

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Versatis 700 mg zdravilni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak 10 cm x 14 cm obliž vsebuje 700 mg lidokaina (5 % m/m).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218) 14 mg

propilparahidroksibenzoat (E216) 7 mg

propilenglikol (E1520) 700 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zdravilni obliž

Bel hidrogelni obliž, ki vsebuje adhezivno podlago, ki je nanešena na netkano krovno plast iz polietilen tereftalata, kjer je vtisnjen napis "Lidocaine 5%" in pokrita s polietilen tereftalatno filmsko zaščitno plastjo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Versatis je namenjeno lažšanju simptomov nevropatske bolečine, ki se pojavi po predhodni okužbi z virusom herpes zoster (postherpetična nevralgija, PHN), pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in starejši bolniki

Na bolečem področju na koži je lahko obliž prilepljen enkrat dnevno največ 12 ur v obdobju 24 ur. Uporabi se lahko le število obližev, ki so potrebni za učinkovito zdravljenje. Če je potrebno, se lahko obliže, še preden se odstrani zaščitna plast, s škarjami razreže na manjše dele. Ne sme se uporabiti več kot treh obližev hkrati.

Obliž se nalepi na nepoškodovano, suho, nerazdraženo kožo (potem, ko so se mehurčki pasovca že posušili).

Obliž ne sme biti nalepljen več kot 12 ur. Preden se ponovno nalepi naslednji obliž, mora preteči vsaj 12 ur. Obliž se lahko nalepi podnevi ali ponoči.

Obliž je potrebno nalepiti na kožo takoj, ko se ga vzame iz vrečice in odstrani zaščitna plast s površine gela. Dlake v predelu kože, kjer želimo nalepiti obliž, je potrebno odstraniti s škarjicami in ne briti.

Izid zdravljenja naj bi se po 2-4 tednih ponovno ovrednotil. Če po tem obdobju ni odziva na zdravljenje z zdravilom Versatis (v obdobju, ko je obliž nalepljen in/ali v obdobju, ko ni nalepljen), je zdravljenje potrebno prekiniti, ker so lahko v takšnem primeru možna tveganja večja od koristi (glejte

poglavji 4.4 in 5.1). Pri dolgotrajni uporabi zdravila Versatis v kliničnih študijah se je pokazalo, da se je število uporabljenih obližev skozi čas zmanjšalo. Iz navedenega razloga je potrebno v rednih časovnih presledkih spremljati uspešnost zdravljenja, ter če je potrebno zmanjšati količino obližev potrebnih za prekritje bolečega področja na koži ali podaljšati obdobje brez obliža.

Ledvična okvara

Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je potrebno zdravilo Versatis uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Bolnikom z blago ali zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je potrebno zdravilo Versatis uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Versatis pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Ni razpoložljivih podatkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Uporaba obliža je kontraindicirana tudi pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na ostale lokalne anestetike iz amidne skupine npr. bupivakain, etidokain, mepivakain in prilokain.

Obliža se ne sme nalepiti na vneto ali poškodovano kožo kot so aktivne lezije zaradi virusa herpes zoster, atopični dermatitis ali rane.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obliža ne lepimo na sluznice. Izogibati se je potrebno stiku z očmi.

Obliž vsebuje propilenglikol (E1520), ki lahko draži kožo. Obliž vsebuje tudi metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Obliž je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s hudo srčno okvaro, s hudo ledvično okvaro ali s hudo jetrno okvaro.

Eden od presnovkov lidokaina, 2,6-ksilidin, se je pri podganah pokazal kot genotoksičen in kancerogen (glejte poglavje 5.3). Sekundarni presnovki so se pokazali kot mutageni. Klinična pomembnost te ugotovitve je še neznana. Zato je dolgotrajna terapija z zdravilom Versatis upravičena le v primeru terapevtske koristi za bolnika (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih študijah, kjer je bil za zdravljenje uporabljen obliž, pa niso poročali o klinično pomembnih interakcijah.

Ker so bile največje plazemske koncentracije lidokaina, izmerjene v kliničnih preskušanjih z obližem, nizke (glejte poglavje 5.2), so klinično pomembne farmakokinetične interakcije malo verjetne.

