

SmPC Poland

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rapydan, 70 mg + 70 mg, plaster leczniczy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden plaster leczniczy zawiera 70 mg lidokainy i 70 mg tetrakainy.

Substancje pomocnicze: 0,35 mg metylu parahydroksybenzoesan, 0,07 mg propylu parahydroksybenzoesan

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Plaster leczniczy.

Owalny, jasnobrązowy plaster (o wymiarach około 8,5 cm x 6,0 cm) z usuwalną nieprzezroczystą tacką plastikową.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Znieczulenie powierzchniowe skóry w związku z wkłuciem igły i w przypadkach powierzchniowych zabiegów chirurgicznych (takich jak wycięcie różnych zmian skórnych i biopsja trepanem) na niezmienionej chorobowo, nienaruszonej skórze u osób dorosłych.

Znieczulenie powierzchniowe skóry związane z wkłuciem igły w niezmienioną chorobowo, nienaruszoną skórę u dzieci w wieku powyżej 3 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku): 1 lub maksymalnie 4 plastry jednocześnie. Maksymalnie 4 plastry w ciągu 24 godzin.

Dzieci w wieku powyżej 3 lat: 1 lub maksymalnie 2 plastry jednocześnie. Maksymalnie 2 plastry w ciągu 24 godzin.

Czas nałożenia plastra: 30 minut. Plaster należy stosować przez 30 minut przed wkłuciem igły lub powierzchniowym zabiegiem operacyjnym, ponieważ krótszy czas stosowania może zmniejszyć skuteczność plastra.

Należy pamiętać, że plaster leczniczy zawiera składnik uwalniający ciepło, który może osiągać maksymalną temperaturę 40°C przy średniej temperaturze od 26°C do 34°C.

W razie konieczności włosy z obszaru, gdzie ma być nałożony plaster, można wyciąć (nie golić) przed nałożeniem plastra, aby zapewnić odpowiedni kontakt plastra ze skórą.

Plastry lecznicze Rapydan są przeznaczone do jednorazowego stosowania i należy je wykorzystać niezwłocznie po otwarciu saszetki.

Zużyte plastry należy wyrzucić przestrzegając zaleceń podanych w punkcie 6.6.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat:

Zdecydowanie nie zaleca się stosowania plastra Rapydan u dzieci w wieku poniżej 3 lat z powodu niewystarczających danych klinicznych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, nerek i serca:

Rapydan należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nerek i serca (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, boran sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na miejscowo działające anestetyki o budowie amidowej lub estrowej lub na kwas paraaminobenzoesowy (produkt uboczny metabolizmu tetrakainy).

Plastra Rapydan nie należy stosować na błony śluzowe lub w miejscach z uszkodzoną barierą skórą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Umieszczenie plastra na dłuższy okres lub nałożenie większej niż zalecana liczby plastrów może prowadzić do nasilonego wchłaniania lidokainy i tetrakainy w krążeniu ogólnym z towarzyszącymi ciężkimi, ogólnymi objawami.

Plaster należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub serca oraz u osób ze zwiększoną wrażliwością na działanie lidokainy i tetrakainy na krążenie ogólne, takimi jak ostre stany chorobowe lub ogólnie zły stan zdrowia.

Możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych lub rzekomoanafilaktycznych związanych z lidokainą, tetrakainą lub innymi składnikami plastra Rapydan. Występowanie takich reakcji związane jest częściej z tetrakainą niż z lidokainą.

Pracownikom służby zdrowia zaleca się unikanie bezpośredniego kontaktu z plastrem lub skórą mającą kontakt z plastrem w celu uniknięcia kontaktowego zapalenia skóry.

Rapydan zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu – substancje, które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu opóźnionego).

Rapydan należy stosować ostrożnie w pobliżu oczu, gdyż w badaniach podobnych produktów na zwierzętach zaobserwowano silne podrażnienie rogówki. W razie kontaktu plastra Rapydan z okiem należy natychmiast przepłukać oko wodą lub roztworem chlorku sodu i chronić je do chwili powrotu czucia.

