμα (μετά την επούλωση του έρπη).

Κάθε έμπλαστρο δε θα πρέπει να εφαρμόζεται για παραπάνω από 12 ώρες. Το επακόλουθο μεσοδιάστημα χωρίς έμπλαστρο πρέπει να είναι τουλάχιστον 12 ώρες. Το έμπλαστρο μπορεί να εφαρμοσθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας ή κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Το έμπλαστρο πρέπει να εφαρμόζεται στο δέρμα αμέσως μετά την αφαίρεση από το φακελίσκο και την ακόλουθη αφαίρεση του προστατευτικού καλύμματος από την επιφάνεια της γέλης. Οι τρίχες στην προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να κόβονται με ψαλίδι (να μην ξυρίζονται).

Το αποτέλεσμα της αγωγής θα πρέπει να επαναξιολογείται μετά από 2-4 εβδομάδες. Αν δεν υπήρξε ανταπόκριση στο Versatis μετά την περίοδο αυτή ή αν οποιαδήποτε επίδραση ανακούφισης μπορεί να σχετιστεί μόνο με τις δερμοπροστατευτικές ιδιότητες του εμπλάστρου, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί καθώς πιθανοί κίνδυνοι μπορεί να αντισταθμίσουν τα οφέλη στην περίπτωση αυτή (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.1). Η μακρόχρονη χρήση του Versatis σε κλινικές μελέτες έδειξε ότι ο αριθμός των χρησιμοποιηθέντων εμπλάστρων μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Για το λόγο αυτό η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτικά μεσοδιαστήματα για την λήψη απόφασης για το αν μπορεί να μειωθεί η ποσότητα των αναγκαίων εμπλάστρων που καλύπτουν την επώδυνη περιοχή ή για το αν μπορεί να επιμηκυνθεί η περίοδος χωρίς έμπλαστρο.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Το Versatis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Το Versatis πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Versatis σε παιδιά κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Το έμπλαστρο αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα τοπικά αναισθητικά του τύπου των αμιδίων π.χ., βουπιβακαΐνη, ετιδοκαΐνη, μεπιβακαΐνη και πριλοκαΐνη.

Το έμπλαστρο δε θα πρέπει να εφαρμόζεται σε φλεγμαίνον ή τραυματισμένο δέρμα, όπως σε ενεργές βλάβες έρπητα ζωστήρα, ατοπική δερματίτιδα ή τραύματα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το έμπλαστρο δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε βλεννογόνους μεμβράνες. Η επαφή με τους οφθαλμούς θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το έμπλαστρο περιέχει προπυλενογλυκόλη η οποία μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος. Επιπλέον περιέχει παραϋδρόξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και παραϋδρόξυβενζοϊκό προπυλεστέρα που μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

Το έμπλαστρο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ένας από τους μεταβολίτες της λιδοκαΐνης, η 2,6 ξυλιδίνη, έχει δείχτει ότι είναι γονοτοξική και καρκινογόνος σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι δευτερογενείς μεταβολίτες έχει

δειχτεί ότι είναι μεταλλαξιγόνοι. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού είναι άγνωστη. Συνεπώς η μακροχρόνια αγωγή με Versatis δικαιολογείται μόνο αν υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με το έμπλαστρο σε κλινικές μελέτες.

Επειδή οι μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα οι οποίες παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες με το έμπλαστρο ήταν χαμηλές (βλέπε παράγραφο 5.2), είναι απίθανη μία κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Παρόλο που κανονικά η απορρόφηση της λιδοκαΐνης από το δέρμα είναι χαμηλή, το έμπλαστρο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα Κατηγορίας I (π.χ., τοκαϊνίδη, μεξιλετίνη) και άλλα τοπικά αναισθητικά αφού ο κίνδυνος αθροιστικών συστηματικών επιδράσεων δε μπορεί να αποκλειστεί.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η λιδοκαΐνη διαπερνά τον πλακούντα. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της λιδοκαΐνης σε εγκύους γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν μία τερατογόνο ιδιότητα για τη λιδοκαΐνη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Για το λόγο αυτό το Versatis δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν είναι σαφώς αναγκαίο.