Čeprav je običajno absorpcija lidokaina iz kože majhna, je potrebno obliž previdno uporabljati pri bolnikih, ki se zdravijo z antiaritmiki skupine I (npr. tokainid, meksiletin) in drugimi lokalnimi anestetiki, ker ne moremo izključiti tveganja za aditivne sistemske učinke zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Lidokain prehaja preko posteljice. Ni zadostnih podatkov o uporabi lidokaina pri nosečnicah.

Študije na živalih ne nakazujejo teratogenosti lidokaina (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato zdravila Versatis ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Lidokain se izloča v materino mleko. Zaenkrat še ni študij o uporabi obliža pri doječih materah. Ker presnova lidokaina nastopi relativno hitro in skoraj v celoti poteka v jetrih, so pričakovane količine lidokaina, ki se izloči v materino mleko, zelo nizke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu na plodnost ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale vpliva na žensko plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je malo verjeten, ker je sistemska absorpcija minimalna (glejte poglavje 5.2).

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželene učinke lahko pričakujemo pri približno 16 % bolnikov. Večinoma gre za lokalizirane reakcije, ki so posledica narave zdravila.

Najpogostejše navedene neželene reakcije so na mestu uporabe obliža (npr. pekoč občutek, dermatitis, eritem, srbenje, izpuščaj, draženje kože in pojav mehurčkov).

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali iz študij z bolniki s postherpetično nevralgijo, ki so prejeli obliž. Navedeni so glede na organske sisteme in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	lezija kože
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Občasni	poškodba kože
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	reakcije na mestu aplikacije

Spodaj opisane učinke so zasledili pri bolnikih, ki so prejeli obliž v obdobju trženja:

Organski sistem	Neželeni učinek
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Zelo redki	odprta rana

Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivost

Vsi opisani neželeni učinki so bili praviloma blagi in zmerni. Pri manj kot 5 % bolnikov so bili razlog za prekinitev zdravljenja.

Sistemiški neželeni učinki so po pravilni uporabi obliža malo verjetni, ker so sistemske koncentracije lidokaina zelo nizke (glejte poglavje 5.2). Sistemiški neželeni učinki pri uporabi lidokaina so po naravi podobni kot pri ostalih amidnih lokalnih anestetikih (glejte poglavje 4.9).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje pri zdravljenju z obližem je malo verjetno. Ni pa mogoče izključiti, da lahko nepravilna uporaba, kot npr. sočasna uporaba večjega števila obližev, podaljšan čas aplikacije obliža ali uporaba obliža na poškodovani koži, vodi do višjih plazemskih koncentracij lidokaina kot običajno. Morebitni znaki sistemske toksičnosti so podobni tistim, ki jih opazimo po uporabi lidokaina kot lokalnega anestetika in lahko vključujejo naslednje znake in simptome:

omotico, bruhanje, dremavost, konvulzije, midriazo, bradikardijo, aritmijo in šok.

Pri prevelikem odmerjanju lidokaina, lahko postane, glede na sistemske koncentracije lidokaina, pomembno tudi že znano medsebojno delovanje z drugimi zdravili kot so: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci CYP3A4 (npr. derivati imidazola, makrolidi) in antiaritmiki.

Če sumimo, da gre za preveliko odmerjanje, obliž odstranimo in če je klinično potrebno, bolniku nudimo podporne ukrepe. Za lidokain ne obstaja antidot.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: lokalni anestetiki, amidi

Oznaka ATC: N01 BB02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Versatis ima dvojni mehanizem delovanja, in sicer farmakološko delovanje difundiranega lidokaina in mehansko delovanje hidrogelnega obliža, ki zaščiti preobčutljivo področje.

Lidokain, ki ga vsebuje Versatis obliž, stalno prehaja v kožo in s tem zagotavlja lokalni analgetični učinek. Mehanizem njegovega delovanja temelji na stabilizaciji membran živčnih celic, kar povzroči zmanjšanje števila natrijevih kanalov in zaradi tega zmanjšanje bolečine.

Klinična učinkovitost

Obvladovanje bolečine pri PHN je težavno. Obstaja dokaz o učinkovitosti zdravila Versatis pri lajšanju simptomov alodinije pri PHN v nekaterih primerih (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost zdravila Versatis je bila potrjena v študijah pri postherpetični nevralgiji.

Narejeni sta bili dve večji nadzorovani študiji, kjer so ocenjevali učinkovitost zdravilnega obliža s 700 mg lidokaina.

