

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rapydan 70 mg/70 mg medicinale pleister

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke medicinale pleister bevat 70 mg lidocaïne en 70 mg tetracaïne.

Hulpstoffen: 0,35 mg methylparahydroxybenzoesaat, 0,07 mg propylparahydroxybenzoesaat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinale pleister.

Ovale, lichtbruine pleister (afmetingen ongeveer 8,5 bij 6,0 cm) met een verwijderbaar ondoorzichtig plastic plaatje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen (zoals excisie van diverse huidlaesies en stansbiopsieën) op normale intacte huid bij volwassenen.

Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie op normale intacte huid bij kinderen vanaf 3 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen (ook bejaarden): 1 of maximaal 4 pleisters tegelijk. Maximaal 4 pleisters per 24 uur.

Kinderen ouder dan 3 jaar: 1 of maximaal 2 pleisters tegelijk. Maximaal 2 pleisters per 24 uur.

Aanbrengtijd: 30 minuten. De pleister moet gedurende 30 minuten worden aangebracht alvorens te prikken of de oppervlakkige chirurgische ingreep te doen omdat de werkzaamheid bij een kortere periode mogelijk minder is.

Let erop dat de medicinale pleister een bestanddeel bevat dat warmte afgeeft en een temperatuur van maximaal 40 °C kan bereiken, bij een gemiddelde temperatuur tussen 26 en 34 °C.

Als dit nodig wordt geacht kunnen haren in het betreffende gebied worden afgeknipt (niet geschoren) alvorens de pleister wordt aangebracht om te zorgen dat er voldoende contact is tussen de pleister en de huid.

Rapydan medicinale pleisters zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik, en moeten onmiddellijk worden gebruikt als het zakje eenmaal is geopend.

Gebruikte pleisters moeten zorgvuldig worden weggegooid volgens de instructies in rubriek 6.6

Kinderen jonger dan 3 jaar:

Daar hiermee onvoldoende klinische ervaring is opgedaan, wordt Rapydan sterk afgeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubriek 4.4).

Patiënten met lever-, nier- en hartfunctiestoornissen:

Rapydan moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, nierfunctiestoornis of hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor borax of voor één van de andere hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amidetype of het estertype of voor para-aminobenzoëzuur (bijproduct van het metabolisme van tetracaïne).

Rapydan mag niet worden gebruikt op slijmvliezen of in gebieden waar de huidbarrière niet meer intact is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een verlengde aanbrengtijd of het aanbrengen van meer pleisters dan aanbevolen kan leiden tot een verhoogde absorptie van lidocaïne en tetracaïne in de systemische circulatie met bijbehorende ernstige systemische effecten.

De pleister moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, een nierfunctiestoornis of een hartfunctiestoornis en bij personen met een verhoogde gevoeligheid voor de systemische circulatoire effecten van lidocaïne en tetracaïne, zoals mensen die ernstig ziek of verzwakt zijn.

Er kunnen allergische of anafylactoïde reacties optreden die samenhangen met lidocaïne, tetracaïne of andere bestanddelen van Rapydan. Tetracaïne is mogelijk met een hogere incidentie van dergelijke reacties geassocieerd dan lidocaïne.

Medisch personeel wordt aangeraden direct contact met de pleister of de aan de pleister blootgestelde huid te vermijden, om contacteczeem te vermijden.

Rapydan bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat die een (mogelijk vertraagde) allergische reactie kunnen veroorzaken.

Rapydan moet in de buurt van de ogen met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt, omdat in dieronderzoek met vergelijkbare producten een ernstige hoornvliesirritatie werd waargenomen. Als Rapydan in contact met het oog komt, moet het oog onmiddellijk worden uitgespoeld met water of een natriumchlorideoplossing en moet het oog worden beschermd totdat het gevoel weer terugkeert.

Lidocaïne heeft in concentraties boven 0,5-2% bacteriedodende en antivirale eigenschappen. Daarom moet het resultaat van intradermale injecties met levend vaccin (bv. BCG) zorgvuldig worden gevolgd.