Lidokaina wykazuje działanie bakteriobójcze i przeciwwirusowe w stężeniach powyżej 0,5% do 2%. Z tego względu należy dokładnie obserwować reakcję immunologiczną po podskórnym podaniu żywych szczepionek (np. BCG).

Rapydan zawiera składnik uwalniający ciepło, który może osiągać maksymalną temperaturę do 40°C przy średniej temperaturze wynoszącej od 26°C do 34°C.

Plastra Rapydan nie należy stosować pod okluzyjnymi opatrunkami w związku z uwalnianiem ciepła przez plaster.

W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym zdecydowanie nie zaleca się stosowania plastra u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dostępne dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na lidokainę (AUC i C_{max}) jest odwrotnie proporcjonalna do wieku. W pojedynczym badaniu obejmującym dzieci w wieku poniżej 3 lat maksymalne stężenie lidokainy obserwowane u jednego dziecka wynosiło 331 ng/ml w porównaniu do 63,3 ng/ml i 12,3 ng/ml w przypadku dzieci odpowiednio w wieku od 3 do 6 lat i od 7 do 12 lat. Podczas stosowania plastra Rapydan stopień ekspozycji na lidokainę jest zmienny, a ponieważ wiadomo, że stężenie wynoszące około 1000 ng/ml wywiera działanie przeciwartmyczne, możliwe jest, że dzieci w wieku poniżej 3 lat mogą być narażone na stężenie lidokainy związane z takim działaniem (patrz punkt 5.2). Stężenia tetrakainy w osoczu w tej grupie wiekowej po zastosowaniu jednego lub dwóch plastrów były tak małe, że nie zaobserwowano wpływu dawki ani wieku. Podczas stosowania plastrów leczniczych u dzieci należy zadbać aby plaster pozostawał na miejscu w celu zmniejszenia ryzyka połknięcia lub kontaktu z oczami, które mogą nastąpić, jeśli dziecko manipuluje plastrem.

Zużyte plastry

Ze względu na ochronę środowiska i bezpieczeństwo, zużyte plastry należy utylizować zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ryzyko dodatkowej toksyczności ogólnoustrojowej należy rozważyć, gdy plastry lecznicze Rapydan są stosowane u pacjentów otrzymujących leki przeciwartmyczne klasy I (takie jak chinidyna, dyzopiramid, tokainid i meksyletyna) oraz leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron) lub inne produkty zawierające środki miejscowo znieczulające.

W przypadku stosowania plastrów Rapydan jednocześnie z innymi produktami zawierającymi lidokainę i (lub) tetrakainę należy uwzględnić skumulowane działanie wszystkich preparatów.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane oparte na ograniczonej liczbie ekspozycji na lek kobiet w ciąży nie wykazały działań niepożądanych lidokainy i tetrakainy na ciążę lub zdrowie płodu i noworodka. Badania wpływu lidokainy na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy u zwierząt (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Badania na zwierzętach nie wykazują jednak bezpośredniego lub pośredniego działania szkodliwego na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u kobiet w ciąży.

Laktacja

Lidokaina, a prawdopodobnie również tetrakaina, przenikają do mleka kobiecego (stosunek osocze/mleko dla lidokainy wynosi 0,4, a dla tetrakainy nie został ustalony), niemniej wydaje się, że ryzyko wpływu na dziecko przy stosowaniu zalecanych dawek jest niewielkie. W związku z tym, w trakcie stosowania plastrów Rapydan można kontynuować karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rapydan nie ma żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: rumień, obrzęk i zblednięcie skóry, które występują odpowiednio u 71%, 12% i 12% pacjentów (patrz poniżej). Reakcje te były na ogół łagodne, przejściowe i ustępowały po przerwaniu leczenia.

