

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tapin 25 mg/g + 25 mg/g emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Tapin-emulsiovoidetta sisältää lidokaiinia 25 mg/g ja prilokaiinia 25 mg/g

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: risiiniöljy, hydrattu, polyoksytyloitu (Arlatone G)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Tapin-emulsiovoide on öljy-vesiemulsio, jonka öljyfaasi sisältää eutektisen seoksen lidokaiini- ja prilokaiiniemästä suhteessa 1:1.

### Ulkonäkö

Valkoinen pehmeä emulsiovoide

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tapin-emulsiovoide on tarkoitettu:

- ihon paikallispuudutukseen:
  - neulanpiston yhteydessä, esim. asetettaessa laskimokanyyliä tai otettaessa verinäytettä
  - pinnallisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä aikuisille ja lapsille
- genitaalien limakalvojen puudutukseen, esim. ennen pinnallisia kirurgisia toimenpiteitä tai infiltraatiopuudutusta, aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille
- säärihaavojen puudutukseen mekaanisen puhdistuksen helpottamiseksi vain aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset ja nuoret*

Yksityiskohtaiset tiedot käyttöaiheista tai toimenpiteistä, annostuksista ja käyttöajoista on kerrottu taulukoissa 1 ja 2.

Lisätietoja valmisteen asianmukaisesta käytöstä näiden toimenpiteiden suhteen on kerrottu kohdassa *Antotapa*.

**Taulukko 1 Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret**

Käyttöaihe/toimenpide	Annostus ja applikaatioaika
<b>Iho</b>	
Pienehköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	2 g (noin puolet 5 g:n putkesta) tai noin 1,5 g / 10 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .

Toimenpiteet laajoille kehon ihoalueille, jotka on äskettäin ajeltu, esim. laserilla tehtävä karvanpoisto (potilas levittää emulsiovoiteen itse)	Suurin suositeltava annos: 60 g. Suurin suositeltava hoidettava ihoalue: 600 cm <sup>2</sup> vähintään 1 tunnin, enintään 5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .
Sairaalassa suoritettavat suurehkojen ihoalueiden kirurgiset toimenpiteet, kuten osaihosiirteet.	Noin 1,5-2 g / 10 cm <sup>2</sup> 2-5 tunnin ajaksi <sup>1)</sup> .
Miehen genitaalinen iho Ennen puudutteen injisoimista	1 g / 10 cm <sup>2</sup> 15 minuutin ajaksi
Naisen genitaalinen iho Ennen puudutteen injisoimista <sup>2)</sup>	1-2 g / 10 cm <sup>2</sup> 60 minuutin ajaksi
<b>Genitaalinen limakalvo</b>	
Paikalliset kirurgiset toimenpiteet, esim. kondyloomien (condylomata acuminata) poisto, ja ennen puudutteen injisoimista	Noin 5-10 g emulsiovoidetta 5-10 minuutin ajaksi <sup>1) 3) 4)</sup> .
Ennen kohdunkaavintaa	10 g emulsiovoidetta annostellaan emättimen sivupohjukoihin 10 minuutin ajaksi.
<b>Säärihaava(t)</b>	
Vain aikuiset Mekaaninen puhdistaminen	Noin 1-2 g / 10 cm <sup>2</sup> , yhteensä enintään 10 g säärihaavaan/säärihaavoihin <sup>3) 5)</sup> . Applikaatioaika: 30-60 minuuttia.

<sup>1)</sup> Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

<sup>2)</sup> Naisten genitaalisen ihon 60 tai 90 minuutin ajaksi levitetty Tapin-emulsiovoide ei yksinään aikaansaa riittävää puudutusta kondyloomien termokauterisaatiota tai diatermiaa varten.

<sup>3)</sup> 10 g:aa suurempien annosten vaikutusta pitoisuuteen plasmassa ei ole tutkittu (ks. myös kohta 5.2).

<sup>4)</sup> Alle 20 kg painavilla nuorilla genitaalisen limakalvoille käytettävää Tapin-emulsiovoiteen enimmäisannosta on pienennettävä painoa vastaavasti.

<sup>5)</sup> Tapin-valmistetta on käytetty säärihaavojen hoitoon jopa 15 kertaa 1-2 kuukauden aikana ilman tehon heikkenemistä tai haittavaikutusten määrän lisääntymistä tai niiden vaikeusasteen suurenemista.