Γαλουχία

Η λιδοκαΐνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες του εμπλάστρου σε θηλάζουσες γυναίκες. Εφόσον ο μεταβολισμός της λιδοκαΐνης είναι σχετικά ταχύς και σχεδόν πλήρης στο ήπαρ, μόνο μερικά πολύ χαμηλά επίπεδα λιδοκαΐνης αναμένεται να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών είναι απίθανη γιατί η συστηματική απορρόφηση είναι ελάχιστη (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εντός κάθε κατηγορίας ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης βαρύτητας.

Περίπου 16% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές είναι τοπικές αντιδράσεις λόγω της φύσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης (όπως καύσος, δερματίτιδα, ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, ερεθισμός του δέρματος και κυστίδια).

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες ασθενών με μεθερπητική νευραλγία οι οποίοι έκαναν χρήση του εμπλάστρου. Παρατίθενται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	
όχι συχνές	Δερματική βλάβη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
όχι συχνές	Τραυματισμός δέρματος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Αντιδράσεις του σημείου χορήγησης

Οι ακόλουθες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν το έμπλαστρο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Πολύ σπάνιες	Ανοικτό τραύμα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριας έντασης. Από αυτές λιγότερες από 5% οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής.

Οι συστημακές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη σωστή χρήση του εμπλάστρου είναι απίθανες εφόσον η συστημακή συγκέντρωση της λιδοκαΐνης είναι πολύ χαμηλή (βλ. παράγραφο 5.2). Οι συστημακές ανεπιθύμητες ενέργειες της λιδοκαΐνης είναι παρόμοιας φύσεως με αυτές που παρατηρούνται με άλλους αμιδικούς τοπικούς αναισθητικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.9).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το έμπλαστρο είναι απίθανη αλλά δε μπορεί να αποκλειστεί ότι η μη σωστή χρήση, όπως η χρήση μεγαλύτερου αριθμού εμπλάστρων την ίδια χρονική στιγμή, με παρατεταμένη περίοδο εφαρμογής, ή η χρήση του εμπλάστρου σε τραυματισμένο δέρμα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες από τις κανονικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Πιθανά σημεία συστημακής τοξικότητας θα είναι παρόμοιας φύσης με αυτά που παρατηρούνται μετά από χορήγηση λιδοκαΐνης ως τοπικού αναισθητικού παράγοντα και μπορεί να περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

ζάλη, εμετό, νυσταγμό, σπασμούς, μυδρίαση, βραδυκαρδία, αρρυθμία και καταπληξία.

Επιπλέον, γνωστές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με συστηματικές συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης με τους β-αναστολείς, τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., παράγωγα ιμιδαζολίου, μακρολίδια) και τους αντιαρρυθμικούς παράγοντες μπορεί να σχετιστούν με την υπερδοσολογία.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας το έμπλαστρο θα πρέπει να αφαιρείται και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως κλινικά απαιτείται. Δεν υπάρχει αντίδοτο στη λιδοκαΐνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: τοπικά αναισθητικά, αμίδια

Κατάταξη βάσει του συστήματος ταξινόμησης ATC: N01 BB02

Μηχανισμός δράσης

Το Versatis έχει ένα διπλό τρόπο δράσης: τη φαρμακολογική δράση της διαχεόμενης λιδοκαΐνης και τη μηχανική δράση του εμπλάστρου υδρογέλης που προστατεύει την υπερευαίσθητη περιοχή.

Η λιδοκαΐνη που περιέχεται στο έμπλαστρο Versatis διαχέεται συνεχώς μέσα στο δέρμα, παρέχοντας μία τοπική αναλγητική επίδραση. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτό συμβαίνει οφείλεται στη σταθεροποίηση των μεμβρανών των νευρώνων, η οποία πιστεύεται πως προκαλεί ρύθμιση προς τα κάτω των διαύλων νατρίου στην αγωγή του πόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αντιμετώπιση του πόνου στη MEN είναι δύσκολη. Υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας με το Versatis στη συμπτωματική ανακούφιση από την αλλοδυνική συνιστώσα της MEN σε μερικές περιπτώσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η αποτελεσματικότητα του Versatis έχειδειχτεί σε μελέτες μεθερπητικής νευραλγίας.

