

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak 10 cm x 14 cm obliž vsebuje 700 mg (5 % m/m) lidokaina (50 mg lidokaina na gram adhezivne podlage)

Pomožne snovi:

Metilparahidroksibenzoat 14 mg

Propilparahidroksibenzoat 7 mg

Propilenglikol 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 izbočen napis "Lidocaine 5%" in pokrita s polietilen tereftalatno filmsko zaščitno plastjo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž je namenjeno lažšanju simptomov nevropatske bolečine, ki se pojavi po predhodni okužbi z virusom herpes zoster (postherpetična nevralgija, PHN).

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 obliži s škarjami razrežejo na manjše dele preden se odstrani zaščitna plast. 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 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 Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž ali je olajšanje povezano izključno z lastnostmi obliža, da ščiti kožo, je zdravljenje potrebno prekiniti, ker so lahko v takšnem primeru

možna tveganja večja od koristi (glejte poglavje 4.4 in 5.1). Da se lahko zmanjša količina obližev, ki je potrebna za prekritje bolečega področja na koži ali podaljša obdobje brez obliža, je potrebna ponovna ocena zdravljenja v rednih časovnih presledkih.

Uporaba zdravila Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž pri bolnikih pod 18 let ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov v tej starostni skupini.

4.3 Kontraindikacije

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

Obliž 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, ki lahko draži kožo. Obliž vsebuje tudi metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergične (možno tudi pozne) reakcije.

Obliž je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih s hudo srčno okvaro, s hudo okvaro v delovanju ledvic ali jeter.

Eden od presnovkov lidokaina, 2,6-ksilidin, se je pri podganah pokazal kot genotoksičen in kancerogen (glejte poglavje 5.3). Sekundarni metaboliti so se pokazali kot mutageni. Klinična pomembnost te ugotovitve je še neznan. Zato je dolgotrajna terapija z zdravilom Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž 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 raziskavah, kjer je bil za zdravljenje uporabljen obliž, pa niso poročali o klinično pomembnih interakcijah.

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

Čeprav je običajno absorpcija lidokaina iz kože majhna, je obliž potrebno 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 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte 5.3).

Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato zdravila Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Lidokain se izloča v materino mleko. Zaenkrat še ni raziskav 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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.

Najpogosteje 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 raziskav 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10000$), 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 postmarketinških raziskavah:

Organski sistem	Neželeni učinek
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Zelo redki	Odrta 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 prekinitve zdravljenja.

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

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:

vrtočlavico, bruhanje, dremavost, krče, midriazo, bradikardijo, aritmijo in šok.

Pri prevelikem odmerjanju lidokaina, glede na sistemske koncentracije lidokaina, lahko postane 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

V raziskavah se je pokazalo, da ima lidokain pri zunanji uporabi v obliki obliža 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 Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž pri lajšanju simptomov alodinije pri PHN v nekaterih primerih (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost zdravila Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž je bila potrjena v raziskavah o postherpetični nevralgiji. Zaenkrat še niso proučevali ostalih primerov nevropatske bolečine.

Narejeni sta bili dve večji kontrolirani raziskavi, kjer so ocenjevali učinkovitost zdravila Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž.

Bolnike za prvo raziskavo so pridobili iz skupine bolnikov, za katere se je smatralo, da se že odzivajo na zdravilo. Šlo je za navzkrižno raziskavo 14 dnevnega zdravljenja z zdravilom Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž in nato s placebom ali ravno obratno. Primarni končni cilj je bil čas, ko so bolniki izstopili iz raziskave, ker je bilo njihovo olajšanje bolečine dve točki nižje kot običajno po 6 točkovni lestvici (obsega stanje od najmanjšega do popolnega olajšanja bolečine). V raziskavi je sodelovalo 32 bolnikov, od katerih je 30 bolnikov raziskavo zaključilo. Srednji čas za prekinitvev raziskave v skupini bolnikov, ki je prejela placebo, je bil 4 dni in v skupini bolnikov, ki je prejela zdravilno učinkovino, 14 dni (p vrednost < 0,001); nihče iz skupine, ki je prejela zdravilno učinkovino, ni prekinil med 14 dnevnim obdobjem zdravljenja.

V drugo raziskavo je bilo vključenih 265 bolnikov s postherpetično nevralgijo, ki so 8 tednov prejeli zdravilo Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž. Šlo je za odprto raziskavo aktivnega zdravljenja, v kateri je približno 50 % bolnikov imelo dober odziv na zdravljenje, ki so ga ocenjevali s pomočjo 6 točkovne lestvice, kar pomeni dve točki nižje kot je njihova običajna ocena olajšanja bolečine. 6 točkovna lestvica ocenjuje stopnjo olajšanja bolečine od najnižjega do popolnega olajšanja bolečine. 71 naključno razporejenih bolnikov je prejelo ali placebo ali zdravilo Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž od 2 do 14 dni. Primarni končni cilj je bil definiran kot pomanjkanje učinkovitosti po dveh zaporednih dnevih, kar je vodilo do prekinitve zdravljenja. Zaradi pomanjkanja koristi zdravljenja je iz raziskave izstopilo 9 od 36 bolnikov, ki so prejeli zdravilno učinkovino in 16 od 35 bolnikov, ki so prejeli placebo.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Če se zdravilo Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliž 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 raziskavah 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 raziskavah 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. Ravnotežne koncentracije so bile opažene 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.

Metabolizem

Lidokain se v jetih hitro metabolizira v številne metabolite. Glavna metabolna 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 neznan 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 ponavljanju se dnevni uporabi do 1 leta. To je potrjeno s farmakokinetično raziskavo faze I. Podatki o presnovi lidokaina na koži niso znani.

Izločanje

Lidokain in njegovi presnovki se izločajo preko ledvic. Več kot 85 % odmerka se v urinu nahaja v obliki presnovkov ali zdravilne 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 srčnem, ledvičnem ali jetrnem popuščanju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V toksikoloških raziskavah, ki so opisane v literaturi in se nanašajo na sistemsko uporabo lidokaina, so bili po zdravljenju z zdravilom Lidokain Grünenthal 5% zdravilni obliži opaženi učinki na kardiovaskularni sistem (tahikardija ali bradikardija, zmanjšanje srčnega iztisnega volumna, padec krvnega tlaka, zastoj delovanja srca) in učinki na osrednji živčni sistem (konvulzija, koma, zastoj dihanja) pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku. To kaže, da imajo ti učinki majhen pomen za klinično uporabo.

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

Z lidokainom ni bilo izvedenih študij kancerogenosti. V raziskavah, 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. Tumorigenske spremembe so bile najdene tudi v jetrih in podkožju. Ker je tveganje za človeka še nejasno, je odsvetovano dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki lidokaina.

Lidokain nima vpliva na splošne reproduktivne sposobnosti ali na plodnost podgan pri plazemskih koncentracijah, ki so do 130-krat višje kot tiste, ki so jih izmerili pri bolnikih. Nobenih neželenih učinkov ni bilo opaženih v embriofetalnih/teratogenih raziskavah pri podganah, pri katerih so bile izmerjene plazemske koncentracije več kot 200-krat višje od tistih, izmerjenih pri ljudeh.

Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Samolepilna plast:

glicerol
tekoči sorbitol, kristalizirajoči
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.

Po prvem odprtju vrečice je potrebno obliž uporabiti v 14 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Po prvem odprtju je potrebno vrečico hraniti tesno zaprto.

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 ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Po uporabi obliž še vedno vsebuje zdravilno 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 zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2100/11 (5 obližev)

5363-I-2101/11 (10 obližev)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28. 11. 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 11. 2011