### *Pediatriset potilaat*

**Taulukko 2 0-11-vuotiaat pediatriset potilaat**

Ikäryhmä	Toimenpide	Annostus ja applikaatioaika
	Pienehköt toimenpiteet, esim. neulanpisto ja paikalliset kirurgiset toimenpiteet.	Noin 1 g / 10 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi (katso lisätietoja alla)
Vastasyntyneet ja imeväiset 0-2 kuukautta <sup>1) 2) 3)</sup>		Enintään 1 g ja 10 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi <sup>4)</sup>
Imeväiset 3-11 kuukautta <sup>2)</sup>		Enintään 2 g ja 20 cm <sup>2</sup> yhden tunnin ajaksi <sup>5)</sup>
Pikkulapset ja lapset 1-5 vuotta		Enintään 10 g ja 100 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>6)</sup>
Lapset 6-11 vuotta		Enintään 20 g ja 200 cm <sup>2</sup> 1-5 tunnin ajaksi <sup>6)</sup>
Lapset, joilla on atooppista ihottumaa	Ennen ontelossylien poistoa	Applikaatioaika: 30 minuuttia

<sup>1)</sup> Täysiaikaisina syntyneille ja alle 3 kuukauden ikäisille vastasyntyneille ja imeväisille tulee antaa vain yksi kerta-annos yhden 24 tunnin jakson aikana. Vähintään 3 kuukauden ikäisille voidaan antaa enintään kaksi annosta yhden 24 tunnin jakson aikana niin, että antokertojen välillä on vähintään 12 tuntia, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

<sup>2)</sup> Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi Tapin-valmistetta ei pidä käyttää 0-12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka saavat samanaikaisesti methemoglobiinin muodostusta lisäävää lääkitystä, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

<sup>3)</sup> Turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi Tapin-valmistetta ei pidä käyttää ennen 37. raskausviikkoa syntyneille, ks. kohta 4.4.

<sup>4)</sup> Yhtä tuntia pidempiä applikaatioaikoja ei ole dokumentoitu.

<sup>5)</sup> Kliinisesti merkittävää methemoglobiiniarvojen suurenemista ei havaittu neljänkään tunnin applikaatioajan jälkeen 16 cm<sup>2</sup>:n alueelle levitettynä.

<sup>6)</sup> Pidemmän applikaatioajan jälkeen puudutuksen vaikutus heikkenee.

Tapin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten genitaalien ihon ja limakalvojen hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavilla olevat tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse pienentää iäkkäille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kerta-annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse pienentää potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Antotapa

##### Iholle

Putken suojakalvo rikotaan käyttäen apuna korkissa olevaa kärkeä.

Yksi gramma Tapin-emulsiovoidetta puristettuna 30 g:n putkesta vastaa noin 3,5 senttimetriä. Jos annostelu edellyttää suurta tarkkuutta yliannostuksen estämiseksi (kuten vastasyntyneiden enimmäisannoksia lähellä olevien annosten yhteydessä tai jos 24 tunnin jakson aikana tarvitaan kaksi käyttökertaa), voidaan käyttää ruiskua, jossa 1 millilitra vastaa 1 grammaa.

Paksu kerros Tapin-emulsiovoidetta levitetään iholle, myös genitaalialueen iholle, ja peitetään peittositeellä. Kun valmistetta käytetään laajahkoille ihoalueille, kuten osaihosiirteille, peittositeen päälle on laitettava joustoside, jotta emulsiovoide levittyy tasaisesti ja alue on suojassa. Jos iholla on atooppista ihottumaa, applikaatioaika on lyhennettävä.

Genitaalien limakalvoihin liittyvissä toimenpiteissä peittosidettä ei tarvita. Toimenpide on aloitettava heti emulsiovoiteen poiston jälkeen.

Säärihaavoihin liittyvissä toimenpiteissä levitetään paksu kerros Tapin-emulsiovoidetta ja peitetään peittositeellä. Puhdistus on aloitettava heti emulsiovoiteen poiston jälkeen.

Säärihaavoja hoidettaessa Tapin-putki on tarkoitettu kertakäyttöön: putki ja mahdollinen käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä jokaisen hoitokerran jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys lidokaiinille ja/tai prilokaiinille tai amidityyppisille puudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilailla, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos tai synnynnäinen tai idiopaattinen methemoglobinemia, on suurempi riski vaikuttavan aineen aiheuttamalle methemoglobinemialle. Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta sairastavilla potilailla metyleenisinivasta-aine ei vähennä methemoglobiinia ja se pystyy hapettamaan itse hemoglobiinin, joten metyleenisinihoitoa ei voida antaa.