Υπήρξαν δύο κύριες ελεγχόμενες μελέτες που διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φαρμακούχου εμπλάστρου λιδοκαΐνης 5%.

Στην πρώτη μελέτη, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη προήλθαν από έναν πληθυσμό που θεωρήθηκε ότι ανταποκρίνεται ήδη στο προϊόν. Ήταν ένας διασταυρούμενος σχεδιασμός, αγωγής 14 ημερών με το φαρμακούχο έμπλαστρο λιδοκαΐνης 5% ακολουθούμενος από εικονικό φάρμακο ή αντίστροφα. Το πρωταρχικό τελικό σημείο ήταν ο χρόνος εξόδου, όπου οι ασθενείς αποσύρονταν λόγω του ότι η ανακούφιση από τον πόνο ήταν δύο βαθμούς χαμηλότερη από την κανονική τους ανταπόκριση σε μία κλίμακα έξι βαθμών (με εύρος από τη μηδενική έως την πλήρη ανακούφιση). Υπήρχαν 32 ασθενείς από τους οποίους οι 30 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος εξόδου για το εικονικό φάρμακο ήταν 4 ημέρες και για το δραστικό ήταν 14 ημέρες (τιμή $p < 0,001$). Κανείς από αυτούς που λάμβαναν δραστικό δε διέκοψε κατά τη διάρκεια της δύο-εβδομάδων περιόδου αγωγής.

Στη δεύτερη μελέτη 265 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία εντάχθηκαν και κατανεμήθηκαν για οκτώ εβδομάδες σε ανοικτής επισήμανσης δραστική αγωγή με φαρμακούχο έμπλαστρο λιδοκαΐνης 5%. Σε αυτό το μη-ελεγχόμενο πλαίσιο περίπου 50% των ασθενών

ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία όπως μετρήθηκε από τουλάχιστον τέσσερις βαθμούς σε μία κλίμακα έξι βαθμών (με εύρος από τη μηδενική έως την πλήρη ανακούφιση). Ένα σύνολο 71 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε φαρμακούχο έμπλαστρο λιδοκαΐνης 5% που χορηγήθηκε για 2-14 ημέρες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ορίστηκε ως η έλλειψη αποτελεσματικότητας σε δύο διαδοχικές ημέρες γιατί η ανακούφιση από τον πόνο τους ήταν δύο βαθμούς μικρότερη σε σχέση με την κανονική τους ανταπόκριση σε μία κλίμακα έξι βαθμών (με εύρος από τη μηδενική έως την πλήρη ανακούφιση) που οδηγούσε σε διακοπή της αγωγής. Υπήρξαν 9/36 ασθενείς σε δραστικό και 16/35 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο που διέκοψαν λόγω της έλλειψης οφέλους από την αγωγή.

Αναλύσεις πολλαπλών συγκρίσεων (post hoc) της δεύτερης μελέτης έδειξαν ότι η αρχική ανταπόκριση ήταν ανεξάρτητη από τη διάρκεια της προϋπάρχουσας MEN. Ωστόσο, η αντίληψη ότι οι ασθενείς με πιο μακροχρόνια διάρκεια της MEN (> 12 μήνες) ωφελούνται περισσότερο από τη δραστική αγωγή υποστηρίζεται από το εύρημα ότι η ομάδα αυτή ασθενών ήταν πιο πιθανό να αποσυρθεί λόγω της έλλειψης αποτελεσματικότητας όταν άλλαξε σε εικονικό φάρμακο κατά το διπλό-τυφλό μέρος της μελέτης.

