

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rapyden 70 mg/70 mg, léčivá náplast

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna léčivá náplast obsahuje 70 mg lidocainum a 70 mg tetracainum.

Pomocné látky: 0,35 mg methylparaben, 0,07 mg propylparaben

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Léčivá náplast

Oválná světle hnědá náplast (přibližné rozměry 8,5 cm x 6,0 cm) s odstranitelnou matnou plastovou miskou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Povrchová anestézie kůže ve spojení s punkcí jehlou a v případech povrchových chirurgických procedur (jako například excise různých kožních lézí a průbojníkové biopsie) na normální intaktní kůži u dospělých.

Povrchová anestézie kůže ve spojení s punkcí jehlou na normální intaktní kůži u dětí od věku 3 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Dospělí (včetně starších osob):* 1 nebo až 4 náplasti současně. Maximálně 4 náplasti za 24 hodin.

*Děti od 3 let věku:* 1 nebo až 2 náplasti současně. Maximálně 2 náplasti za 24 hodin.

*Doba aplikace:* 30 minut. Náplast by měla být aplikována po dobu 30 minut před vpichem jehly nebo provedením povrchového chirurgického zákroku, protože kratší doba může způsobit snížení účinnosti.

Všimněte si prosím, že léčivá náplast obsahuje teplo uvolňující složky, které mohou dosahovat maximální teplotu 40 °C s průměrnou teplotou mezi 26- 34 °C.

Je-li to považováno za nutné, ochlupení v postižené oblasti může být před aplikací náplasti ostříháno (ne oholeno) k zajištění přiměřeného kontaktu mezi kůží a náplastí.

Léčivá náplast Rapyden 70 mg/70 mg je určena pouze k jednomu použití a měla by být použita ihned po otevření sáčku.

Použité náplasti by měly být pečlivě zlikvidovány v souladu s pokyny v bod 6.6.

*Děti do 3 let věku:*

Nedoporučuje se podávat dětem do 3 let věku z důvodu nedostatku klinických zkušeností (viz bod 4.4).

*Pacienti s jaterní, ledvinnou a srdeční poruchou:*

Rapyden 70 mg/70 mg by se měl používat s opatrností u pacientů s těžkou jaterní, ledvinnou a srdeční poruchou (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivé látky, boritan sodný nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

Přecitlivělost na lokální anestetika amidového nebo esterového typu nebo kyselinu paraaminobenzoovou (vedlejší produkt metabolismu tetrakainu).

Rapyden 70 mg/70 mg by se neměl používat na sliznice nebo na oblasti s narušenou kožní bariérou.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Prodloužený čas aplikace nebo aplikace více náplastí než je doporučeno, může vést ke zvýšené absorpci lidokainu a tetrakainu do systémové cirkulace s doprovodnými závažnými systémovými účinky.

Náplast by se měla použít opatrně u pacientů s jaterní, ledvinnou nebo srdeční poruchou a u pacientů se zvýšenou citlivostí na systémové cirkulační účinky lidokainu a tetrakainu, jako jsou akutně nemocní nebo oslabení jedinci.

Mohou se objevit alergické nebo anafylaktické reakce související s lidokainem, tetrakainem nebo jinými složkami přípravku Rapyden 70 mg/70 mg. Tetrakain může být spojen s vyšším výskytem takových reakcí než lidokain.

Doporučuje se, aby se ošetřovatelé vyvarovali přímému kontaktu s náplastí nebo vystavení kůže náplastí, aby se zabránilo kontaktní dermatitidě.

Rapyden 70 mg/70 mg obsahuje methylparaben a propylparaben, který může způsobovat alergické reakce (eventuálně i opožděné).

Rapyden 70 mg/70 mg by se měl používat s opatrností v blízkosti očí, protože bylo u podobných produktů ve studiích na zvířatech pozorováno těžké podráždění rohovky. Pokud se dostane přípravek Rapyden 70 mg/70 mg do kontaktu s očima, mělo by se oko okamžitě vypláchnout vodou nebo roztokem chloridu sodného a mělo by se chránit, dokud se neobnoví citlivost.

Lidokain má baktericidní a antivirové vlastnosti v koncentracích nad 0,5-2 %. Proto by měl být výsledek intradermálních injekcí živé vakcíny (např. BCG) důkladně monitorován.

Rapyden 70 mg/70 mg obsahuje složky uvolňující teplo, které mohou dosahovat maximální teplotu až 40 °C s průměrnou teplotou 26- 34 °C.

Rapyden 70 mg/70 mg by se neměl používat pod okluzivní převazový materiál z důvodu uvolňování tepla náplastí.

