

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Versatis 700 mg pleister

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister van 10 cm x 14 cm bevat 700 mg lidocaïne (5% w/w)

Hulpstoffen met bekend effect:

Methylparahydroxybenzoesaat 14 mg

Propylparahydroxybenzoesaat 7 mg

Propyleenglycol 700 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister

Witte hydrogelpleister die bestaat uit kleverig materiaal, dat vastgehecht is aan de achterzijde van niet geweven polyethyleen tereftalaat, in reliëf bedrukt met "LIDOCAINE 5%" en die bedekt is met een afgiftebeschermingsfolie van polyethyleen tereftalaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Versatis is aangewezen bij de symptomatische verlichting van neuropathische pijn die geassocieerd is met een vroegere herpes zoster infectie (post-herpetische neuralgie, PHN) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en bejaarde patiënten

De pijnlijke zone moet éénmaal daags met de pleister bedekt worden, gedurende maximum 12 uur binnen een tijdspanne van 24 uur.

Enkel het aantal pleisters dat nodig is voor een effectieve behandeling mag gebruikt worden. Indien nodig, mogen de pleisters met een schaar in kleinere stukken gesneden worden alvorens de beschermingsfolie te verwijderen. In totaal mogen niet meer dan 3 pleisters tegelijkertijd gebruikt worden.

De pleister moet aangebracht worden op gave, droge en niet geïrriteerde huid (na genezing van de gordelroos).

Elke pleister mag niet langer dan 12 uren gedragen worden. Het daaropvolgende pleistervrije interval moet minstens 12 uren zijn. De pleister kan zowel overdag als s' nachts aangebracht worden.

Na verwijdering uit het zakje en de daaropvolgende verwijdering van de afgiftebeschermingsfolie van op het geloppervlak, moet de pleister onmiddellijk op de huid aangebracht worden. Haren in de aangetaste zone moeten geknipt worden met een schaar (niet geschoren).

Het resultaat van de behandeling moet opnieuw geëvalueerd worden na 2-4 weken. Indien er na deze periode geen respons is op Versatis (tijdens de periode met en/of zonder de pleister), moet de behandeling stopgezet worden als de potentiële risico's in deze context tegen de voordelen kunnen opwegen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Het gebruik van Versatis op lange termijn heeft tijdens klinische studies aangetoond

dat het aantal gebruikte pleisters met de tijd verminderde. Daarom dient de behandeling regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden om te beslissen of het aantal pleisters dat nodig is om de pijnlijke zone te bedekken, kan verminderd worden, of de pleistervrije periode verlengd kan worden.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is geen dosis aanpassing nodig. Versatis moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met zware nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie is geen dosis aanpassing nodig. Versatis moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pedriatische populatie:

De veiligheid en doeltreffendheid van Versatis in kinderen onder 18 jaar is niet aangetoond. Er zijn geen data beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. De pleister is ook gecontraïndiceerd bij patiënten met een gekende overgevoeligheid voor andere lokale anesthetica van het amide-type bijv. bupivacaïne, etidocaïne, mepivacaïne en prilocaïne.

De pleister mag niet gedragen worden op een ontstoken of gekwetste huid, zoals actieve herpes zoster letsels, atopische dermatitis of wonden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is niet aangewezen de pleister te dragen op muceuze membranen. Oogcontact met de pleister moet vermeden worden.

De pleister bevat propyleenglycol (E1520), wat huidirritatie kan veroorzaken. Hij bevat ook methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216), die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk uitgestelde).

De pleister moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie.

Een van de metabolieten van lidocaïne, 2,6 xylidine, bleek genotoxisch en carcinogeen te zijn bij ratten (zie rubriek 5.3). Secundaire metabolieten zijn mutageen gebleken. De klinische relevantie van deze bevinding is niet gekend.

Bijgevolg is langetermijnbehandeling met Versatis enkel verantwoord bij een therapeutisch voordeel voor de patiënt (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen tijdens klinische studies met de pleister.

Aangezien de maximum lidocaïne plasmaconcentraties die waargenomen werden tijdens klinische studies met de pleister laag waren (zie rubriek 5.2), is een klinisch relevante farmacokinetische interactie onwaarschijnlijk.

Hoewel normaal gezien de absorptie van lidocaïne vanuit de huid laag is, moet de pleister met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die Klasse I anti-aritmische geneesmiddelen (bijv. tocaïnide, mexiletine) en andere lokale anesthetica krijgen, aangezien het risico op bijkomende systemische effecten niet uitgesloten kan worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lidocaïne gaat door de placenta. Er zijn echter geen voldoende gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen.