Rapydan bevat een bestanddeel dat warmte vrijmaakt en dat een temperatuur van maximaal 40 °C kan bereiken, bij een gemiddelde temperatuur tussen 26 en 34 °C

Rapidan mag niet onder occlusief verband worden gebruikt vanwege de hitteproducerende eigenschappen van de pleister.

Gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 3 jaar wordt sterk afgeraden op basis van beperkte klinische ervaring. De beschikbare farmacokinetische gegevens suggereren dat de lidocaïneblootstelling (AUC en C_{max}) omgekeerd gecorreleerd is met de leeftijd. In het enige pediatrische onderzoek waarbij ook kinderen jonger dan 3 jaar waren opgenomen was de maximale lidocaïneconcentratie gezien in één kind onder drie

jaar 331 ng/ml tegen respectievelijk 63,3 ng/ml en 12,3 ng/ml bij kinderen van 3 tot 6 en 7 tot 12 jaar. Er is een zekere variabiliteit in de blootstellingsniveaus, en aangezien van concentraties van 1000 ng/l bekend is dat er anti-arrhythmische effecten op gaan treden is het mogelijk dat kinderen onder drie jaar zouden kunnen worden blootgesteld aan lidocaïneconcentraties geassocieerd met dergelijke effecten (zie rubriek 5.2). De plasmaspiegels van tetracaïne waren in deze leeftijdsgroep zo laag na gebruik van 1 a 2 pleisters dat er geen merkbaar effect was van de leeftijd of de dosis.

Bij gebruik van de medicinale pleister bij kinderen moet erop worden gelet dat de pleister goed op de huid blijft zitten om de kans op inslikken of contact met de ogen zo klein mogelijk te maken, wat zou kunnen gebeuren als een kind de pleister hanteert.

Gebruikte pleisters

Om milieutechnische en veiligheidsredenen moeten gebruikte pleisters worden weggegooid in overeenstemming met de instructies die in rubriek 6.6 worden gegeven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het risico van additieve systemische toxiciteit moet in overweging worden genomen wanneer Rapydan medicinale pleisters worden gebruikt bij patiënten die klasse I antiarrhythmica ontvangen (zoals kinidine, disopyramide, tocaïnide en mexiletine) en klasse III antiarrhythmica (zoals amiodaron) of andere producten die een lokaal anestheticum bevatten.

Mocht Rapydan gelijktijdig worden toegediend met andere producten die lidocaïne en/of tetracaïne bevatten, dan moet rekening worden gehouden met cumulatieve doses van alle producten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van een beperkt aantal blootstellingen bij zwangerschap laten geen ongewenste effecten van lidocaïne of tetracaïne zien op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of pasgeborene. Er is onvoldoende onderzoek bij dieren verricht ten aanzien van effecten van lidocaïne op de zwangerschap, foetale/embryonale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). In dieronderzoek is geen direct of indirect schadelijk effect van tetracaïne op de zwangerschap, foetale/embryonale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3) Bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Lactatie

Lidocaïne en waarschijnlijk ook tetracaïne worden uitgescheiden in de moedermelk (de plasma/melk ratio van lidocaïne is 0,4 en is voor tetracaïne niet vastgesteld), maar het risico van een negatief effect op het kind lijkt bij gebruik van de aanbevolen doses laag. Daarom mag borstvoeding tijdens behandeling met Rapydan worden voortgezet.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rapydan heeft geen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn erytheem, oedeem en verbleking, die optreden bij respectievelijk 71%, 12% en 12% van de patiënten (zie hieronder). Deze bijwerkingen waren gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, en verdwenen na staken van de behandeling.

De bijwerkingen die in klinisch onderzoek werden gezien, worden hieronder volgens de MedDRA-frequentieconventie en systeem/orgaanklassen vermeld.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Pijn, smaakverandering

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: erytheem, verbleken

Vaak: uitslag

Soms: vesicobulleuze uitslag, pruritus, contacteczeem,

Zelden: urticaria, maculopapuleuze uitslag, huidverkleuring

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: oedeem

Soms: reactie op de toepassingsplaats

Er kunnen ook allergische of anafylactoïde reacties optreden die samenhangen met lidocaïne, tetracaïne of andere bestanddelen van Rapydan. Tetracaine is mogelijk met een hogere incidentie van dergelijke reacties geassocieerd dan lidocaïne.