Σε μία ελεγχόμενη ανοικτής επισήμανσης μελέτη το Versatis υπέδειξε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την pregabalin σε 98 ασθενείς με MEN με ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Όταν το φαρμακούχο έμπλαστρο λιδοκαΐνης 5% χρησιμοποιείται σύμφωνα με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση (3 έμπλαστρα εφαρμοζόμενα ταυτόχρονα για 12 h) περίπου 3²³₃₂% της συνολικά εφαρμοζόμενης δόσης λιδοκαΐνης είναι διαθέσιμη συστηματικά και παρόμοια για μονές και πολλαπλές χορηγήσεις.

Μία ανάλυση κινητικής πληθυσμών της κλινικής αποτελεσματικότητας σε μελέτες με ασθενείς που υπέφεραν από MEN αποκάλυψε μία μέση μέγιστη συγκέντρωση λιδοκαΐνης 45 ng/ml μετά από εφαρμογή 3 εμπλάστρων ταυτόχρονα 12 h ανά ημέρα μετά από επανειλημμένη εφαρμογή για έως και ένα έτος. Η συγκέντρωση αυτή είναι σε συμφωνία με την παρατήρηση σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς MEN (52 ng/ml) και σε υγιείς εθελοντές (85 ng/ml και 125 ng/ml).

Για τη λιδοκαΐνη και τους μεταβολίτες της MEGX, GX, και 2,6-ξυλιδίνη δε βρέθηκε καμία τάση για συσσώρευση, ενώ οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης επιτεύχθηκαν μέσα στις πρώτες τέσσερις ημέρες.

Η κινητική ανάλυση πληθυσμών υπέδειξε πως όταν αυξάνεται ο αριθμός των εφαρμοζόμενων ταυτόχρονα εμπλάστρων από 1 σε 3, η συστηματική έκθεση αυξήθηκε λιγότερο από όσο αναλογεί στον αριθμό των εφαρμοζόμενων εμπλάστρων.

Κατανομή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης σε υγιείς εθελοντές, ο όγκος κατανομής βρέθηκε να είναι $1,3 \pm 0,4$ l/kg (μέσος όρος \pm S.D., n = 15). Ο όγκος κατανομής της λιδοκαΐνης δεν έδειξε καμία εξάρτηση από την ηλικία, μειώθηκε σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αυξήθηκε σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Σε συγκεντρώσεις πλάσματος που προέκυψαν από εφαρμογή του εμπλάστρου περίπου το 70 % της λιδοκαΐνης είναι δεσμευμένο από πρωτεΐνες του πλάσματος. Η λιδοκαΐνη διαπερνά τον πλακουντιακό και αιματοεγκεφαλικό φραγμό πιθανώς με παθητική διάχυση.

Βιομετατροπή

Η λιδοκαΐνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ σε έναν αριθμό μεταβολιτών. Η κύρια μεταβολική οδός για τη λιδοκαΐνη είναι η N-απαλκυλίωση σε μονο-αιθύλ-γλυκίνο-ξυλιδίδιο (MEGX) και γλυκίνο-ξυλιδίδιο (GX) από τα οποία και τα δύο είναι λιγότερο δραστικά από τη λιδοκαΐνη και διαθέσιμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Υδρολύονται σε 2,6-ξυλιδίνη, η οποία μετατρέπεται σε συζευγμένη 4-υδρόξυ-2,6-ξυλιδίνη.

Ο μεταβολίτης 2,6-ξυλιδίνη, έχει άγνωστη φαρμακολογική δραστηριότητα αλλά εμφανίζει καρκινογόνες ιδιότητες σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Μία ανάλυση κινητικής πληθυσμών αποκάλυψε μία μέση μέγιστη συγκέντρωση για τη 2,6-ξυλιδίνη των 9 ng/ml μετά από επανειλημμένες καθημερινές εφαρμογές για έως και ένα έτος. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε από μία φαρμακοκινητική μελέτη φάσης I. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το μεταβολισμό της λιδοκαΐνης στο δέρμα.