Studies bij dieren tonen geen teratogeen potentieel aan voor lidocaïne. (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor mensen is niet gekend. Daarom mag Versatis niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn echter geen studies van de pleister bij vrouwen die borstvoeding geven. Aangezien het metabolisme van lidocaïne relatief snel en bijna volledig in de lever gebeurt, wordt verwacht dat enkel heel lage gehalten van lidocaïne uitgescheiden worden in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er is geen klinische data beschikbaar omtrent vruchtbaarheid. Dierstudies hebben geen effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

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

Er werden geen studies uitgevoerd over de beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen. Een effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is onwaarschijnlijk omdat de systemische absorptie minimaal is (zie rubriek 5.2).

4.8 Bijwerkingen

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Van ongeveer 16% van de patiënten kan verwacht worden dat ze bijwerkingen ervaren. Dit zijn gelokaliseerde reacties ten gevolge van de aard van het geneesmiddel.

De meest gerapporteerde bijwerkingen waren reacties op de plaats van toediening (zoals een branderig gevoel, dermatitis, erytheem, pruritus, huiduitslag, huidirritatie en blaasjes).

De tabel hieronder somt de bijwerkingen op die gerapporteerd werden in studies bij post-herpetische neuralgie patiënten die de pleister kregen. Ze worden opgesomd volgens klasse en frequentie. Frequenties worden geklasseerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lichaamssysteem	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Huidletsel
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Huidverwonding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Toedieningsplaatsreacties

De volgende reacties zijn waargenomen bij patiënten na het commercialiseren van de pleister:

Lichaamssysteem	Bijwerking
-----------------	------------

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Zeer zelden	Open wonde
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Anafylactische reactie, overgevoeligheid

Alle bijwerkingen waren voornamelijk mild en matig van intensiteit. Van deze bijwerkingen leidde minder dan 5% tot stopzetting van de behandeling.

Systemische bijwerkingen na het correcte gebruik van de pleister zijn onwaarschijnlijk, aangezien de systemische concentratie van lidocaïne heel laag is (zie rubriek 5.2). Systemische bijwerkingen op lidocaïne zijn gelijkaardig aan deze waargenomen bij andere lokale anesthetica van het amide-type (zie rubriek 4.9).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Voor België: het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Voor Luxemburg: website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

Overdosering met de pleister is onwaarschijnlijk, maar het kan niet uitgesloten worden dat verkeerd gebruik, zoals het gelijktijdige gebruik van een groter aantal pleisters, met een verlengde toepassingsperiode, of het gebruik van de pleister op beschadigde huid, kan leiden tot hogere plasmaconcentraties dan normaal. Mogelijke tekenen van systemische toxiciteit kunnen gelijkaardig van aard zijn als deze waargenomen na toediening van lidocaïne als lokaal anestheticum, en kunnen de volgende tekenen en symptomen omvatten: duizeligheid, braken, sufheid, convulsies, mydriase, bradycardie, aritmie en shock.

Daarenboven kunnen gekende geneesmiddeleninteracties gerelateerd aan systemische lidocaïneconcentraties met beta-blokkers, CYP3A4 inhibitoren (bijv. imidazolderivaten, macroliden) en anti-aritmische geneesmiddelen relevant worden bij overdosering.

In het geval van een vermoedelijke overdosering moet de pleister verwijderd worden en moeten ondersteunende maatregelen genomen worden, als ze klinisch nodig zijn. Er is geen antidotum voor lidocaïne.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica van het amidetype

ATC code: N01 BB02

Werkingsmechanisme

Versatis heeft een tweevoudig werkingsmechanisme: de farmacologische werking van de diffusie van lidocaïne en de mechanische werking van de hydrogel pleister die het overgevoelig gebied beschermt.

De lidocaïne in de Versatis pleister verspreidt zich voortdurend in de huid, wat voor een lokaal analgetisch effect zorgt.

Het mechanisme volgens hetwelk dit gebeurt is het gevolg van de stabilisatie van de neuronale membranen, door een vermoedelijke vermindering van de activiteit van de natriumkanalen, wat resulteert in pijnvermindering.

Klinische efficaciteit

Pijnmanagement bij PHN is moeilijk. De efficaciteit van Versatis in de symptomatische verlichting van de allodynamische component van PHN is aangetoond in sommige gevallen (zie rubriek 4.2).

De efficaciteit van Versatis werd aangetoond in post-herpetische neuralgie studies.

Er werden twee belangrijke gecontroleerde studies uitgevoerd om de efficaciteit van de lidocaïne 700 mg pleister te bepalen.

