

SmPC Greece

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rarydan 70 mg/70 mg φαρμακούχο έμπλαστρο

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φαρμακούχο έμπλαστρο περιέχει 70 mg λιδοκαΐνης και 70 mg τετρακαΐνης.

Έκδοχα: 0,35 mg παραϋδροξυβενζοϊκό μεθύλιο, 0,07 mg παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Φαρμακούχο έμπλαστρο.

Έμπλαστρα ελλειπτικού σχήματος, ανοικτού καφέ χρώματος (διαστάσεις κατά προσέγγιση: 8,5 cm x 6,0 cm), με αφαιρούμενο αδιαφανή πλαστικό δίσκο.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Επιφανειακή αναισθησία του δέρματος για παρακέντηση με βελόνα και σε περιπτώσεις επιπολής χειρουργικών επεμβάσεων (όπως εκτομή διαφόρων δερματικών βλαβών και βιοψίες τύπου punch) σε φυσιολογικό, άθικτο δέρμα, σε ενήλικες.

Επιφανειακή αναισθησία του δέρματος για παρακέντηση με βελόνα σε φυσιολογικό, άθικτο δέρμα, σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

*Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων):* 1 έως το πολύ 4 έμπλαστρο ταυτόχρονα. Έως 4 έμπλαστρο ανά 24 ώρες.

*Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω:* 1 έως το πολύ 2 έμπλαστρο ταυτόχρονα. Έως 2 έμπλαστρα ανά 24 ώρες.

*Χρόνος εφαρμογής:* 30 λεπτά. Το έμπλαστρο πρέπει να εφαρμοστεί για 30 λεπτά πριν από την εκτέλεση της παρακέντησης με βελόνα ή της επιπολής χειρουργικής επέμβασης. Εάν εφαρμοστεί για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενδέχεται η αποτελεσματικότητά του να είναι μειωμένη.

Έχετε υπόψη σας ότι το φαρμακούχο εμποτισμένο περιέχει ένα συστατικό που εκλύει θερμότητα και ενδέχεται να αποκτήσει μέγιστη θερμοκρασία 40°C (μέση θερμοκρασία 26-34°C).

Εάν κριθεί απαραίτητο, οι τρίχες στην περιοχή του δέρματος όπου θα εφαρμοστεί το έμπλαστρο μπορούν να κοπούν (όχι να ξυρισθούν) πριν από την εφαρμογή του έμπλάστρου ώστε να διασφαλιστεί επαρκής επαφή μεταξύ του δέρματος και του επιθέματος.

Τα φαρμακούχα έμπλαστρα Rarydan προορίζονται για μία χρήση μόνο και πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μόλις ανοιχθεί το σακουλάκι.

Τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρα πρέπει να απορρίπτονται προσεκτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες της παραγράφου 6.6.

*Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών:*

Το Rapydan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών λόγω ανεπαρκούς κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής, της νεφρικής και της καρδιακής λειτουργίας:*

Το Rapydan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού έκπτωση της ηπατικής, της νεφρικής και της καρδιακής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, στο βορικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε από τα υπόλοιπα έκδοχα.

Υπερευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά αμιδικού ή εστερικού τύπου ή στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (παραπροϊόν του μεταβολισμού της τετρακαΐνης).

Το Rapydan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βλεννογόνους ούτε σε περιοχές στις οποίες ο δερματικός φραγμός δεν είναι άθικτος.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Παρατεταμένη διάρκεια εφαρμογής ή εφαρμογή περισσότερων επιθεμάτων από τα συνιστώμενα είναι δυνατόν να προκαλέσει αυξημένη απορρόφηση της λιδοκαΐνης και της τετρακαΐνης στη συστηματική κυκλοφορία με συνοδές σοβαρές συστηματικές επιπτώσεις.

Το έμπλαστρο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού έκπτωση της ηπατικής, της νεφρικής ή της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και σε ασθενείς με αυξημένη ευαισθησία στις επιπτώσεις της λιδοκαΐνης και της τετρακαΐνης στη συστηματική κυκλοφορία, όπως τα άτομα που πάσχουν από οξεία νόσο ή είναι εξασθενημένα.

Ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις οι οποίες συσχετίζονται με τη λιδοκαΐνη, την τετρακαΐνη ή άλλα συστατικά του Rapydan. Η τετρακαΐνη ενδέχεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τέτοιων αντιδράσεων απ' ό,τι η λιδοκαΐνη.

Συνιστάται στους περιθάλποντες να αποφεύγουν την άμεση επαφή με το έμπλαστρο ή με το δέρμα που έχει εκτεθεί στο έμπλαστρο, γιατί υπάρχει κίνδυνος δερματίτιδας εξ επαφής.

Το Rapydan περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθύλιο και παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς με καθυστέρηση).

Το Rapydan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περιοχή των οφθαλμών, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί σοβαρός ερεθισμός του κερατοειδούς σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν με παρόμοια προϊόντα σε πειραματόζωα. Εάν το Rapydan έλθει σε επαφή με τον οφθαλμό, θα πρέπει ο οφθαλμός να εκπλυθεί αμέσως με νερό ή διάλυμα χλωριούχου νατρίου και να προστατευθεί μέχρι να επανέλθει η αίσθηση.

Η λιδοκαΐνη έχει βακτηριοκτόνες και αντι-ικέες ιδιότητες σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από 0,5-2%. Επομένως, το αποτέλεσμα των ενδοδερμικών ενέσεων ζωντανού εμβολίου (π.χ. BCG) πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Το Rarydan περιέχει ένα συστατικό που εκλύει θερμότητα και ενδέχεται να αποκτήσει μέγιστη θερμοκρασία 40°C (μέση θερμοκρασία 26-34°C).

Το Rarydan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από κλειστούς επιδέσμους λόγω της ικανότητάς του να εκλύει θερμότητα.

Το Rarydan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έκθεση στη λιδοκαΐνη (AUC και  $C_{max}$ ) συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία. Στη μοναδική παιδιατρική μελέτη η οποία περιελάμβανε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών, η μέγιστη συγκέντρωση λιδοκαΐνης που παρατηρήθηκε σε ένα παιδί ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ήταν 331 ng/ml σε σύγκριση με τις τιμές των 63,3 ng/ml και 12,3 ng/ml που παρατηρήθηκαν σε παιδιά ηλικίας 3-6 και 7-12 ετών αντίστοιχα. Δεδομένου ότι παρατηρείται μεταβλητότητα στα επίπεδα έκθεσης κατά τη χρήση του Rarydan και ότι η συγκέντρωση περίπου 1.000 ng/ml είναι γνωστό ότι έχει αντιαρρυθμική δράση, είναι πιθανόν παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών να εκτεθούν σε συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης που συσχετίζονται με αυτήν τη δράση (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της τετρακαΐνης στο πλάσμα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα ήταν τόσο χαμηλά μετά την εφαρμογή ενός ή δύο επιθεμάτων, ώστε δεν υπήρχε ευδιάκριτη σχέση με την ηλικία ή τη δόση.

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν αυτό το έμπλαστρο χρησιμοποιείται σε παιδιά. Το παιδί πρέπει να επιτηρείται ώστε να μην παίζει με το έμπλαστρο, γιατί υπάρχει κίνδυνος κατάποσης ή επαφής με τους οφθαλμούς. Το έμπλαστρο πρέπει να παραμένει στη θέση του, πάνω στο δέρμα.

#### Χρησιμοποιημένα έμπλαστρο

Για λόγους που σχετίζονται με το περιβάλλον και την ασφάλεια, τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρο πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται στην παράγραφο 6.6.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος πρόσθετης συστηματικής τοξικότητας όταν τα φαρμακώχα έμπλαστρα Rarydan εφαρμόζονται σε ασθενείς που παίρνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης I (όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη, τοκαϊνίδη και μεξιλετίνη) και αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη) ή άλλα προϊόντα που περιέχουν τοπικούς αναισθητικούς παράγοντες.

Εάν το Rarydan χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν λιδοκαΐνη ή/και τετρακαΐνη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αθροιστικές δόσεις από όλες τις φαρμακοτεχνικές μορφές.

### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

#### Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης

Τα δεδομένα από έναν περιορισμένο αριθμό εγκύων με έκθεση στο έμπλαστρο υποδεικνύουν απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών της λιδοκαΐνης και της τετρακαΐνης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου/νεογνού. Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς αναφορικά με τις επιδράσεις της λιδοκαΐνης στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις της τετρακαΐνης στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συνταγογράφηση του προϊόντος σε εγκύους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

#### Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Η λιδοκαΐνη και πιθανώς η τετρακαΐνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα (ο λόγος πλάσματος/γάλακτος της λιδοκαΐνης είναι 0,4, ενώ για την τετρακαΐνη δεν έχει προσδιοριστεί), αλλά ο κίνδυνος επίδρασης στο παιδί εμφανίζεται χαμηλός όταν χρησιμοποιούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Επομένως, ο θηλασμός μπορεί να συνεχιστεί κατά τη θεραπεία με Rarydan.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Rarydan δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά είναι ερύθημα, οίδημα και λεύκανση, οι οποίες εμφανίζονται στο 71%, 12% και 12% των ασθενών αντίστοιχα (βλ. παρακάτω). Οι αντιδράσεις αυτές ήταν γενικά ήπιες και παροδικές, και εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές αναφέρονται πιο κάτω σύμφωνα με τη σύμβαση MedDRA για τη συχνότητα και την ταξινόμηση των οργανικών συστημάτων.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $\leq 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ).

#### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

**Σπάνιες:** Άλγος, αλλοίωση γεύσης

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

**Πολύ συχνές:** Ερύθημα, λεύκανση

**Συχνές:** Εξάνθημα

**Όχι συχνές:** Κυψελιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα, κνησμός, δερματίτιδα εξ επαφής

**Σπάνιες:** Κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αποχρωματισμός δέρματος

#### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

**Πολύ συχνές:** Οίδημα

**Όχι συχνές:** Αντίδραση στη θέση εφαρμογής

Ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις οι οποίες συσχετίζονται με τη λιδοκαΐνη, την τετρακαΐνη ή άλλα συστατικά του Rarydan. Η τετρακαΐνη ενδέχεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τέτοιων αντιδράσεων απ' ό,τι η λιδοκαΐνη.

Συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από κατάλληλη χρήση του Rarydan είναι απίθανες, λόγω της μικρής δόσης που απορροφάται (βλ. παράγραφο 5.2).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η συστηματική τοξικότητα δεν είναι καθόλου πιθανή με κανονική χρήση του Rarydan. Σε περίπτωση οποιασδήποτε τοξικότητας, τα συμπτώματα αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται μετά από χρήση άλλου τοπικού αναισθητικού, δηλαδή συμπτώματα διέγερσης του ΚΝΣ και, σε σοβαρές περιπτώσεις, καταστολή του ΚΝΣ και μυοκαρδιακή καταστολή.

Τα σοβαρά νευρολογικά συμπτώματα (σπασμοί, καταστολή του ΚΝΣ) απαιτούν συμπτωματική θεραπεία, όπως υποβοηθούμενο αερισμό και σπασμολυτικούς παράγοντες. Λόγω της βραδείας

συστηματικής απορρόφησης, ένας ασθενής με συμπτώματα τοξικότητας πρέπει να παρακολουθείται για αρκετές ώρες μετά τη θεραπεία αυτών των συμπτωμάτων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τοπικό αναισθητικό, αμίδες, λιδοκαΐνη, συνδυασμοί  
Κωδικός ATC: NO1BB52.