Systemisch bijwerkingen na een juist gebruik van Rapydan zijn onwaarschijnlijk, als gevolg van de kleine dosis die wordt geabsorbeerd (zie rubriek 5.2).

4.9 Overdosering

Bij een normaal gebruik van Rapydan is systemische toxiciteit zeer onwaarschijnlijk. Mocht zich toch een toxiciteit voordoen, dan zijn de symptomen naar verwachting gelijk aan die worden gezien bij behandeling met andere lokale anesthetica, zoals excitatiesymptomen van het centraal zenuwstelsel en in ernstiger gevallen een depressie van het centraal zenuwstelsel en een myocarddepressie.

Ernstige neurologische symptomen (toevallen, depressie van het centraal zenuwstelsel) vereisen symptomatische behandeling, zoals ondersteuning van de ademhaling en spasmolytica. Door de langzame systemische absorptie moet een patiënt met symptomen van toxiciteit na de behandeling van deze symptomen gedurende verscheidene uren worden bewaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokaal anestheticum: amiden; lidocaïne, combinaties
ATC-code: NO1BB52.

Rapydan medicinale pleister bevat lidocaïne, een lokaal anestheticum van het amide-type, en tetracaïne, een lokaal anestheticum van het ester-type. Na het aanbrengen van de pleister treedt dermale anesthesie op door het vrijkomen van lidocaïne en tetracaïne in de epidermale en dermale lagen van de huid in de buurt van dermale pijnreceptoren en zenuwuiteinden. Zo wordt een blokkade van de natriumionkanalen bereikt die noodzakelijk is voor de initiatie en geleiding van zenuwimpulsen, wat resulteert in lokale anesthesie. De mate van anesthesie is afhankelijk van de applicatietijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De systemische blootstelling van de twee werkzame bestanddelen is afhankelijk van de dosis, de duur van de applicatie, de dikte van de huid (variërend tussen verschillende delen van het lichaam) en de conditie van de huid. Gelijktijdige applicatie van twee of vier Rapydan medicinale pleisters gedurende 60 minuten produceerde een piekplasmaconcentratie van lidocaïne van minder dan 9 ng/ml, terwijl de plasmaconcentratie van tetracaïne bij alle proefpersonen beneden de kwantificatielimiet lag (n = 22). Wanneer achtereenvolgens vier Rapydan medicinale pleisters gedurende 30 minuten werden aangebracht met een interval van 60 minuten, resulteerde dit in een piekplasmaconcentratie van lidocaïne van minder dan 12 ng/ml, terwijl de plasmaconcentratie van tetracaïne bij volwassenen beneden de kwantificatielimiet lag (n = 11).

De medicinale pleister bevat een warmte-vrijmakend bestanddeel dat een temperatuur van maximaal 40 °C kan bereiken, met een gemiddelde temperatuur van 26-34 °C. Uit farmacokinetisch onderzoek zijn geen aanwijzingen gekomen voor een verhoogde of snellere absorptie als gevolg van de warmtecomponent.

Verdeling:

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers is het steady-state distributievolume ongeveer 0,8 tot 1,3 l/kg. Ongeveer 75% van de lidocaïne wordt aan plasmaproteïnen gebonden (primair aan alfa-1-zuur glycoproteïne). Het distributievolume en de eiwitbinding van tetracaïne zijn door de snelle hydrolyse in plasma niet bepaald.