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych zostały wymienione poniżej według konwencji MedDRA dotyczącej częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$) i bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: Ból, zaburzenia smaku

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Rumień, zblednięcie skóry

Często: Wysypka

Niezbyt często: Wysypka pęcherzykowa, świąd, kontaktowe zapalenie skóry

Rzadko: Pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa, odbarwienie skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Obrzęk

Niezbyt często: Reakcja w miejscu nałożenia plastra

Możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych lub rzekomoanafilaktycznych związanych z lidokainą, tetrakainą lub innymi składnikami plastra Rapydan. Takie reakcje mogą występować częściej po tetrakainie niż po lidokainie.

Układowe działania niepożądane po prawidłowym użyciu plastra Rapydan są mało prawdopodobne z uwagi na niewielką wchłanianą dawkę (patrz punkt 5.2.).

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność ogólnoustrojowa jest bardzo mało prawdopodobna jeżeli plastry Rapydan stosowane są we właściwy sposób. W przypadku wystąpienia działań toksycznych można się spodziewać, że objawy będą podobne do objawów obserwowanych po miejscowym zastosowaniu znieczulenia, tzn. objawy pobudzenia OUN, a w ciężkich przypadkach – depresja OUN i depresja mięśnia sercowego.

Ciężkie objawy neurologiczne (napady drgawkowe, depresja OUN) wymagają leczenia objawowego, takiego jak wentylacja wspomagana i podanie leków spazmolitycznych. Ze względu na powolne wchłanianie ustrojowe, pacjenta z objawami toksyczności należy obserwować przez kilka godzin po ustąpieniu tych objawów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: miejscowy środek znieczulający: amidy, lidokaina w połączeniach
Kod ATC: NO1BB52.

Plaster leczniczy Rapydan zawiera lidokainę (miejscowy środek znieczulający o budowie amidowej) i tetrakainę (miejscowy środek znieczulający o budowie estrowej). Po umieszczeniu plastra następuje znieczulenie skóry poprzez uwalnianie lidokainy i tetrakainy do warstw naskórka i skóry właściwej w pobliżu receptorów bólowych i zakończeń nerwów w skórze. W ten sposób następuje blokowanie kanałów jonów sodowych niezbędnych do zainicjowania i przewodzenia impulsów nerwowych, co prowadzi do miejscowego znieczulenia. Stopień znieczulenia zależy od czasu pozostawiania plastra na skórze.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Ekspozycja układowa na obie substancje czynne jest zależna od dawki, czasu umieszczenia plastra, grubości skóry (zróżnicowana w poszczególnych częściach ciała) i stanu skóry. Jednoczesne umieszczenie dwóch lub czterech plastrów leczniczych Rapydan na 60 minut wywoływało maksymalne stężenia lidokainy w osoczu poniżej 9 ng/ml, podczas gdy stężenia tetrakainy w osoczu znajdowały się poniżej granicy oceny ilościowej u wszystkich pacjentów (n = 22). Umieszczanie na 30 minut kolejno czterech plastrów leczniczych Rapydan w 60-minutowych odstępach wywoływało maksymalne stężenia lidokainy w osoczu poniżej 12 ng/ml, podczas gdy stężenia tetrakainy w osoczu znajdowały się poniżej granicy oceny ilościowej u dorosłych (n = 11).

Plaster leczniczy zawiera składnik uwalniający ciepło, który może osiągać maksymalną temperaturę do 40°C przy średniej temperaturze wynoszącej 26-34°C. Badania farmakokinetyczne nie ujawniły dowodów zwiększonego lub szybszego wchłaniania leku w wyniku działania składnika uwalniającego ciepło.

Dystrybucja:

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 0,8 do 1,3 l/kg. Około 75% lidokainy wiąże się z białkami osocza (głównie kwaśną alfa-1-glikoproteina). Objętość dystrybucji i wiązanie z białkami dla tetrakainy nie zostały ustalone ze względu na jej szybką hydrolizę w osoczu.