Απομάκρυνση

Η λιδοκαΐνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τα νεφρά. Περισσότερο από το 85 % της δόσης βρίσκεται στα ούρα υπό τη μορφή μεταβολιτών ή δραστικής ουσίας. Λιγότερο από το 10 % της δόσης της λιδοκαΐνης απεκκρίνεται αναλλοίωτη. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι ένα συζυγές 4-υδρόξυ-2,6-ξυλιδίνης, που αντιστοιχεί στο 70 έως 80% της δόσης που απεκκρίνεται στα ούρα. Η 2,6-ξυλιδίνη απεκκρίνεται στα ούρα στον άνθρωπο σε μία συγκέντρωση μικρότερη του 1% της δόσης. Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της λιδοκαΐνης μετά την εφαρμογή του εμπλάστρου σε υγιείς εθελοντές είναι 7,6 ώρες. Η απέκκριση της λιδοκαΐνης και των μεταβολιτών της μπορεί να είναι μειωμένη σε καρδιακή, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις σε μη-κλινικές γενικής τοξικότητας μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η HCl λιδοκαΐνη δεν έχει εμφανίσει καμία γονοτοξικότητα όταν εξετάστηκε *in vitro* ή *in vivo*. Το προϊόν υδρόλυσης και μεταβολίτης της, η 2,6-ξυλιδίνη, εμφάνισε μικτή γονοτοξική δραστηριότητα σε διάφορους προσδιορισμούς ιδιαίτερα μετά από τη μεταβολική ενεργοποίηση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με λιδοκαΐνη. Μελέτες που διεξήχθησαν με το μεταβολίτη 2,6-ξυλιδίνη αναμειγμένο στη διαίτα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων είχαν ως αποτέλεσμα κυτταροτοξικότητα σχετιζόμενη με την αγωγή και υπερπλασία του ρινικού οσφρητικού επιθηλίου ενώ παρατηρήθηκαν καρκινώματα και αδενώματα στη ρινική κοιλότητα. Βρέθηκαν επίσης ογκογενείς αλλαγές στο ήπαρ και τον υποδόριο ιστό. Επειδή ο κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι ασαφής, η μακροχρόνια αγωγή με υψηλές δόσεις λιδοκαΐνης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η λιδοκαΐνη δεν είχε καμία επίδραση στην γενική αναπαραγωγική απόδοση, στη θηλυκή γονιμότητα ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη/τερατογενετικότητα σε αρουραίους σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 50 φορές και άνω αυτών που παρατηρούνται στους ασθενείς.

Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ατελείς όσον αφορά την ανδρική γονιμότητα, τον τοκετό ή την μετανεογνική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αυτοκόλλητη στοιβάδα:

γλυκερόλη
υγρή σορβιτόλη, κρυσταλλική
νατριούχος καραμελλόζη
προπυλενογλυκόλη (E1520)
ουρία
καολίνης βαρύς
τρυγικό οξύ
ζελατίνη
πολυβινυλαλκοόλη
γλυκινικό αργίλιο
αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)
πολυακρυλικό οξύ
πολυακρυλικό νάτριο
κεκαθαρισμένο ύδωρ

Υφασμα επένδυσης:

Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο - polyethylene terephthalate (PET)

Προστατευτικό κάλυμμα:

Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο - polyethylene terephthalate

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακελίσκου, το έμπλαστρο θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Διατηρείτε το φακελίσκο καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Επανασφραγιζόμενος φακελίσκος που αποτελείται από συμπολυμερές χάρτινου/πολυαιθυλενικού/αργλικού/αιθυλενικού μετα-ακρυλικού οξέος που περιέχει 5 έμπλαστρα.

Κάθε συσκευασία περιέχει 5, 10, 20, 25 ή 30 έμπλαστρα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μετά τη χρήση το έμπλαστρο περιέχει ακόμα δραστική ουσία. Μετά την αφαίρεση, τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρα θα πρέπει να αναδιπλώνονται στο μισό, με την αυτοκόλλητη επιφάνεια προς τα μέσα ώστε η αυτοκόλλητη στοιβάδα να μην παραμένει εκτεθειμένη και το έμπλαστρο θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GRUNENTHAL GMBH – Zieglerstrasse 6 – 52078 Aachen - Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

83005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

7-12-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