Το φαρμακούχο έμπλαστρο Rarydan περιέχει λιδοκαΐνη, ένα τοπικό αναισθητικό αμιδικού τύπου, και τετρακαΐνη, ένα τοπικό αναισθητικό εστερικού τύπου. Η δερμική αναισθησία επέρχεται μετά την εφαρμογή, με την απελευθέρωση της λιδοκαΐνης και της τετρακαΐνης στα επιδερμικά και δερμικά μέρη του δέρματος στην περιοχή των δερμικών υποδοχέων πόνου και των νευρικών απολήξεων. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται αποκλεισμός των διαύλων ιόντων νατρίου τα οποία είναι απαραίτητα για την έναρξη και αγωγή των νευρικών ώσεων, με αποτέλεσμα την πρόκληση τοπικής αναισθησίας. Ο βαθμός αναισθησίας εξαρτάται από τη διάρκεια εφαρμογής.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση:

Η συστηματική έκθεση των δύο δραστικών ουσιών εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια εφαρμογής, το πάχος του δέρματος (είναι διαφορετικό στα διάφορα μέρη του σώματος) και την κατάσταση του δέρματος. Η ταυτόχρονη εφαρμογή δύο ή τεσσάρων εμποτισμένων με φαρμακευτικές Rarydan για 60 λεπτά είχε ως αποτέλεσμα μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα μικρότερες από 9 ng/ml, ενώ οι συγκεντρώσεις της τετρακαΐνης στο πλάσμα ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης σε όλους τους ασθενείς (n = 22). Διαδοχικές εφαρμογές 30 λεπτών τεσσάρων φαρμακούχων έμπλαστρων Rarydan με μεσοδιαστήματα 60 λεπτών είχαν ως αποτέλεσμα μέγιστες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα μικρότερες από 12 ng/ml, ενώ οι συγκεντρώσεις της τετρακαΐνης στο πλάσμα ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (n = 11) σε ενήλικες.

Το φαρμακούχο έμπλαστρο περιέχει ένα συστατικό που εκλύει θερμότητα και ενδέχεται να αποκτήσει μέγιστη θερμοκρασία 40°C (μέση θερμοκρασία 26-34°C). Από τις φαρμακοκινητικές μελέτες δεν προκύπτουν ενδείξεις αυξημένης ή ταχύτερης απορρόφησης εξαιτίας του συστατικού που εκλύει θερμότητα.

#### Κατανομή:

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο όγκος σταθερής κατάστασης της κατανομής είναι περίπου 0,8 έως 1,3 l/kg. Περίπου 75% της λιδοκαΐνης συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως με το άλφα-1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ). Ο όγκος της κατανομής και η σύνδεση των πρωτεϊνών δεν έχουν προσδιοριστεί για την τετρακαΐνη λόγω της ταχείας υδρόλυσης στο πλάσμα.

#### Μεταβολισμός και απέκκριση:

Η λιδοκαΐνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Η μετατροπή σε μονοαιθυλογλυκινεξυλιδίδη (MEGX) και περαιτέρω σε γλυκινεξυλιδίδη (GX) πραγματοποιείται κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP1A2 και σε μικρότερο βαθμό του CYP3A4. Η MEGX μεταβολίζεται επίσης σε 2,6-ξυλιδίνη. Η 2,6-ξυλιδίνη μεταβολίζεται περαιτέρω από το CYP2A6 σε 4-υδροξυ-2,6-ξυλιδίνη που αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη στα ούρα (80%) και απεκκρίνεται ως συζυγές. Η MEGX έχει φαρμακολογική δράση παρόμοια με της λιδοκαΐνης ενώ η GX έχει μικρότερη φαρμακολογική δράση.

Η τετρακαΐνη υποβάλλεται σε ταχεία υδρόλυση από τις εστεράσες του πλάσματος. Στους κύριους μεταβολίτες της τετρακαΐνης περιλαμβάνονται το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ και η διαιθυλοαμινοαιθανόλη, η δράση των οποίων δεν έχει προσδιοριστεί.

Ο βαθμός στον οποίο η λιδοκαΐνη και η τετρακαΐνη μεταβολίζονται στο δέρμα δεν είναι γνωστός. Η λιδοκαΐνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Περισσότερο από το 98% μιας απορροφηθείσας δόσης λιδοκαΐνης μπορεί να ανακτηθεί στα ούρα, με τη μορφή μεταβολιτών ή γονικού φαρμάκου. Λιγότερο από το 10% της λιδοκαΐνης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στους ενήλικες και περίπου το 20% απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα νεογνά. Η συστηματική κάθαρση είναι περίπου 8–10 ml/min/kg.