Metabolizm i eliminacja:

Lidokaina jest eliminowana głównie w drodze metabolizmu. W przekształcaniu do monoetyloglicynoksylicydy (ang. MEGX) i dalej do glicynoksylicydy (ang. GX) pośredniczy głównie CYP1A2 i w mniejszym stopniu CYP3A4. MEGX jest metabolizowany do 2,6-ksylidyny. 2,6-ksylidyna jest następnie metabolizowana przez CYP2A6 do 4-hydroksy-2,6-ksylidyny, która stanowi główny metabolit w moczu (80%) i jest wydalana w postaci sprzężonej. MEGX posiada aktywność farmakologiczną podobną do lidokainy, podczas gdy GX wykazuje mniejszą aktywność farmakologiczną.

Tetrakaina ulega szybkiej hydrolizie w wyniku działania esteraz w osoczu. Główne metabolity tetrakainy to kwas paraaminobenzoesowy i dietyloaminoetanol, których aktywność nie została określona.

Nie jest znany stopień, w jakim lidokaina i tetrakaina są metabolizowane w skórze. Lidokaina i jej metabolity są wydalane przez nerki. Ponad 98% wchłoniętej dawki lidokainy jest wydalane z moczem

w postaci metabolitów lub w stanie niezmienionym. U dorosłych mniej niż 10% lidokainy jest wydalane w postaci niezmienionej, a u noworodków – około 20%. Klirens ogólnoustrojowy wynosi około 8-10 ml/min na kg mc.

Okres półtrwania w fazie eliminacji lidokainy z osocza po podaniu dożylnym wynosi około 1,8 godziny. Okres półtrwania i klirens tetrakainy nie zostały ustalone u ludzi, niemniej w osoczu szybko następuje jej hydroliza.

Dzieci:

Dane farmakokinetyczne u dzieci są ograniczone, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 3 lat. W pojedynczym badaniu u dzieci prowadzonym do tej pory, jedynie dziewięcioro dzieci w wieku poniżej 3 lat otrzymało Rapydan; spośród tej liczby jedynie 4 ukończyło pełne pobranie próbek farmakokinetycznych a od jednego dziecka nie pobrano żadnych próbek. Nie można wykluczyć ryzyka wyższej ekspozycji układowej u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dostępne dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na lidokainę (AUC i C_{max}) jest odwrotnie proporcjonalna do wieku. Na ogół toksyczność można zaobserwować przy stężeniach lidokainy we krwi powyżej 5000 ng/ml a stężenia od 1000 ng/ml wywierają działanie przeciwarrytmiczne.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dostępności C_{max} dla lidokainy i tetrakainy według wieku i rodzaju leczenia. W związku z ograniczoną liczbą pacjentów poddanych działaniu nie można wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków odnośnie bezpieczeństwa stosowania na podstawie danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Parametr	Od 4 miesięcy do 2 lat		Od 3 do 6 lat		Od 7 do 12 lat		
	1 plaster	2 plastry	1 plaster	2 plastry	1 plaster	2 plastry	
C_{max} (ng/ml) lidokainy	średnie	14,3	141	13,4	16,8	4,7	2,1
	zakres	6,6 – 22,1	4,6 – 331	2,0 – 63,3	5,0 – 33,8	0 – 12,3	0 – 4,9
	n	2	6	7	7	9	5
C_{max} (ng/ml) tetrakainy	średnie	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
	zakres		0 – 1,33	0 – 3,97		0 – 64,9	
	n	2	6	7	7	9	6

Pacjenci w podeszłym wieku:

Po jednoczesnym umieszczeniu dwóch plastrów leczniczych Rapydan na 60 minut u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat, n = 12) maksymalne stężenie lidokainy w osoczu wyniosło 6 ng/ml, natomiast stężenie tetrakainy było niewykrywalne (<0,9 ng/ml). W badaniach po podawaniu dożylnym okres półtrwania w fazie eliminacji lidokainy był statystycznie znamienne dłuższy u pacjentów w podeszłym wieku (2,5 godziny) niż u młodszych osób (1,5 godziny).