Tapin-valmistetta ei pidä käyttää muihin avohaavoihin kuin säarihaavoihin, koska sen imeytymisestä ei ole riittävästi tietoja.

Suosittelua annostusta ja applikaatiopaikkaa ja -aika on tärkeää noudattaa, koska imeytyminen äskettäin ajellulta iholta saattaa tehostua (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Tapin-valmistetta potilaille, joilla on atooppinen ihottuma. Tällöin saattaa riittää lyhyempi applikaatioaika, 15-30 minuuttia (ks. kohta 5.1). Yli 30 minuuttia kestävät applikaatioajat potilailla, joilla on atooppinen ihottuma, voivat lisätä paikallisia vaskulaarisia reaktioita, kuten applikaatiokohdan punoitusta ja joissakin tapauksissa petekioita ja purppuraa (ks. kohta 4.8). 30 minuutin applikaatioaikaa suositellaan ennen ontelosyilien poistoa lapsilta, joilla on atooppinen ihottuma.

Applikoitaessa Tapin-valmistetta silmien lähelle on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska se saattaa ärsyttää silmiä. Myös silmän suojaheijasteiden katoaminen lisää sarveiskalvon ärsytyksen ja pintahaavojen mahdollisuutta. Jos Tapin-valmistetta joutuu silmään, se on heti huuhdeltava vedellä tai keittosuolaliuoksella ja suojattava, kunnes silmän tuntoaisti palaa.

Tapin-valmistetta ei pidä käyttää vaurioituneelle tärykalvolle. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että Tapin-emulsiovoiteella on välikorvaan annosteltuna ototoksisia vaikutuksia. Annosteltaessa Tapin-emulsiovoidetta ulompaan korvakäytävään ei todettu mitään poikkeavaa, kun eläimen tärykalvo oli ehjä.

Potilaita, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla), on seurattava tarkasti ja EKG-seuranta on harkittava, sillä vaikutukset sydämeen voivat olla additiivisia.

Yli 0,5-2 %:n pitoisuuksina lidokaiinilla ja prilokaiinilla on bakterisidisiä ja antiviraalisia ominaisuuksia. Siksi ihonsisäisenä injektiona annettua elävää rokotetta sisältävän rokotteen teho tulee varmistaa, vaikka yksi kliininen tutkimus viittaa siihen, että paikallisten paukamien muodostuksen perusteella arvioituna Tapin-valmisteella ei ole vaikutusta immunisaatiovasteeseen, kun sitä käytetään ennen BCG-rokotteen antamista.

Tapin-valmiste sisältää polyoksyylhydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa ihoreaktioita.

#### *Pediatriset potilaat*

Tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa Tapin-valmisteen tehoa vastasyntyneiden kantapäpiston yhteydessä.

Vastasyntyneillä/alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla todetaan usein ohimenevää kliinisesti merkityksetöntä methemoglobiiniarvojen suurenemista alle 12 tunnin aikana Tapin-valmisteen suositellulla annoksella käytön jälkeen.

Jos suositeltu annos ylitetään, potilasta on tarkkailtava methemoglobinemiasta johtuvien systeemisten haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 4.9).

Tapin-valmistetta ei pidä käyttää:

- vastasyntyneille/0-12 kuukauden ikäisille lapsille, jotka saavat samanaikaisesti methemoglobiinin muodostusta lisäävää lääkitystä
- vastasyntyneille keskosille, jotka ovat syntyneet ennen 37. raskausviikkoa, koska heillä on suurentuneen methemoglobiinipitoisuuden riski.

Tapin-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten genitaalien ihon ja limakalvojen hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavilla olevat tiedot eivät osoita riittävää tehoa ympärileikkauksessa.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Prilokaiini saattaa suurina annoksina aiheuttaa methemoglobiiniarvojen suurenemista varsinkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti methemoglobiinin muodostumista lisääviä lääkevalmisteita (esim. sulfonamideja, nitrofurantoiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia). Luettelo ei ole kattava.

Systeemisen lisätoksisuuden riski on otettava huomioon potilailla, jotka käyttävät suuria Tapin-annoksia samanaikaisesti muiden paikallispuudutteiden tai niitä rakenteellisesti muistuttavien lääkevalmisteiden kanssa, sillä toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Erityisiä interaktiotutkimuksia lidokaiinilla/prilokaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaronilla) ei ole tehty, mutta varovaisuutta tulee noudattaa (ks. myös kohta 4.4.).