Bolnike za prvo študijo so pridobili iz skupine bolnikov, za katere se je smatralo, da se že odzivajo na zdravlilo. Šlo je za navzkrižno študijo 14-dnevnega zdravljenja z zdravilnim obližem s 700 mg lidokaina in nato s placebom ali ravno obratno. Primarni cilj študije je bil čas, ko so bolniki izstopili iz študije, ker je bilo njihovo olajšanje bolečine dve točki nižje kot običajno po 6-točkovni lestvici (obsega stanje od najmanjšega do popolnega olajšanja bolečine). V študiji je sodelovalo 32 bolnikov, od katerih je 30 bolnikov študijo zaključilo. Srednji čas za prekinitev študije v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, je bil 4 dni in v skupini bolnikov, ki je prejela učinkovino, 14 dni (p vrednost < 0,001); nihče iz skupine, ki je prejela učinkovino, ni prekinil 14-dnevnega obdobja zdravljenja.

V drugo študijo je bilo vključenih 265 bolnikov s postherpetično nevralgijo, ki so 8 tednov prejeli zdravilni obliž s 700 mg lidokaina. Šlo je za odprto študijo aktivnega zdravljenja, v kateri je približno 50 % bolnikov imelo dober odziv na zdravljenje, kar pomeni vsaj 4 točke na 6-točkovni lestvici, ki ocenjuje stopnjo olajšanja bolečine od najnižjega do popolnega olajšanja bolečine. 71 naključno razporejenih bolnikov je prejelo ali placebo ali zdravilni obliž s 700 mg lidokaina od 2 do 14 dni. Primarni cilj študije je bil definirani kot pomanjkanje učinkovitosti po dveh zaporednih dnevih, ker je bilo olajšanje bolečine dve točki nižje kot običajno po 6-točkovni lestvici (lestvica od najnižjega do popolnega olajšanja bolečine), kar je vodilo do prekinitve zdravljenja. Zaradi pomanjkanja koristi zdravljenja je iz študije izstopilo 9 od 36 bolnikov, ki so prejeli učinkovino in 16 od 35 bolnikov, ki so prejeli placebo.

Post hoc analize druge študije so pokazale, da je začetni odziv neodvisen od trajanja že obstoječe PHN. Stališče, da imajo bolniki z dolgotrajno PHN (> 12 mesecev) večje koristi od aktivnega zdravljenja, je podprto z dejstvom, da je ta skupina bolnikov pogosteje izpadla iz študije zaradi pomanjkanja učinkovitosti po prehodu na placebo med dvojno slepim izstopnim delom te študije.

V nadzorovani odprti študiji je zdravilo Versatis pokazalo primerljivo učinkovitost s pregabalinom pri 98 bolnikih s PHN in ugoden varnostni profil.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Če se zdravilni obliž s 700 mg lidokaina uporabi v največjem priporočenem odmerku (3 obliži hkrati za 12 ur), je sistemsko razpoložljivo le 3 ± 2 % celotnega odmerka lidokaina, kar je podobno tako pri enkratni aplikaciji kot pri večkratni.

Populacijska kinetična analiza v študijah klinične učinkovitosti pri bolnikih s PHN je pokazala srednjo najvišjo koncentracijo lidokaina 45 ng/ml po uporabi 3 obližev hkrati 12 ur na dan po ponavljanju se uporabi do 1 leta. Ta koncentracija je v povezavi z opažanji v farmakokinetičnih študijah pri bolnikih s PHN (52 ng/ml) in zdravih prostovoljcih (85 ng/ml in 125 ng/ml).

Težnja po kopičenju lidokaina in njegovih presnovkov MEGX, GX in 2,6-ksilidina ni bila opažena. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo opaženo znotraj prvih štirih dni.

Populacijska kinetična analiza je pokazala, da pri povečevanju števila obližev (od 1 do 3 obližev), ki se uporabijo hkrati, sistemska izpostavljenost narašča manj kot premo sorazmerno s številom uporabljenih obližev.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji lidokaina zdravim prostovoljcem je bil volumen porazdelitve $1,3 \pm 0,4$ l/kg (srednja vrednost $\pm$ S.D.; $n = 15$). Volumen porazdelitve lidokaina ni bil odvisen od starosti. Volumen porazdelitve se zmanjša pri bolnikih s srčnim popuščanjem in poveča pri bolnikih z obolenjem jeter. V plazemskih koncentracijah po uporabi obliža je približno 70 % lidokaina vezanega na plazemske beljakovine. Preko posteljice in krvno možganske pregrade prehaja lidokain najverjetneje s pasivno difuzijo.