Použití u dětí do 3 let je se nedoporučuje, na základě omezené klinické zkušenosti. Dostupné farmakokinetické údaje naznačují, že expozice lidokainu (AUC a  $C_{max}$ ) nepřímo koreluje s věkem. U jedné pediatrické studie, která zahrnovala děti do 3 let věku, byla maximální dosažená koncentrace

lidokainu u jednoho dítěte do 3 let věku 331 ng/ml v porovnání s 63.3 ng/ml a 12.3 ng/ml u dětí ve věku 3- 6 let, respektive 7- 12 let. Je pozorována variabilita v mírách expozice získaných u Rapyden 70 mg/70 mg u a protože je známo, že koncentrace přibližně 1000 ng/ml mají anti-arytmickou aktivitu, je možné, aby děti do 3 let mohli být vystaveni koncentracím lidokainu spojenými s touto aktivitou (viz bod 5.2). Plasmatické koncentrace tetrakainu v této věkové skupině byly po aplikaci jedné nebo dvou náplastí tak nízké, že nebyl žádný postřehnutelný efekt věku nebo dávky.

Při použití náplastí u dětí by měla být věnována pozornost zajištění toho, aby léčivá náplast zůstala umístěna na kůži a tím se snížilo riziko požití nebo kontaktu s očima, ke kterému může dojít při manipulaci s náplastí dětským pacientem.

#### Použité náplasti

Z ekologických a bezpečnostních důvodů by měly být použité náplasti likvidovány v souladu s pokyny v bodě 6.6.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Mělo by být zváženo další riziko systémové toxicity, pokud jsou léčivé náplasti Lidocainum/Tetracainum aplikovány pacientům, kteří dostávají antiarytmické léčivé přípravky třídy I (např. quinidin, disopyramid, tokainid a mexiletin) a antiarytmické léčivé přípravky třídy III (např. amiodaron) nebo jiné produkty obsahující lokální anestetické látky.

Pokud by se měl Rapyden 70 mg/70 mg používat současně s jinými produkty obsahujícími lidokain anebo tetrakain, je třeba zvážit kumulativní dávky ze všech forem.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje z omezeného počtu těhotenství nenaznačují žádné nežádoucí účinky lidokainu nebo teratrakainu na těhotenství nebo zdraví plodu/novorozence. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků lidokainu na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky teratrakainu s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

U předepisování těhotným ženám je potřeba postupovat opatrně.

#### Laktace

Lidokain a pravděpodobně i tetrakain jsou vylučovány lidským mlékem (poměr plazma/mléko u lidokainu je 0,4 a nebylo stanoveno pro tetrakain), ale riziko účinků na dítě se zdá nízké, při použití doporučených dávek. Kojení může proto během terapie Rapyden 70 mg/70 mg em pokračovat.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rapyden 70 mg/70 mg nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou erytém, otok a blednutí, které se objevují u 71%, 12% resp. 12% pacientů (viz níže). Tyto reakce byly obecně mírné a přechodné a zmizely po přerušení léčby.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže v souladu s vyjadřováním frekvence podle MedDRA a třídy orgánových systémů.

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ).

### **Poruchy nervového systému**

**Vzácné:** Bolest, porucha chuti

### **Poruchy kůže a podkoží**

**Velmi časté:** Erytém, blednutí

**Časté:** Vyrážka

**Méně časté:** Vesikulobulózní vyrážka, pruritus, kontaktní dermatitis

**Vzácné:** Kopřivka, makulopapulózní vyrážka, změna barvy kůže

### **Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání**

**Velmi časté:** Otok

**Méně časté:** Reakce v místě aplikace

Mohou se objevit alergické nebo anafylaktické reakce související s lidokainem, tetrakainem nebo jinými složkami přípravku Rapyden 70 mg/70 mg. Použití tetrakainu může být spojeno s vyšším výskytem takových reakcí než lidokain.

Systémové vedlejší účinky po odpovídajícím použití Rapyden 70 mg/70 mg jsou nepravděpodobné vzhledem k malé vstřebané dávce (viz bod 5.2).

## **4.9 Předávkování**

Systémová toxicita je velmi nepravděpodobná při normálním použití Lidocainum Rapyden 70 mg/70 mg. V případě jakékoliv toxicity se očekává, že budou příznaky podobné těm, které se objevují po léčbě lokálním anestetikem, např. excitační CNS příznaky a v závažných případech deprese CNS a deprese myokardu.

Závažné neurologické příznaky (křeče, deprese CNS) vyžadují symptomatickou léčbu, jako je asistovaná ventilace a spasmolytika. V důsledku pomalé systémové absorpce by měl být pacient s příznaky toxicity pozorován po několik hodin po jakékoliv léčbě těchto příznaků.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lokální anestetikum, amidy, lidokain, kombinace  
ATC kód: NO1BB52.

