

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VERSATIS 700 mg léčivá náplast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna náplast o rozměrech 10 x 14 cm obsahuje lidocainum 700 mg (ekvivalentní 5% w/w).

Pomocné látky se známým účinkem:

Methylparaben (E218) 14 mg

Propylparaben (E216) 7 mg

Propylenglykol (E1520) 700 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Léčivá náplast.

Bílá hydrogelová náplast obsahující adhezivní materiál, nanesený na netkaný pegoterátový podklad s vyraženým nápisem „Lidocaine 5%“ a překrytý odstranitelnou pegoterátovou fólií.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Versatis je indikován k symptomatické léčbě neuropatické bolesti po prodělané infekci virem herpes zoster (postherpetická neuralgie, PHN) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a starší pacienti

Náplast se aplikuje na bolestivé místo 1krát denně, po dobu až 12 hodin v průběhu 24 hodin. Používá se pouze takový počet náplastí, který je zapotřebí k účinné léčbě. V případě potřeby lze náplast zmenšit pomocí nůžek před odstraněním krycí vrstvy. Celkově se nemá použít najednou více než 3 náplastí.

Náplast musí být přiložena na intaktní, suchou, nepodrážděnou kůži (po zhojení pásového oparu).

Náplast nesmí být přiložena déle než 12 hodin. Následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin. Náplast může být aplikována během dne nebo noci.

Náplast musí být aplikována na kůži bezprostředně po vyjmutí ze sáčku a po odstranění krycí vrstvy z povrchu náplasti. Ochlupení z postižené části musí být ostříháno nůžkami (neholit).

Léčebný efekt má být opakovaně vyhodnocován každé 2-4 týdny. Jestliže po této době nedojde k odpovědi na přípravek Versatis (v době používání a / nebo v průběhu období bez náplasti), musí být léčba přerušena, protože v takovém případě by potenciální riziko mohlo převýšit přínos léčby (viz bod 4.4 a 5.1). V rámci klinických hodnocení bylo zjištěno, že při dlouhodobém používání přípravku Versatis počet použitých náplastí časem klesl. Proto má být léčba pravidelně vyhodnocována s ohledem na to, zda lze snížit počet náplastí potřebných k aplikaci na bolestivou oblast nebo prodloužit interval bez náplasti.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo střední poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nevyžaduje.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být přípravek Versatis používán pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo střední poruchou funkce jater se úprava dávkování nevyžaduje.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Versatis používán pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Versatis u pacientů mladších 18 let nebyla prokázána. Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Tato náplast je rovněž kontraindikována u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiná lokální anestetika amidového typu, např. bupivakain, etidokain, mepivakain a prilokain.

Náplast nesmí být přiložena na zánětlivě změněnou nebo poškozenou kůži, jako např. aktivní léze herpes zoster, atopická dermatitida nebo rány.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Náplast nesmí být aplikována na sliznice. Náplast se nesmí dostat do kontaktu s očima.

Náplast obsahuje propylenglykol (E1520), který může vyvolat podráždění kůže. Obsahuje také methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které mohou vyvolat alergické reakce (eventuálně opožděného typu).

U pacientů s vážnou srdeční poruchou, vážnou poruchou funkce ledvin nebo vážnou poruchou funkce jater se má náplast používat s opatrností.

Jeden z metabolitů lidokainu, 2,6-xyloidin, se ukázal být genotoxický a karcinogenní u potkanů (viz bod 5.3). Sekundární metabolity vykazovaly mutagenní působení. Klinický význam těchto nálezů není znám. Proto je dlouhotrvající léčba přípravkem Versatis opodstatněná pouze v případě léčebného prospěchu pro pacienta (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Při klinických hodnoceních náplasti nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní interakce.

Jelikož maximální plazmatické koncentrace lidokainu zjištěné v průběhu klinických hodnocení náplastí byly nízké (viz bod 5.2), klinicky relevantní farmakokinetické interakce nejsou pravděpodobné.