Ο χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση της λιδοκαΐνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 1,8 ώρα. Ο χρόνος ημιζωής και η κάθαρση της τετρακαΐνης δεν έχει καθοριστεί στους ανθρώπους, αλλά η υδρόλυση στο πλάσμα είναι ταχεία.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς:

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα στα παιδιά είναι περιορισμένα, ειδικά σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Στη μοναδική παιδιατρική μελέτη η οποία έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα, μόνον 9 παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών έλαβαν Rapydan. Δείγματα για πλήρη φαρμακοκινητική εξέταση ελήφθησαν μόνον από 4 από αυτά τα παιδιά και δεν ελήφθη κανένα δείγμα από ένα παιδί. Ο κίνδυνος υψηλότερης συστηματικής έκθεσης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έκθεση στη λιδοκαΐνη (AUC και  $C_{max}$ ) συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία. Γενικά, τοξικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε επίπεδα λιδοκαΐνης στο αίμα άνω των 5.000 ng/ml και συγκεντρώσεις 1.000 ng/ml έχουν συσχετισθεί με αντιαρρυθμική δράση.

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται τα διαθέσιμα δεδομένα  $C_{max}$  για τη λιδοκαΐνη και την τετρακαΐνη κατά ομάδα ηλικίας και θεραπείας. Δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τα δεδομένα που υπάρχουν για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών λόγω του περιορισμένου αριθμού των παιδιατρικών ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το προϊόν. επίθεμα

Παράμετρος	4 μηνών έως 2 ετών		3 έως 6 ετών		7 έως 12 ετών	
	1 επίθεμα	2 επίθεματα	1 επίθεμα	2 επίθεματα	1 επίθεμα	2 επίθεματα
Λιδοκαΐνη $C_{max}$ (ng/ml)						
Μέσος όρος	14,3	141	13,4	16,8	4,7	2,1
Εύρος	6,6–22,1	4,6–331	2,0–63,3	5,0– 3,8	0–12,3	0–4,9
n	2	6	7	7	9	5
Τετρακαΐνη $C_{max}$ (ng/ml)						
Μέσος όρος	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
Εύρος		0–1,33	0–3,97		0–64,9	
n	2	6	7	7	9	6

#### Ηλικιωμένοι:

Μετά από ταυτόχρονη εφαρμογή δύο φαρμακωχων εμπλάστρων Rapydan για 60 λεπτά σε ηλικιωμένους ασθενείς (>65 ετών, n = 12), η μέγιστη συγκέντρωση λιδοκαΐνης ήταν 6 ng/ml, ενώ η τετρακαΐνη δεν ήταν ανιχνεύσιμη (<0,9 ng/ml) στο πλάσμα. Σε ενδοφλέβιες μελέτες, ο χρόνος

ημιζωής για την απομάκρυνση της λιδοκαΐνης ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους ασθενείς (2,5 ώρες) σε σύγκριση με τους νεότερους (1,5 ώρα).

#### Ειδικοί πληθυσμοί:

Έκπτωση της καρδιακής, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες. Ο χρόνος ημιζωής της λιδοκαΐνης μπορεί να αυξηθεί όταν υπάρχει καρδιακή ή ηπατική δυσλειτουργία. Ο χρόνος ημιζωής για την τετρακαΐνη δεν έχει προσδιοριστεί λόγω υδρόλυσης στο πλάσμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Λιδοκαΐνη: Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύων σε αρουραίους και κουνέλια με δοσολογία κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση. Ωστόσο, οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς αναφορικά με τις επιδράσεις της λιδοκαΐνης στην κύηση, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Τετρακαΐνη: Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα στους αρουραίους, σε τοξική δόση. Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύων σε αρουραίους και κουνέλια με δοσολογία κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους απογόνους αρουραίων που εκτέθηκαν σε τοξική για τη μητέρα δόση κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της κύησης και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για τη συστηματική έκθεση αρουραίων στην τετρακαΐνη, η σύγκριση με την έκθεση ανθρώπων στην τετρακαΐνη δεν είναι δυνατή.