Léčivá náplast Rapyden 70 mg/70 mg obsahuje lidokain, lokální anestetikum amidového typu a tetrakain, lokální anestetikum esterového typu. Ke kožní anestézii dochází po aplikaci uvolňováním lidokainu a tetrakainu do epidermálních a dermálních částí kůže v blízkosti dermálních receptorů bolesti a nervových zakončení. Tím je dosažena blokáda sodíkových iontových kanálů nutných pro iniciaci a vedení nervových impulzů vedoucí k lokální anestézii. Stupeň anestézie závisí na aplikačním čase.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce:

Systémová expozice dvou účinných látek závisí na dávce, trvání aplikace, tloušťce kůže (liši se dle různých částí těla) a stavu kůže. Současná aplikace dvou nebo čtyř léčivých náplastí Rapyden 70 mg/70 mg po dobu 60 minut vytvořila vrcholové plazmatické koncentrace lidokainu menší než 9 ng/ml, zatímco plazmatické koncentrace tetrakainu byly pod kvantifikovatelnou mezí u všech pacientů (n = 22). Sekvenční 30 minutová aplikace čtyř léčivých náplastí Rapyden 70 mg/70 mg po 60 minutových intervalech vytvořila vrcholové plazmatické koncentrace lidokainu menší než 12 ng/ml, zatímco plazmatické koncentrace tetrakainu byly pod kvantifikovatelnou mezí (n = 11) u dospělých.

Léčivá náplast obsahuje složky uvolňující teplo, které mohou dosáhnout maximální teploty 40 °C s průměrnou teplotou 26-34 °C. Farmakokinetické studie neukázaly žádné známky zvýšené nebo rychlejší absorpce v důsledku tepelné složky.

### Distribuce:

Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům je distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 0,8 až 1,3 l/kg. Přibližně 75% lidokainu je vázáno na plazmatické proteiny (primárně alfa-1-kyselý glykoprotein). Distribuční objem a vazba na proteiny nebyla stanovena pro tetracyklin v důsledku rychlé hydrolyzy v plazmě.

### Metabolismus a eliminace:

Lidokain je vylučován převážně metabolismem. Konverze na monoethylglycinexylidid (MEGX) a dále na glycinexylidid (GX) je zprostředkována hlavně CYP1A2 a v menším rozsahu CYP3A4. MEGX je také metabolizován na 2,6-xylidin. 2,6-xylidin je dále metabolizován pomocí CYP2A6 na 4-hydroxy-2,6-xylidin, který představuje hlavní metabolit v moči (80%) a je vylučován jako konjugát. MEGX má farmakologickou aktivitu podobnou lidokainu, zatímco GX má menší farmakologickou aktivitu.

Tetrakain podstupuje rychlou hydrolyzu pomocí plasmatických esteráz. Primární metabolity tetrakainu zahrnují paraaminobenzoovou kyselinu a diethylaminoethanol, oba s nespecifickou aktivitou.

Rozsah metabolismu lidokainu a tetrakainu v kůži není znám. Lidokain a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. Více než 98% vstřebené dávky lidokainu je přítomno v moči jako metabolity nebo původní lék. Méně než 10% lidokainu je vylučováno v nezměněné formě u dospělých a přibližně 20% je vylučováno v nezměněné formě u novorozenců. Systémová clearance je asi 8-10 ml/min/kg.

Poločas eliminace lidokainu z plazmy po nitrožilním podání je asi 1,8 hodin. Poločas a clearance tetrakainu nebyly u člověka stanoveny, ale hydrolyza v plazmě je rychlá.

### Pediatričtí pacienti:

Farmakokinetická data u dětí jsou omezená, zejména u dětí mladších 3 let. V jedné doposud provedené pediatričtí studii pouze devět dětí do 3 let věku dostalo Rapyden 70 mg/70 mg a z nich pouze 4 dokončily úplné farmakokinetické vzorkování a u jednoho dítěte nebyl odebrán žádný vzorek. Riziko vyšší systémové expozice u dětí do 3 let věku není možné vyloučit. Dostupné farmakokinetické údaje naznačují, že expozice lidokainu (AUC a  $C_{max}$ ) nepřímo koreluje s věkem. Obecně je možné pozorovat toxicitu u lidokainu při krevních hladinách nad 5000 ng/ml a koncentrace jen 1000 ng/ml byly spojeny s antiarytmickou aktivitou.

Následující tabulka poskytuje dostupné  $C_{max}$  údaje o lidokainu a tetrakainu podle věku a léčebné skupiny. Z údajů od dětí do 3 let věku nemohou být vyvozeny z důvodu omezeného počtu exponovaných pacientů žádné spolehlivé bezpečnostní závěry.