Přestože normální absorpce lidokainu z kůže je nízká, u pacientů léčených antiarytmiky I. třídy (např. tokainid, mexiletin) a jinými lokálními anestetiky je třeba opatrnosti, protože nelze vyloučit riziko kumulativního systémového účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Lidokain prostupuje placentou. Nicméně, nejsou dostatečné údaje o podávání lidokainu těhotným ženám.

Studie na zvířatech nenaznačují potenciální teratogenní účinky lidokainu (viz bod 5.3).

Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Versatis proto nemá být během těhotenství používán, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Lidokain je vylučován do mateřského mléka. Neexistují však žádné studie o používání náplasti u kojících žen. Jelikož metabolismus lidokainu probíhá relativně rychle a téměř kompletně v játrech, předpokládá se, že do mateřského mléka se vyloučí pouze velmi nízké hladiny lidokainu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinků na fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky na fertilitu u samic.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Vliv na schopnost řídit a používat stroje je nepravděpodobný, protože systémová absorpce je minimální (viz bod 5.2).

4.8 Nežádoucí účinky

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Přibližně u 16% pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Jsou to místní reakce, dané podstatou léčivého přípravku.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace (např. pálení, dermatitida, erytém, pruritus, vyrážka, podráždění kůže a puchýřky).

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky, které byly hlášeny v průběhu klinických hodnocení u pacientů s postherpetickou neuralgií, léčených náplastmi. Jsou uvedeny podle orgánových systémů a četností. Četnost je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánový systém	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté	Kožní léze
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Méně časté	Poranění kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Reakce v místě aplikace

Během postmarketingového sledování pacientů léčených náplastí byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Orgánový systém	Nežádoucí účinek
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Velmi vzácné	Otevřená rána
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita

Všechny nežádoucí účinky byly převážně mírné nebo středně těžké intenzity. Méně než 5% z nich vedlo k přerušení léčby.

Systémové nežádoucí účinky jsou při správném používání náplasti nepravděpodobné, jelikož systémové koncentrace lidokainu jsou velmi nízké (viz bod 5.2). Systémové nežádoucí účinky lidokainu jsou podobné jako u ostatních lokálních anestetik amidového typu (viz bod 4.9).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování použitím náplasti není pravděpodobné, ale při nevhodném používání nemůže být vyloučeno. Může vést k vyšším plazmatickým koncentracím, než jsou normální, např. při použití nadměrného počtu náplastí současně, při prodloužení doby aplikace nebo při aplikaci náplasti na poškozenou kůži. Možné známky systémové toxicity po podání lidokainu budou mít podobný charakter jako po podání lokálního anestetika a mohou zahrnovat následující projevy a příznaky:

závratě, zvracení, ospalost, křeče, mydriáza, bradykardie, arytmie a šok.

Při předávkování mohou navíc nastat známé lékové interakce beta-blokátorů, inhibitorů CYP3A4 (např. deriváty imidazolu, makrolidy) a antiarytmik, vyplývající ze systémových koncentrací lidokainu.

V případě podezření na předávkování musí být náplast odstraněna a podle klinického stavu musí být provedena podpůrná opatření. Lidokain nemá žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetika, amidy

ATC kód: N01 BB02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku přípravku Versatis je dvojitý: farmakologický účinek uvolňovaného lidokainu a mechanický účinek hydrogelové náplasti, která chrání hypersenzitivní oblast.

Lidokain, který je v náplastí Versatis obsažen se rovnoměrně uvolňuje do kůže a působí tak lokálně analgeticky. Mechanismem tohoto účinku je stabilizace neuronálních membrán, o níž se

předpokládá, že snižuje počet sodíkových kanálů, což vede ke zmírnění bolesti.

Klinická účinnost

Zvládnutí bolesti u PHN je obtížné. V některých případech byla prokázána účinnost v symptomatické úlevě od alodynické složky PHN (viz bod 4.2).

Účinnost přípravku Versatis byla prokázána v klinických hodnoceních u pacientů s postherpetickou neuralgií.

Byly provedeny dvě hlavní kontrolované klinické studie hodnotící účinnost léčivé náplasti se 700 mg lidokainu.