In de eerste studie werden patiënten gerekruteerd uit een populatie waarvan reeds werd aangenomen dat ze reageren op het product. Het was een cross-over design met een behandeling met lidocaïne 700 mg pleister gedurende 14 dagen, gevolgd door placebo of vice versa. Het primaire eindpunt was de uitstaptijd, wanneer patiënten zich terugtrokken omdat hun pijnstilling twee punten lager was dan hun normale reactie op een zespuntenschaal (gaande van erger tot complete verlichting). Er waren 32 patiënten, van wie 30 de studie voltooiden. De mediane tijd om uit te stappen bij placebo was 4 dagen en bij het werkzame bestanddeel 14 dagen (p-waarde <0,001); niemand van de groep die het werkzame bestanddeel kreeg stopte tijdens de twee weken durende behandelingsperiode.

In de tweede studie werden 265 patiënten met post-herpetische neuralgie gerecruteerd en gedurende acht weken een open label actieve behandeling met lidocaïne 700 mg pleister toegekend. In deze niet gecontroleerde omgeving reageerde ongeveer 50% van de patiënten op de behandeling, gemeten als minstens vier punten op een zespuntenschaal (gaande van erger tot complete verlichting). Een totaal van 71 patiënten werd gerandomiseerd om of placebo, of lidocaïne 700 mg pleister te krijgen gedurende 2-14 dagen. Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als gebrek aan efficaciteit gedurende twee opeenvolgende dagen, omdat de pijnverlichting twee punten lager zat dan hun normale reactie op een zespuntenschaal (gaande van erger tot complete verlichting) leidend tot het uitstappen uit de behandeling. Er waren 9 op 36 patiënten op het werkzame bestanddeel en 16 op 35 patiënten op placebo die uitstapten omwille van een gebrek aan voordeel door behandeling.

Post hoc analyses van de tweede studie toonden aan dat de initiële respons onafhankelijk was van de duur van de voorafgaande PHN. Nochtans wordt de notie, dat patiënten met een langere PHN duur (> 12 maanden) meer voordeel halen uit een actieve behandeling, ondersteund door de bevinding dat deze groep van patiënten meer kans op uitstap maakte omwille van gebrek aan efficaciteit, wanneer ze overschakelden naar placebo gedurende de dubbelblinde uitstapfase van deze studie.

In een gecontroleerde open-label studie bleek dat Versatis een vergelijkbare efficaciteit vertoonde met pregabalin bij 98 patiënten met PHN met een gunstig veiligheidsprofiel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Indien lidocaïne 700 mg pleister gebruikt wordt volgens de aanbevolen maximale dosering (3 pleisters tegelijkertijd toegediend gedurende 12 u), wordt ongeveer 3 +/- 2% van de totale lidocaïne dosis systemisch opgenomen, ongeacht na enkelvoudige of na meervoudige toedieningen.

Een farmacokinetische analyse van de klinische efficaciteitsstudies bij patiënten met PHN heeft een gemiddelde maximale lidocaïneconcentratie van 45 ng/ml aangetoond na herhaald gebruik over een periode tot 1 jaar van 3 pleisters tegelijkertijd gedurende 12u/dag. Deze concentratie komt overeen met de waarnemingen in farmacokinetische studies bij PHN patiënten (52 ng/ml) en bij gezonde vrijwilligers (85 ng/ml en 125 ng/ml).

Voor lidocaïne en zijn metabolieten MEGX, GX en 2,6 xylidine werd geen neiging tot accumulatie waargenomen, steady state concentraties werden bereikt binnen de eerste vier dagen.

Analyse van de populatiekinetiek heeft aangetoond dat de systemische blootstelling proportioneel minder stijgt dan het aantal gebruikte pleisters wanneer het aantal tegelijkertijd aangebrachte pleisters van 1 tot 3 stijgt.

Distributie

Na intraveneuze toediening van lidocaïne aan gezonde vrijwilligers, werd het distributievolume bepaald op $1,3 \pm 0,4$ l/kg (gemiddelde \pm S.D.; n = 15). Het lidocaïne distributievolume vertoonde geen afhankelijkheid van leeftijd. Het distributievolume neemt af bij patiënten met congestief hartfalen en neemt toe bij patiënten met leverziekte. Bij plasmaconcentraties veroorzaakt door het gebruik van de pleister is ongeveer 70% lidocaïne

gebonden op plasma-eiwitten. Lidocaïne passeert de placenta- en de bloed-hersenbarrière, waarschijnlijk via passieve diffusie.