Biotransformacija

Lidokain se v jetrih hitro presnavlja v številne presnovke. Glavna presnovna pot za lidokain je N-dealkilacija do monoetilglicinksilidida (MEGX) in glicinksilidida (GX). Oba omenjena presnovka sta manj aktivna kot lidokain in se pojavljata v nizkih koncentracijah. Oba se hidrolizirata v 2,6-ksilidin, ki se pretvori v konjugiran 4-hidroksi-2,6-ksilidin.

Presnovek, 2,6-ksilidin, ima neznano farmakološko aktivnost ampak kaže karcinogeni potencial pri podganah (glejte poglavje 5.3). Populacijska kinetična analiza je pokazala srednjo najvišjo koncentracijo 2,6-ksilidina 9 ng/ml po ponavljajoči se dnevni uporabi do 1 leta. To je potrjeno s farmakokinetično študijo faze I. Podatki o presnovi lidokaina v koži niso znani.

Izločanje

Lidokain in njegovi presnovki se izločajo preko ledvic. Več kot 85 % odmerka se v urinu nahaja v obliki presnovkov ali učinkovine. Manj kot 10 % odmerka lidokaina se izloči nespremenjenega. Glavni presnovek v urinu je konjugat 4-hidroksi-2,6-ksilidina, ki predstavlja med 70 do 80 % odmerka, ki se izloči v urinu. 2,6-ksilidin se izloči v urinu v manj kot 1 % odmerka. Srednji razpolovni čas izločanja lidokaina po uporabi obliža pri zdravih prostovoljcih je 7,6 ure. Izločanje lidokaina in njegovih presnovkov je lahko upočasnjeno pri srčni, ledvični ali jetrni insuficienci.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih študijah splošne toksičnosti so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Lidokainijev klorid ni pokazal genotoksičnosti v in-vitro ali in-vivo raziskavah. Njegov hidrolizirani produkt in presnovek, 2,6-ksilidin, sta pokazala mešano genotoksično aktivnost v mnogih raziskavah, še posebej po presnovni aktivaciji.

Z lidokainom ni bilo izvedenih študij kancerogenosti. V študijah, kjer so presnovek 2,6-ksilidin mešali v hrano samcev in samic podgan, so opazili s terapijo povezano citotoksičnost, hiperplazijo vohalnega epitelija v nosu in nastanek tumorjev in adenomov v nosni votlini. Tumorske spremembe so bile najdene tudi v jetrih in podkožju. Ker je tveganje za človeka še nejasno, je odsvetovano dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki lidokaina.

Lidokain nima vpliva na splošne reproduktivne sposobnosti, na plodnost samic ali na embriofetalni razvoj/teratogenost pri podganah pri plazemskih koncentracijah, ki so več kot do 50-krat višje kot tiste, ki so jih izmerili pri bolnikih.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na porod, postnatalni razvoj ali moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Samolepilna plast:

glicerol
tekoči sorbitol
natrijev karmelozat
propilenglikol (E1520)
sečnina
težki kaolin
vinska kislina
želatina
polivinilalkohol
aluminijev glicinat
dinatrijev edetat
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
poliakrilna kislina
natrijev poliakrilat
prečiščena voda

Krovna plast:

polietilen tereftalat (PET)

Zaščitna plast:

polietilen tereftalat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 14 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Po prvem odprtju je potrebno vrečico hraniti tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka vrečica, ki se jo lahko po odprtju ponovno zapre in je narejena iz papirja/polietilena/aluminija/etilena in metakrilne kisline, kopolimerja, vsebuje 5 obližev.

Vsaka škatla vsebuje 5, 10, 20, 25 ali 30 obližev. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Po uporabi obliž še vedno vsebuje učinkovino. Ko se obliž odstrani, je potrebno uporabljeni obliž prepogniti na pol, tako da je lepilna plast na notranji strani in samolepilna plast ni vidna. Tak obliž se odstrani.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01632/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 11. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 8. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 5. 2018