Do prvního klinického hodnocení byli zařazeni pacienti z populace, u které se předpokládala pozitivní reakce na přípravek. Jednalo se o zkřížený design 14-ti denní léčby léčivou náplastí se 700 mg lidokainu následované placebem nebo obráceně. Primárním hodnoceným parametrem byla doba potřebná k vyřazení pacientů, u nichž byla úleva od bolesti o dva stupně nižší, než jejich normální odpověď na 6-ti bodové škále (v rozmezí od špatné po úplnou úlevu). Klinické hodnocení dokončilo 30 ze 32 pacientů. Medián doby vyřazení byl u placeba 4 dny a u aktivní substance 14 dnů ($p < 0,001$); nikdo z pacientů používajících aktivní náplast neukončil studii během 2 týdnů léčebné fáze.

Do druhého klinického hodnocení bylo zařazeno 265 pacientů s postherpetickou neuralgií do 8-mi týdenního otevřeného klinického hodnocení léčby aktivní léčebnou náplastí se 700 mg lidokainu. V tomto nekontrolovaném uspořádání odpovědělo na léčbu přibližně 50% pacientů (hodnoceno nejméně čtyřmi stupni na 6-ti bodové škále v rozmezí od špatné po úplnou úlevu). Celkem bylo randomizováno 71 pacientů do skupin používajících buď náplast s placebem, nebo se 700 mg lidokainu po dobu 2-14 dnů. Primární hodnocený parametr byl definován jako nedostatečná účinnost ve dvou po sobě jdoucích dnech, kdy úleva od bolesti byla na 6-ti bodové škále o dva stupně nižší než normální reakce (v rozmezí od špatné po úplnou úlevu), vedoucí k vyřazení pacienta z léčby. Pro nedostatečný účinek bylo vyřazeno 9 z 36 pacientů na aktivní léčbě a 16 z 35 pacientů na placebu.

Následná analýza druhého klinického hodnocení ukázala, že počáteční odpověď byla nezávislá na době preexistující PHN. Nicméně názor, že pacienti s delším trváním PHN (> 12 měsíců) mají větší prospěch z aktivní léčby, podporuje zjištění, že tato skupina pacientů byla častěji vyřazována pro nedostatečnou účinnost po převedení na placebo během dvojité slepé vyřazovací fáze této studie.

V kontrolované open-label studii naznačoval Versatis srovnatelnou účinnost s pregabalinem u 98 pacientů s PHN s příznivým bezpečnostním profilem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při použití maximální doporučené dávky léčebné náplasti se 700 mg lidokainu (3 náplasti aplikované současně po dobu 12 hodin) je systémově dostupných kolem $3 \pm 2\%$ z celkové aplikované dávky lidokainu, a to podobně po jednorázovém i opakovaném podání.

Kinetické analýzy populace z klinických hodnocení účinnosti u pacientů trpících PHN ukázaly po současné aplikaci opakované dávky 3 náplasti po dobu 12-ti hodin po dobu až 1 roku průměrnou maximální koncentraci lidokainu 45 ng/ml. Tato koncentrace je v souladu s nálezy z klinických hodnocení farmakokinetiky u pacientů s PHN (52 ng/ml) a zdravých dobrovolníků (85 ng/ml a 125 ng/ml).

U lidokainu a jeho metabolitů MEGX, GX a 2,6-xylidinu nebyla zjištěna žádná tendence ke kumulaci, ustáleného stavu koncentrací bylo dosaženo během prvních 4 dnů.

Kinetické analýzy u populace ukázaly, že při zvyšování počtu z 1 na 3 náplasti aplikované současně se systémová expozice zvyšuje méně, než by bylo úměrné počtu náplasti.

Distribuce

Po intravenózním podání lidokainu zdravým dobrovolníkům byl zjištěn distribuční objem $1,3 \pm 0,4$ l/kg (průměr $\pm$ s.o., $n = 15$). Distribuční objem lidokainu nevykazuje žádnou závislost na věku, je snížen u pacientů s kongestivním srdečním selháním a zvýšen u pacientů s onemocněním jater. Po aplikaci náplasti, se asi 70% plazmatické koncentrace lidokainu váže na plazmatické proteiny. Lidokain prostupuje placentární a hematoencefalickou bariérou pravděpodobně pasivní difúzí.