Λιδοκαΐνη και τετρακαΐνη: Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύων με δοσολογία κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση.

#### Γονοτοξικότητα και καρκινογενετικότητα

Οι μελέτες τοξικότητας για τη λιδοκαΐνη και την τετρακαΐνη ήταν αρνητικές. Η καρκινογενετικότητα της λιδοκαΐνης και της τετρακαΐνης δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολίτης της λιδοκαΐνης 2,6-ξυλιδίνη έχει γονοτοξικό δυναμικό in vitro. Σε μια μελέτη καρκινογενετικότητας σε αρουραίους με έκθεση σε 2,6 ξυλιδίνη in utero και μεταγεννητικά και σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής τους, παρατηρήθηκαν όγκοι στη ρινική κοιλότητα, στην υποδερμίδα και στο ήπαρ. Η κλινική συνάφεια των ογκολογικών ευρημάτων σε βραχυχρόνια/διαλείπουσα χρήση της λιδοκαΐνης δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, λαμβανομένης υπόψη της βραχείας διάρκειας της θεραπείας με Rapydan, δεν αναμένονται καρκινογενετικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχουν περαιτέρω προκλινικά δεδομένα συσχέτισης για αξιολόγηση της ασφάλειας εκτός από αυτά που έχουν ήδη αναφερθεί στην παρούσα περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υποστηρικτική στρώση: μεμβράνη πολυαιθυλενίου, καλυμμένη στη μία πλευρά με ακρυλική κόλλα.

Υλικό έκλυσης θερμότητας CHADD (Χορήγηση φαρμάκου υποβοηθούμενη από ελεγχόμενη θερμότητα): σκόνη σιδήρου, ενεργός άνθρακας, χλωριούχο νάτριο και ξυλάλευρο μέσα σε θύλακα από χαρτί φίλτρου.

Αυτοκόλλητη μεμβράνη: κόλλα από πολυαιθυλένιο και ακρυλικό.

Θερμικά σφραγιζόμενο φύλλο: φύλλο πολυαιθυλενίου και αλουμινίου, καλυμμένο με κόλλα από πολυεστερική ουρεθάνη.

Φαρμακευτική στρώση:  
πολυβινυλική αλκοόλη  
μονοπαλμιτική σορβιτάνη  
κεκαθαρμένο ύδωρ  
παραϋδροξυβενζοϊκό μεθύλιο (E218)  
παραϋδροξυβενζοϊκό προπύλιο (E216)  
ινώδης επίστρωση καλυμμένη με βορικό νάτριο

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μη φυλάσσει σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε έμπλαστρο είναι καλυμμένο με έναν προστατευτικό πλαστικό δίσκο (HDPE), ο οποίος πρέπει να αφαιρείται πριν από την εφαρμογή του επιθέματος.

Κάθε έμπλαστρο είναι χωριστά συσκευασμένο σε προστατευτικό σακουλάκι (φύλλο από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο).

1, 2, 5, 10, 25 ή 50 σακουλάκια είναι συσκευασμένα σε ένα εξωτερικό κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Μετά τη χρήση τα έμπλαστρο περιέχουν ακόμα μεγάλες ποσότητες δραστικών ουσιών. Τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρο πρέπει να διπλώνονται μαζί, με το υλικό κόλλησης προς τα μέσα (ώστε η ρυθμιστική μεμβράνη έκλυσης ουσιών να μην είναι εκτεθειμένη) και για λόγους που σχετίζονται με την ασφάλεια και το περιβάλλον να επιστρέφονται στο φαρμακείο.

Τυχόν αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Τα χρησιμοποιημένα έμπλαστρο δεν πρέπει να απορρίπτονται στην αποχέτευση ούτε στα συστήματα απόρριψης υγρών αποβλήτων ούτε στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα προορίζονται για την προστασία του περιβάλλοντος.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eurocept International B.V.



Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Οι Κάτω Χώρες

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

277880101  
277880102  
277880103  
277880104  
277880105  
277880106

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23.01.2008.  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26.01.2012.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

12. 2011