Metabolisme en eliminatie:

Lidocaïne wordt voornamelijk metabool geëlimineerd. Conversie naar mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en vervolgens naar glycinexylidide (GX) wordt voornamelijk gemedieerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP3A4. MEGX wordt ook gemetaboliseerd tot 2,6-xylidine. 2,6-xylidine wordt verder gemetaboliseerd door CYP2A6 tot 4-hydroxy-2,6-xylidine wat ook de belangrijkste metaboliet is in urine (80%) en als conjugaat wordt uitgescheiden. MEGX heeft een farmacologische werking die gelijk is aan die van lidocaïne, terwijl GX een geringere farmacologische werking heeft.

Tetracaïne ondergaat een snelle hydrolyse door plasma-esterasen. Tot de primaire metabolieten van tetracaïne horen ook para-aminobenzoëzuur en diethylamino-ethanol, die allebei een ongespecificeerde werking hebben.

De mate waarin lidocaïne en tetracaïne in de huid worden gemetaboliseerd is niet bekend. Lidocaïne en zijn metabolieten worden door de nieren uitgescheiden. Meer dan 98% van een geabsorbeerde dosis lidocaïne kan in de urine worden teruggevonden als metaboliet of farmacon. Bij volwassenen wordt minder dan 10% van de lidocaïne ongewijzigd uitgescheiden en bij neonaten wordt ongeveer 20% onveranderd uitgescheiden. De systemische klaring is ongeveer 8 – 10 ml/min/kg.

De halfwaardetijd van de lidocaïne-eliminatie uit plasma na intraveneuze toediening is ongeveer 1,8 uur. De halfwaardetijd en klaring van tetracaïne is bij de mens niet vastgesteld, maar de hydrolyse in plasma is snel.

Kinderen:

De farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn beperkt, met name bij kinderen jonger dan 3 jaar. In het enige onderzoek bij kinderen tot nu toe kregen slechts negen kinderen onder drie jaar Rapydan; van deze werd slechts bij 4 een volledige reeks farmacokinetische monsters verkregen en bij 1 kind waren helemaal geen monsters genomen. Het risico van een hogere systemische blootstelling bij kleine kinderen (jonger dan drie jaar) kan niet worden uitgesloten. De beschikbare farmacokinetische gegevens suggereren dat de lidocaïneblootstelling (AUC en C_{max}) omgekeerd gecorreleerd zijn met de leeftijd. Over het algemeen kan

bij lidocaïne waarden hoger dan 5000 ng/ml toxiciteit worden waargenomen en zelfs lage concentraties van 1000 ng/ml zijn al wel geassocieerd met antiarrhythmische activiteit.

De volgende tabel geeft de beschikbare C_{max}-gegevens voor lidocaïne en tetracaïne naar leeftijd en behandelgroep. Door het beperkte aantal geëxponeerde patiënten kunnen geen harde conclusies uit de gegevens worden getrokken over de veiligheid bij kinderen onder 3 jaar.

Parameter	4 mnd t/m 2 jaar		3 t/m 6 jaar		7 t/m 12 jaar	
	1 pleister	2 pleisters	1 pleister	2 pleisters	1 pleister	2 pleisters
Lidocaine C _{max} (ng/ml)						
Gemiddelde	14.3	141	13.4	16.8	4.7	2.1
bereik	6.6 – 22.1	4.6 – 331	2.0 – 63.3	5.0 – 33.8	0 – 12.3	0 – 4.9
n	2	6	7	7	9	5
Tetracaine C _{max} (ng/ml)						
Gemiddelde	<0.9	0.2	0.7	<0.9	7.2	<0.9
bereik		0 – 1.33	0 – 3.97		0 – 64.9	
n	2	6	7	7	9	6

Ouderen:

Na gelijktijdige applicatie van twee Rapydan medicinale pleisters gedurende 60 minuten bij oudere proefpersonen (>65 jaar, n = 12) was de maximale concentratie van lidocaïne 6 ng/ml, maar was tetracaïne in het plasma niet detecteerbaar (<0,9 ng/ml). Bij intraveneus onderzoek was de halfwaardetijd voor eliminatie van lidocaïne bij ouderen statistisch significant langer (2,5 uur) dan bij jongere patiënten (1,5 uur).