Biotransformace

Lidokain je rychle metabolizován játry na četné metabolity. Primární metabolickou cestou pro lidokain je N-dealkylace na monoethylglycinoxylidin (MEGX) a glycinoxylidin (GX), kdy oba mají nižší aktivitu než lidokain a jejich dostupné koncentrace jsou nižší. Jsou hydrolyzovány na 2,6-xylidin, který je přeměněn na konjugovaný 4-hydroxy-2,6-xylidin.

Farmakologické působení metabolitu 2,6-xylidinu není známé, ale u potkanů byl prokázán karcinogenní potenciál (viz bod 5.3). Po opakované každodenní aplikaci dávek v délce trvání až jeden rok byly pomocí kinetických analýz zjištěny průměrné maximální koncentrace 2,6-xylidinu 9 ng/ml. Tyto nálezy byly potvrzeny ve farmakokinetické studii fáze I. Údaje o metabolismu lidokainu v kůži nejsou k dispozici.

Eliminace

Lidokain a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. V moči se nachází v podobě metabolitů nebo aktivní látky více než 85% dávky. Méně než 10% dávky lidokainu je vyloučeno v nezměněné podobě. Hlavním metabolitem v moči je konjugát 4-hydroxy-2,6-xylidinu, představující 70-80% dávky vyloučené močí. 2,6-xylidin se u lidí vylučuje močí v koncentraci nižší než 1% dávky. Eliminační poločas lidokainu po podání léčivé náplasti u zdravých dobrovolníků je 7,6 hodin. Vylučování lidokainu a jeho metabolitů může být zpomaleno u srdeční nedostatečnosti a u poruch funkce ledvin nebo jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v předklinických studiích celkové toxicity byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Nebyla prokázána žádná genotoxicita hydrochloridu lidokainu *in vitro* nebo *in vivo*. Jeho hydrolyzovaný produkt a metabolit 2,6-xylidin vykazoval smíšenou genotoxickou aktivitu v několika analýzách, zejména po metabolické aktivaci.

Hodnocení kancerogenního potenciálu lidokainu nebylo provedeno. Studie provedené s metabolitem 2,6-xylidinem, přidaným do potravy samců a samic potkanů, vedly k cytotoxicitě závislé na léčbě, dále byla pozorována hyperplazie nosního čichového epitelu a karcinomy a adenomy nosní dutiny.

Rakovinotvorné změny byly rovněž nalezeny v játrech a podkoží. Protože riziko pro člověka není jasné, je třeba se vyvarovat dlouhotrvající léčby vysokými dávkami lidokainu.

Lidokain neměl žádný vliv na obecnou reprodukční výkonnost, samičí fertilitu nebo embryofetální vývoj/teratogenitu u potkanů při plazmatických koncentracích až padesátinásobně překračujících hodnoty pozorované u pacientů.

Studie na zvířatech nejsou dostatečné s ohledem na fertilitu samců, porod nebo postnatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Samolepicí vrstva:

glycerol
tekutý krystalizující sorbitol 70%
sodná sůl karmelosy
propylenglykol (E1520)
močovina
kaolin
kyselina vinná
želatina
polyvinylalkohol
dihydroxyaluminium-glycinát
dinatrium-edetát
methylparaben (E218)
propylparaben (E216)
roztok kyseliny polyakrylové 200 g/l
natrium-polyakrylát
čištěná voda

Podklad:

Pegoterát (PET)

Odstranitelná krycí vrstva:

Pegoterát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Použitelnost po prvním otevření: 14 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Po prvním otevření: Uchovávejte sáček těsně uzavřený, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Opakovaně uzavíratelný sáček složený z vrstev papír/PE/Al/kopolymer ethylen-MA. Sáček obsahuje 5 náplastí.

Krabička obsahuje 5, 10, 20, 25 nebo 30 náplastí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Náplast obsahuje po použití ještě léčivou látku. Po sejmutí je třeba použitou náplast přeložit v půli samolepicí vrstvou dovnitř, aby tato vrstva nezůstala odkrytá, a náplast zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

01/284/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 3. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 10. 2019