Biotransformatie

Na gebruik van de pleister wordt lidocaïne snel gemetaboliseerd in de lever tot een aantal metabolieten. De primaire metabolische route voor lidocaïne is N-dealkylatie tot monoethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX), die beiden minder actief zijn dan lidocaïne en beschikbaar zijn in lage concentraties. Deze worden gehydrolyseerd tot 2,6-xylidine, dat omgezet wordt tot geconjugeerd 4-hydroxy-2,6-xylidine.

De metaboliet 2,6-xylidine, heeft een onbekende farmacologische activiteit maar toont een carcinogeen potentieel bij ratten (zie rubriek 5.3). Analyse van de populatiekinetiek toonde een gemiddelde maximumconcentratie voor 2,6-xylidine aan van 9 ng/ml na herhaaldelijke dagelijkse toepassingen gedurende een periode gaande tot 1 jaar. Deze bevinding werd bevestigd door een fase I farmacokinetische studie. Gegevens over het metabolisme van lidocaïne in de huid zijn niet beschikbaar.

Eliminatie

Lidocaïne en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de nieren. Meer dan 85% van de dosis wordt teruggevonden in de urine onder de vorm van metabolieten of het werkzame bestanddeel. Minder dan 10% van de lidocaïne dosis wordt onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet in de urine is een conjugaat van 4-hydroxy-2,6-xylidine, goed voor 70 tot 80% van de dosis uitgescheiden via de urine. 2,6-xylidine wordt bij de mens uitgescheiden in de urine in een concentratie die minder is dan 1% van de dosis. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne na gebruik van de pleister bij gezonde vrijwilligers is 7,6 uur. De uitscheiding van lidocaïne en zijn metabolieten kan vertraagd zijn bij hart-, nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet klinische, algemene toxiciteitstudies werden enkel effecten waargenomen bij blootstellingen die herhaaldelijk hoger liggen dan de maximale blootstelling bij de mens, wat de weinige relevantie voor klinisch gebruik aangeeft.

Lidocaïne HCl vertoonde geen genotoxiciteit *in vitro* of *in vivo*. Zijn hydrolyseproduct en metaboliet, 2,6-xylidine, vertoonden genotoxische activiteit in verschillende analyses voornamelijk na metabolische activatie.

Carcinogeniciteitsstudies zijn niet uitgevoerd met lidocaïne. Studies waarbij de metaboliet 2,6-xylidine werd gemengd in het voedsel van mannelijke en vrouwelijke ratten resulteerde in een aan behandeling gerelateerde cytotoxiciteit en hyperplasie van het nasale olfactorische epitheel en tumoren en adenomen in de nasale holte. Kankerverwekkende veranderingen werden eveneens waargenomen in de lever en de onderhuid. Gezien het risico voor de mens onduidelijk is, zou langetermijnbehandeling met hoge doses lidocaïne vermeden worden.

Lidocaïne had geen effect op de algemene voortplantingsprestatie, op de vrouwelijke vruchtbaarheid of op embryofoetale ontwikkeling/teratogeniciteit bij ratten bij plasmaconcentraties tot meer dan 50 keer van deze geobserveerd bij patiënten.

Studies bij dieren zijn onvolledig wat betreft de effecten op de mannelijke vruchtbaarheid, geboorte of postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelfklevende laag:

glycerol

vloeibare sorbitol, kristalliseerbaar

natriumcarmellose

propyleenglycol (E1520)

ureum

zwarte kaoline

tartaarzuur
gelatine
polyvinylalcohol
aluminiumglycinaat
dinatriumedetaat
methylparahydroxybenzoaat (E218)
propylparahydroxybenzoaat (E216)
polyacrylzuur
natriumpolyacrylaat
gezuiverd water

Beschermend materiaal:

Polyethyleentereftalaat (PET)

Afgiftebeschermingsfolie:

Polyethyleentereftalaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na de eerste opening van het zakje: 14 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na eerste opening: het zakje zorgvuldig gesloten houden, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hersluitbaar zakje, samengesteld uit papier/polyethyleen/aluminium/ethyleen/methacrylzuur copolymeer, dat 5 pleisters bevat.

Elke kartonnen doos bevat 5, 10, 20, 25 of 30 pleisters. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Na gebruik bevat de pleister nog steeds actief bestanddeel. Na verwijdering, moeten de gebruikte pleisters in 2 gevouwen worden met de klevende kant naar binnen zodat de zelfklevende laag niet wordt blootgesteld en de pleister moet verwijderd worden.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8

B-1932 Sint-Stevens-Woluwe

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE312462

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

Datum van eerste vergunning: 28/01/2008

Datum van laatste renewal: 10/04/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 02/2017.

Datum van goedkeuring: 05/2018.