Parametry	4 měsíce až 2 roky		3 až 6 let		7 až 12 let	
	1 náplast	2 náplasti	1 náplast	2 náplasti	1 náplast	2 náplasti
Lidokain $C_{max}$ (ng/ml)	14,3	141	13,4	16,8	4,7	2,1
Průměr	6,6-22,1	4,6-331	2,0-63,3	5,0-33,8	0-12,3	0-4,9
Rozmezí	2	6	7	7	9	5
n						
Tetrakain $C_{max}$ (ng/ml)	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
Průměr		0-1,33	0-3,97		0-64,9	
Rozmezí	2	6	7	7	9	6
n						

#### Starší lidé:

Po simultánní aplikaci dvou léčivých náplastí Rapyden 70 mg/70 mg u po dobu 60 minut starším jedincům (> 65 let věku, n = 12) byla maximální vrcholová koncentrace lidokainu 6 ng/ml, ale tetrakain nebyl v plazmě detekován (< 0,9 ng/ml). U nitrožilních studií byl poločas eliminace lidokainu statisticky významně delší u starších pacientů (2,5 hodiny) než u mladších (1,5 hodiny).

#### Zvláštní populace:

Srdeční, renální a jaterní poruchy: Nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie. Poločas lidokainu může být zvýšený při srdeční nebo jaterní dysfunkci. V důsledku hydrolýzy v plazmě neexistuje žádný určený poločas pro tetrakain.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Reprodukční toxikologie

Lidokain: Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje u krys a králíků s podáváním během organogeneze nebyl pozorován žádný teratogenní efekt. Avšak studie na zvířatech jsou neúplné s ohledem na účinky na těhotenství, porod nebo postnatální vývoj.

Tetrakain: U krys nebyl u toxické dávky pozorován žádný vliv na fertilitu. Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje u krys a králíků s podáváním během organogeneze nebyl pozorován žádný teratogenní efekt. U potomků krys léčených maternální toxickou dávkou v pozdní fázi těhotenství a laktace nebyly pozorovány žádné účinky. Vzhledem k tomu, že neexistují data pro systémovou expozici u krys, není možné provést žádné srovnání s expozicí u člověka.

Lidokain a tetrakain: Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje s podáváním během organogeneze nebyl pozorován žádný teratogenní efekt.

#### Genotoxicita a karcinogenita

Studie genotoxicity u lidokainu a tetrakainu byly negativní. Karcinogenita lidokainu a tetrakainu nebyla studována. Metabolit lidokainu 2,6-xylidin má genotoxický potenciál in vitro. Ve studii karcinogenity u krys s expozicí 2,6 xylidinu in utero a postnatálně a v průběhu života byly pozorovány

nádory v nosní dutině, podkoží a játrech. Klinická relevance nádorů při krátkodobém/intermitentním/lokálním použití lidokainu není známa. Avšak při zohlednění krátké doby léčby přípravkem Rapyden 70 mg/70 mg, nemohou být očekávány karcinogenní účinky.

Neexistují žádná další relevantní předklinická data pro hodnocení bezpečnosti kromě těch, které jsou již zmíněné v tomto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Obalová vrstva: polyethylenová vrstevnatá fólie (PE/Al laminát), zahřívací buňka CHADD - Controlled Heat Assisted Drug Delivery (sáček z filtračního papíru obsahuje práškové železo, aktivní uhlí, chlorid sodný, dřevitou moučku), adhezivní polyethylen-akrylátová folie (PE a adhezivní akrylát), krycí vrstva (PE folie pokrytá na jedné straně adhezivním akrylátem).

Léková vrstva:  
polyvinylalkohol  
sorbitan-palmitát  
čištěná voda  
methylparaben  
propylparaben  
netkaná folie obalená tetraboritanem sodným.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Léčivá náplast je kryta ochrannou plastovou miskou (HDPE), která musí být odstraněna před aplikací náplasti.

Každá náplast je individuálně zabalena v ochranném sáčku (PES/AL/PE).

1, 2, 5, 10, 25 nebo 50 sáčků je zabaleno v zevním kartónu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Náplasti po použití stále obsahují podstatné množství aktivních složek. Použité náplasti by měly být složeny dohromady s lepidlovou hmotou dovnitř (tak, aby membrána ovlivňující uvolňování nebyla exponována) a z bezpečnostních a ekologických důvodů by měla být vrácena do lékárny.

Použité náplasti by neměly být spláchnuty do toalety, umístěny do odpadního systému pro kapaliny nebo vyhozeny do domácího odpadu. Tato opatření slouží k ochraně životního prostředí.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Eurocept International B.V.  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

01/724/07-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28.11.2007/ 26.12.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20.6.2012