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät lidokaiinin puhdistumaa (esim. simetidini tai beetasalpaajat) saattavat aiheuttaa mahdollisesti toksisia pitoisuuksia plasmassa, kun lidokaiinia annetaan toistetusti suurina annoksina pitkän ajan kuluessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Erityisesti lapsia koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samankaltaisia kuin aikuisilla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Vaikka paikallisesti annostellun lääkkeen systeeminen imeytyminen on vain vähäistä, Tapin-valmistetta tulee käyttää raskaana oleville naisille varoen, koska saatavilla olevat tiedot ovat riittämättömät Tapin-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei kuitenkaan ole havaittu suoria tai epäsuoria kielteisiä vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Lisääntymistä koskevaa toksisuutta havaittiin, kun lidokaiinia tai prilokaiinia annettiin ihon alle tai laskimoon suuria annoksia, jotka olivat selvästi suurempia kuin paikallisesta applikaatiosta johtuva altistus (ks. kohta 5.3).

Lidokaiini ja prilokaiini läpäisevät istukan ja saattavat imeytyä sikiön kudoksiin. On aihetta olettaa, että lidokaiinin ja prilokaiinin käytöstä raskauden aikana ja sukukypsässä iässä olevilla naisilla on runsaasti kokemuksia. Erityisiä lisääntymishäiriöitä, esim. sikiön epämuodostumien määrän lisääntymistä tai muuta suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta sikiöön, ei toistaiseksi ole raportoitu.

##### Imetys

Lidokaiini ja mitä todennäköisimmin myös prilokaiini erittyvät ihmisen rintamaitoon, mutta niin pieninä määrinä, että terapeuttisia annoksia käytettäessä vaaraa lapselle ei yleensä ole. Tapin-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

##### Hedelmällisyys

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tapin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn suositelluilla annoksilla.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät todetut haittavaikutukset liittyvät antopaikan oireisiin (ohimenevät paikalliset reaktiot applikaatiopaikassa), joita ilmoitettiin yleisesti.

### Haittavaikutustaulukko

Tapin-hoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus on esitetty seuraavassa taulukossa. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettuihin haittatapahtumiin. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan käyttäen suositteluja termejä.

Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3 Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Veri ja imukudos			Methemoglobinemia <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys <sup>1,2,3</sup>
Silmät			Sarveiskalvon ärsytys <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos			Purppura <sup>1</sup> , petekiat <sup>1</sup> (varsinkin pitkien applikaatioaikojen yhteydessä lapsilla, joilla on atooppista ihottumaa tai tarttuvia ontelosyyliä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Polttava tunne <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan kutina <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan punoitus <sup>1,2,3</sup> Applikaatiopaikan turvotus <sup>1,2,3</sup> Applikaatiopaikan kuumoitus <sup>2,3</sup> Applikaatiopaikan kalpeus <sup>1,2,3</sup>	Polttava tunne <sup>1</sup> Applikaatiopaikan ärsytys <sup>3</sup> Applikaatiopaikan kutina <sup>1</sup> Applikaatiopaikan tuntoharha <sup>2</sup> , kuten kihelmöinti Applikaatiopaikan kuumoitus <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Iho

<sup>2</sup> Genitaalien limakalvot

<sup>3</sup> Säarihaava

### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste ovat lasten ja aikuisten ikäryhmissä samanlaiset lukuun ottamatta methemoglobinemiaa, jota todetaan enemmän 0-12 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväisillä, usein yliannostuksen yhteydessä (ks. kohta 4.9).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle :

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Harvoissa tapauksissa on raportoitu kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa. Prilokaiini saattaa suurina annoksina aiheuttaa methemoglobiiniarvojen suurenemista erityisesti herkällä yksilöllä (kohta 4.4), liian tiheän annostuksen vuoksi 0-12 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä ja imeväsillä (kohta 4.2) ja methemoglobiinin muodostumista lisäävien lääkevalmisteiden (esim. sulfonamidien, nitrofurantoiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin) käytön yhteydessä. On huomattava, että pulssioksimetrin antamat arvot saattavat olla todellista happisaturaatiota suurempia, jos methemoglobiinifraktio on suurentunut, joten methemoglobinemiaa epäiltäessä happisaturaatiota on hyvä seurata ko-oksimetrialla.