Speciale populaties:

Hart-, nier- en leverfunctiestoornis: er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. De halfwaardetijd van lidocaïne kan bij een hart- of leverfunctiestoornis toenemen. Er is als gevolg van de hydrolyse in plasma geen halfwaardetijd van tetracaïne vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxicologie

Lidocaïne: in onderzoek naar de embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen waarbij tijdens de organogenese werd gedoseerd, werden geen teratogene effecten waargenomen. Het dieronderzoek is echter onvolledig ten aanzien van de effecten op zwangerschap, baring en postnatale ontwikkeling.

Tetracaïne: bij ratten werden bij een toxische dosis geen effecten op de fertiliteit waargenomen. In onderzoek naar de embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen waarbij tijdens de organogenese werd gedoseerd, werden geen teratogene effecten waargenomen. Bij de nakomelingen van ratten die tijdens de late zwangerschap en de lactatieperiode met een maternaal toxische dosis werden behandeld werden geen effecten gezien. Omdat er geen gegevens zijn over de systemische blootstelling bij ratten kan geen vergelijking met blootstelling bij de mens worden gemaakt.

Lidocaïne en tetracaïne: in onderzoek naar de embryonale/foetale ontwikkeling waarbij tijdens de organogenese werd gedoseerd, werden geen teratogene effecten waargenomen.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

De genotoxiciteitsonderzoeken voor lidocaïne en tetracaïne waren negatief. De carcinogeniciteit van lidocaïne en tetracaïne is niet onderzocht. De lidocaïne-metabool 2,6-xylidine heeft *in vitro* genotoxisch potentieel. In een carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten met blootstelling aan 2,6 xylidine *in utero*, zowel postnataal als tijdens hun verdere leven, werden tumoren in de neusholte, de subcutis en de lever

waargenomen. De klinische relevantie van de tumorbevindingen bij kortdurend/intermitterend/lokaal gebruik van lidocaïne is onbekend. Carcinogene effecten worden, gezien de korte behandelduur met Rapydan, echter niet verwacht.

Er zijn geen verdere relevante preklinische gegevens voor een evaluatie van de veiligheid anders dan wat al in deze samenvatting van de productkenmerken is vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Deklaag: polyethyleenlaagje, aan één kant bedekt met een acrylaat hechtmiddel.

CHADD (Controlled Heat Assisted Drug Delivery) warmtegenererende cel: ijzerpoeder, actieve kool, natriumchloride en houtpoeder, gevat in een zakje van filterpapier.

Hechtlaagje: polyethyleen en acrylaat hechtmiddel.

Door warmte sealbare folie: polyethyleen en aluminiumlaminaat, bedekt met polyesterurethaan hechtmiddel.

Laag met geneesmiddel:

polyvinylalcohol

sorbitanmonopalmitaat

gezuiverd water

methylparahydroxybenzoaat (E218)

propylparahydroxybenzoaat (E216)

niet-gewoven film bedekt met natriumboraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke medicinale pleister is bedekt met een plastic beschermplaatje (HDPE), dat moet worden verwijderd voordat de pleister wordt aangebracht.

Elke pleister wordt individueel verpakt in een beschermend zakje (polyester/aluminium/polyethyleenlaminaat).

1, 2, 5, 10, 25, of 50 zakjes worden samen verpakt in een buitenverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het weggooien

Na gebruik bevat de pleister nog steeds aanzienlijke hoeveelheden actieve bestanddelen. Gebruikte pleisters moeten met de plaklaag naar binnen worden dubbelgevouwen (zodat het membraan dat het vrijkomen van het geneesmiddel regelt niet blootligt) en moeten om redenen van veiligheid en milieu bij de apotheek worden ingeleverd.

Ongebruikt product of productafval moet worden weggeworpen volgens geldende plaatselijke regels. Gebruikte pleisters niet door het toilet spoelen, in vloeibare afvalverwijderingssystemen werpen of bij het huisvuil gooien. Deze maatregelen zijn bedoeld om het milieu te beschermen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325832

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 16 oktober 2008
Hernieuwing van de vergunning: 26 januari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2015