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności serca, nerek i wątroby: Nie przeprowadzono żadnych specjalnych badań farmakokinetycznych. Okres półtrwania lidokainy może się wydłużyć w przypadku zaburzeń czynności serca lub wątroby. Nie ustalono okresu półtrwania dla tetrakainy ze względu na jej hydrolizę w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia rozrodu

Lidokaina: W badaniach rozwoju zarodka i płodu szczurów i królików z dawkowaniem leku podczas organogenezy nie zaobserwowano żadnych działań teratogennych. Jednak badania na zwierzętach nie są pełne w zakresie wpływu na przebieg ciąży, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy.

Tetrakaina: Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność u szczurów przy podawaniu toksycznej dawki. W badaniach rozwoju zarodka i płodu szczurów i królików z dawkowaniem leku podczas organogenezy nie zaobserwowano żadnych działań teratogennych. Nie zaobserwowano żadnych działań u potomstwa szczurów leczonych dawką toksyczną dla matki w późnym okresie ciąży i laktacji. Ze względu na brak danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej u szczurów, nie można dokonać porównania z ekspozycją u ludzi.

Lidokaina i tetrakaina: W badaniach rozwoju zarodka i płodu z dawkowaniem leku podczas organogenezy nie zaobserwowano żadnych działań teratogennych.

Genotoksyczność i rakotwórczość

W badaniach genotoksyczności lidokainy i tetrakainy uzyskano wynik negatywny. Rakotwórczość lidokainy i tetrakainy nie była badana. Metabolit lidokainy, 2,6-ksylidyna, posiada potencjał genotoksyczny *in vitro*. W badaniu rakotwórczości u szczurów z ekspozycją na 2,6-ksylidynę *in utero* oraz po urodzeniu i w trakcie ich życia zaobserwowano guzy w jamie nosowej, tkance podskórnej i wątrobie. Znaczenie kliniczne obserwacji dotyczących guzów przy krótkotrwałym, przerywanym i miejscowym stosowaniu lidokainy jest nieznane. Jednak biorąc pod uwagę krótki okres trwania stosowania plastra Rapydan nie przewiduje się działań rakotwórczych.

Brak dodatkowych danych przedklinicznych istotnych dla oceny bezpieczeństwa poza informacjami podanymi w niniejszej charakterystyce produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

alkohol poliwinylowy
sorbitolu monopalmitynian
woda oczyszczona
metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
warstwa z włókna syntetycznego pokryta boranem sodu

nieprzepuszczalna warstwa rozdzielająca nakładana termicznie: laminat (polietylen i aluminium)
pokryty akrylanową warstwą klejącą
warstwa przylegająca: polietylen i akrylanowa warstwa klejąca
warstwa rozgrzewająca CHADD: żelazo, proszek; węgiel aktywny, sodu chlorek i mączka drzewna umieszczone w papierze filtracyjnym
zewnątrzna warstwa zabezpieczająca: warstwa polietylenowa pokryta jednostronnie akrylanową warstwą klejącą

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy plaster leczniczy jest umieszczony w ochronnej plastikowej tacce (HDPE), którą należy usunąć przed nałożeniem plastra.

Każdy plaster jest pakowany pojedynczo w saszetkę ochronną (laminat poliester/Aluminium/polietylen).

W opakowaniu zewnętrznym znajduje się 1, 2, 5, 10, 25 lub 50 saszetek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po użyciu plastry nadal zawierają duże ilości substancji czynnych. Zużyte plastry należy złożyć warstwą przylepną do środka (aby zakryć błonę regulującą uwalnianie leku), a następnie, ze względów bezpieczeństwa i ochrony środowiska, zwrócić do apteki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Zużytych plastrów nie wolno wyrzucać do kanalizacji, umieszczać w pojemnikach na płynne odpady lub wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Ten Holandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14748

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.07.2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.01.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-10-30