Kliinisesti merkittävää methemoglobinemiaa on hoidettava antamalla metyleenisineä hitaana injektiona laskimoon (ks. myös kohta 4.4).

Jos muita systeemisen toksisuuden oireita ilmaantuu, ne ovat luonteeltaan todennäköisesti hyvin samankaltaisia kuin muilla antotavoilla käytettyjen paikallispuudutteen yhteydessä todetut oireet. Paikallispuudutteen toksisuus ilmenee keskushermoston kiihotusoireina. Vakavissa tapauksissa esiintyy keskushermoston ja kardiovaskulaarista lamaanumista. Vakavat neurologiset oireet (kouristukset, keskushermoston lamaanuminen) on hoidettava oireenmukaisesti tukemalla hengitystoimintaa ja antamalla kouristuksia ehkäiseviä lääkevalmisteita. Verenkiertoon liittyvät oireet hoidetaan elvytysuositusten mukaisesti.

Koska imeytyminen ehjältä iholta on hidasta, potilaita, joilla on myrkytyksen oireita, on tarkkailtava useita tunteja ensihoidon jälkeen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-aineet, paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01B B20

#### Vaikutusmekanismi

Tapin aikaansaa ihon puutumisen vapauttamalla emulsiovoiteesta lidokaiinia ja prilokaiinia epidermaalisiin ja dermaalisiin ihokerroksiin ja ihon kipureseptorien ja hermopääteiden läheisyyteen.

Lidokaiini ja prilokaiini ovat amidityyppisiä paikallispuudutteen aineita, jotka aikaansaavat puudutuksen stabiloimalla hermokalvoja. Tämä tapahtuu estämällä hermoimpulssin syntymiseen ja johtumiseen tarvittavaa ionivirtausta. Puudutuksen laatu riippuu applikaatioajasta ja annoksesta.

#### Iho

Tapin levitetään ehjälle iholle ja peitetään peittositeellä. Ehjän ihon luotettava puutuminen kestää 1-2 tuntia toimenpiteestä riippuen. Puudutusteho paranee 1-2 tuntia pidemmällä applikaatioajalla useimmissa kehon osissa kasvojen ja miesten genitaalien ihoa lukuun ottamatta. Koska kasvojen iho on ohut ja verenvirtaus kudokseen tehokasta, puudutustehon huippu otsalla ja poskilla saavutetaan 30-60 minuutin kuluttua. Miesten genitaalien puudutus saavutetaan vastaavasti 15 minuutin kuluttua.



1-2 tunnin applikaatioajan jälkeen puudutus kestää vähintään 2 tuntia peittositeen poistamisesta lukuun ottamatta kasvoja, joilla vaikutus on lyhyempi. Tapin on yhtä tehokas ja puudutusvaikutuksen alkamishetki on sama ihonväristä riippumatta (ihotyypit I-VI).

Kun Tapin-valmistetta käytettiin ehjällä iholla, ei kliinisissä tutkimuksissa havaittu iäkkäiden (65-96-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä mitään eroja turvallisuudessa eikä tehossa (puudutuksen alkamisaika mukaan lukien).

Tapin-emulsiovoiteella aikaansaadaan kaksivaiheinen verisuoniin liittyvä reaktio, jossa applikaatioalueen verisuonet ensin supistuvat ja sen jälkeen laajentuvat (ks. kohta 4.8.). Verisuoniin liittyvästä reaktiosta huolimatta lume-emulsiovoiteeseen verrattuna Tapin helpottaa toimenpiteitä, joissa käytetään neuloja. Potilailla, joilla on atooppista ihottumaa, ilmenee samanlainen mutta lyhytkestoisempi verisuoniin liittyvä reaktio, jossa 30-60 minuutin kuluttua ilmaantuu punoitusta. Tämä viittaa nopeampaan imeytymiseen ihon läpi (ks. kohta 4.4.). Tapin saattaa aiheuttaa ohimenevää ihon paksuuntumista, joka aiheutuu osittain ihon hydraatiosta peittositeen alla. Iho ohenee 15 minuutin kuluessa peittämättömänä.

Ihon puutuminen syvenee applikaatioajan pidetessä. 60 minuutin kuluttua Tapin-valmisteen applikaatiosta puutuminen on riittävä 90 %:lla potilaista biopsianäytteen ottoon (halkaisija 4 mm) 2 mm:n syvyydestä ja 120 minuutin kuluttua 3 mm:n syvyydestä.

Lumelääkkeeseen verrattuna Tapin-valmisteen käyttö ennen tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-rokotetta (MPR) tai lihakseen annettavaa yhdistelmärokotetta kurkkumätää, hinkuyskää, jäykkäkouristusta, inaktivoitua poliovirusta ja *Haemophilus influenzae b*:tä vastaan tai hepatiitti B:tä vastaan ei vaikuta keskimääräisiin vasta-ainetittereihin, serokonversionsopeuteen eikä niiden potilaiden määrään, jotka saavuttavat suojaavat tai positiiviset vasta-ainetitterit immunisaation jälkeen.

#### Genitaalien limakalvot

Genitaalien limakalvoilta imeytyminen on nopeampaa ja vaikutus alkaa nopeammin kuin iholla.

Tapin-valmisteen applikaatiosta naisten genitaalien limakalvoille saatiin tehokas kivunlievitys terävää ja pistävää kipua aiheuttavalle argonlaserärsykkeelle 5-10 minuutin kuluttua. Vaikutus kesti 15-20 minuuttia (yksilöllinen vaihtelu 5-45 minuuttia).

#### Säärihaavat

Luotettava puudutus säärihaavojen puhdistamiseen saadaan useimmilla potilailla 30 minuutin applikaatioajan jälkeen. 60 minuutin applikaatioaika saattaa vielä parantaa puudutusta. Haavan puhdistaminen on aloitettava 10 minuutin kuluessa emulsiovoiteen poistamisesta, pidemmästä ajasta ei ole kliinisiä tietoja. Tapin vähentää haavan puhdistuksen jälkeistä kipua seuraavien 4 tunnin ajan. Tapin vähentää puhtaan haavan aikaansaamiseen tarvittavien puhdistuskertojen määrää verrattuna lume-emulsiovoiteeseen. Haitallisia vaikutuksia haavan paranemiseen tai bakteeriflooraan ei ole havaittu.

#### Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistui yli 2 300 kaikenikäistä lasta ja tutkimukset osoittivat, että valmiste oli tehokas neulanpistokivun (laskimopunktion, kanyylin asettamisen, ihon alle ja lihakseen annettavien rokotusten, lumbaalipunktion), verisuonileesioiden laserhoidon ja ontelosyylien poiston yhteydessä. Tapin vähensi kipua sekä neulanpiston että rokotusten yhteydessä. Analgeettinen teho parani, kun valmisteen applikaatioaikaa normaalilla iholla pidennettiin 15 minuutista 90 minuuttiin, mutta verisuonileesioiden suhteen 90 minuutin applikaatioajan teho ei ollut parempi kuin 60 minuutin applikaatioajan teho. Tavallisten syylien jäädytyshoidossa nestetypellä Tapin-valmiste ei tuottanut etua lumelääkkeen suhteen. Riittävä teho ympärileikkauksessa ei kyetty osoittamaan.

Yhdentoista vastasyntyneillä ja imeväisillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että methemoglobiinin huippupitoisuudet saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua Tapin-valmisteen

levittämisestä iholle, ne ovat kliinisesti merkityksettömiä suositelluilla annoksilla ja palautuvat normaaleiksi noin 12-13 tunnissa. Methemoglobiinin muodostuminen liittyy ihon läpi imeytyneen prilokaiinin kumulatiiviseen määrään ja methemoglobiinin määrä saattaa siten suurentua käytettäessä pidempiä Tapin-valmisteen applikaatioaikoja.

Tapin-valmisteen käyttö ennen tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotetta tai lihakseen annettuja rokotteita kurkkumätää, hinkuyskää, jäykkäkouristusta, inaktivoitua poliovirusta ja *Haemophilus influenzae b*:tä tai hepatiitti B:tä vastaan ei vaikuttanut keskimääräisiin vasta-ainetittereihin, serokonversionopeuteen eikä niiden potilaiden määrään, jotka saavuttivat suojaavat tai positiiviset vasta-ainetitterit immunisaation jälkeen verrattuna plasebolla hoidettuihin potilaisiin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen, jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio

Lidokaiinin ja prilokaiinin systeeminen imeytyminen Tapin-emulsiovoiteesta riippuu annoksesta, applikaatioalueesta ja -ajasta. Muita vaikuttavia tekijöitä ovat ihon paksuus (joka vaihtelee kehon eri osissa), muut olosuhteet, kuten ihosairaudet ja ihokarvojen ajelu. Säärihaavojen hoidossa haavan laatu saattaa myös vaikuttaa imeytymiseen. Suuremman jakautumistilavuuden ja nopeamman puhdistuman vuoksi Tapin-hoidon jälkeen prilokaiinin pitoisuudet plasmassa ovat 20-60 % pienemmät kuin lidokaiinilla. Lidokaiini ja prilokaiini eliminoituvat pääasiassa maksa-aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit erittyvät munuaisiin. Imeytymisnopeus kuitenkin säätelee puudutteen aineenvaihdunnan ja eliminaation nopeutta Tapin-valmisteen paikallisen käytön jälkeen. Siksi puhdistuman pienenemisellä, esimerkiksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain vähäinen vaikutus systeemisiin pitoisuuksiin plasmassa Tapin-valmisteen kerta-annoksen jälkeen ja lyhytaikaisesti (enintään 10 päivän ajan) kerran vuorokaudessa toistuvien kerta-annosten jälkeen.

Puudutteen toksisuuden oireet ilmenevät yhä voimakkaammin, kun kumman tahansa vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa suurenee 5 µg/ml:sta 10 µg/ml:aan. Lidokaiinin ja prilokaiinin toksisuus on oletettavasti additiivista.

### *Ehjä iho*

Kun emulsiovoidetta laitettiin aikuisten reiteen (60 g emulsiovoidetta / 400 cm<sup>2</sup> 3 tunnin ajaksi), noin 5 % lidokaiinista ja prilokaiinista imeytyi. Huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,12 ja 0,07 µg/ml) saavutettiin noin 2-6 tunnin kuluttua applikaatiosta.

Kun Tapin-valmistetta laitettiin kasvoille (10 g / 100 cm<sup>2</sup> kahden tunnin ajaksi), noin 10 % imeytyi systeemisesti. Maksimipitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,16 µg/ml ja 0,06 µg/ml) saavutettiin noin 1,5-3 tunnin kuluttua.

Kun osaihonsiirteen saaneilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa valmistetta levitettiin enintään 1 500 cm<sup>2</sup>:n alueelle reidellä tai olkavarressa ja applikaatioaika oli enintään 7 tuntia 40 minuuttia, maksimipitoisuus plasmassa ei ylittänyt 1,1 µg/ml:aa lidokaiinilla ja 0,2 µg/ml:aa prilokaiinilla.

### *Genitaalien limakalvot*

Kun 10 g Tapin-emulsiovoidetta laitettiin emättimen limakalvoille 10 minuutin ajaksi, lidokaiinin ja prilokaiinin huippupitoisuudet plasmassa (keskiarvot 0,18 µg/ml ja 0,15 µg/ml) saavutettiin 20-45 minuutin kuluttua.

### *Säärihaava*

Kun emulsiovoidetta levitettiin 5-10 g:n kerta-annos säärihaavaan korkeintaan 64 cm<sup>2</sup>:n alueelle 30 minuutin ajaksi, huippupitoisuudet plasmassa lidokaiinille (vaihteluväli 0,05-0,25 µg/ml, yhdessä tapauksessa 0,84 µg/ml) ja prilokaiinille (0,02-0,08 µg/ml) saavutettiin 1-2,5 tunnissa.

Kun säärihaavoihin (50-100 cm<sup>2</sup>) levitettiin Tapin-valmistetta 24 tunnin ajaksi, lidokaiinin (0,19-0,71 µg/ml) ja prilokaiinin (0,06-0,28 µg/ml) huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin yleensä 2-4 tunnissa.

Kun käytettiin toistuvasti 2-10 g:n Tapin-annoksia säärihaavoihin korkeintaan 62 cm<sup>2</sup>:n alueelle 30-60 minuutin ajan 3-7 kertaa viikossa enintään 15 annosta yhden kuukauden aikana, ei havaittu lidokaiinin ja sen metaboliittien, monoglysiiniksyliididin ja 2,6-ksyliidiinin, tai prilokaiinin ja sen metaboliitin, orto-toluidiinin, selvää kertymistä plasmassa. Lidokaiinin havaittu huippupitoisuus plasmassa oli 0,41 µg/ml, monoglysiiniksyliididin 0,03µg/ml ja 2,6-ksyliidiinin 0,01 µg/ml. Prilokaiinin havaittu huippupitoisuus plasmassa oli 0,08 µg/ml ja orto-toluidiinin 0,01 µg/ml.

Kun 10 g Tapin-emulsioidetta levitettiin toistuvasti kroonisiin säärihaavoihin 62-160 cm<sup>2</sup>:n alueelle 60 minuutin ajaksi kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisenä päivänä, yhdistettyjen lidokaiini- ja prilokaiinipitoisuuksien keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli 0,6 µg/ml. Huippupitoisuus ei riipu potilaan iästä, mutta haava-alueen koko vaikuttaa siihen merkitsevästi (p < 0,01). Haava-alueen koon suureneminen 1 cm<sup>2</sup>:lla suurentaa yhdistettyjen lidokaiini- ja prilokaiinipitoisuuksien C<sub>max</sub>-arvoa 7,2 ng/ml. Lidokaiinin ja prilokaiinin plasman huippupitoisuuksien summa on alle kolmasosa toksisiin reaktioihin liittyvästä pitoisuudesta, eikä selvää kertymistä havaita 10 vuorokauden aikana.

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

Kun Tapin-valmistetta käytetään ehjälle iholle, lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa sekä geriatriisilla että ei-geriatriisilla potilailla ovat hyvin matalat ja selvästi alle potentiaalisesti toksisten tasojen.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kun Tapin-valmistetta käytettiin eri ikäisillä lapsipotilailla, lidokaiinin ja prilokaiinin maksimipitoisuudet plasmassa olivat myös alle potentiaalisesti toksisten tasojen. Ks. taulukko 4.

Taulukko 4. Lidokaiinin ja prilokaiinin pitoisuudet plasmassa lapsiryhmissä, joiden ikä vaihteli 0 kuukaudesta 8 vuoteen

Ikä	Käytetyn emulsiovoiteen määrä	Emulsiovoiteen applikaatioaika iholla	Pitoisuus plasmassa [ng/ml]	
			Lidokaiini	Prilokaiini
0–3 kuukautta	1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 tuntia	135	107
3–12 kuukautta	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 tuntia	155	131
2–3 vuotta	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 tuntia	315	215
6–8 vuotta	10–16 g/100–160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	2 tuntia	299	110

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeissa havaittu toksisuus suurten, yksinään tai yhdistelmänä annettujen lidokaiini- ja prilokaiiniansosten jälkeen kohdistui keskushermostoon ja sydän- ja verisuonijärjestelmään. Kun lidokaiinia ja prilokaiinia annettiin yhdistelmänä, havaittiin ainoastaan additiivisia vaikutuksia eikä viitteitä synergiaa tai odottamattomasta toksisuudesta todettu. Molemmilla vaikuttavilla aineilla todettiin vähäinen oraalinen akuutti toksisuus, eli Tapin-valmisteen turvallisuusmarginaali on suuri, jos sitä niellään vahingossa. Lisääntymistä koskevissa toksisuustutkimuksissa havaittiin alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia, kun lidokaiinia annettiin kaniineille 25 mg/kg annoksina ihon alle ja kun prilokaiinia annettiin rotille lihakseen, näitä vaikutuksia havaittiin 100 mg/kg:n annoksesta lähtien. Kun rotille annetut annokset olivat emolle toksisia annoksia pienempiä, lidokaiini ei vaikuttanut jälkeläisten syntymänjälkeiseen kehitykseen. Uros- tai naarasrottien hedelmällisyydessä ei todettu heikentymistä lidokaiinilla tai prilokaiinilla. Lidokaiini läpäisee istukan yksinkertaisen diffuusion avulla. Alkion/sikiön annoksen suhde pitoisuuteen emon seerumissa on 0,4–1,3.

Kummallakaan paikallispuudutteella ei todettu genotoksisia ominaisuuksia *in vitro*- eikä *in vivo* - genotoksisuustutkimuksissa. Lidokaiinilla tai prilokaiinilla ei ole tehty syöpätutkimuksia yksinään eikä yhdistelmänä näiden vaikuttavien aineiden käyttöaiheen ja terapeuttisen käytön keston vuoksi.

Lidokaiinin metaboliitti, 2,6-dimetyylianiiliini ja prilokaiinin metaboliitti, orto-toluidiini, osoittivat genotoksista aktiivisuutta. Pitkäaikaisaltistusta arvioivissa prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa näillä metaboliiteilla on osoitettu olevan karsinogeenisiä ominaisuuksia.

Riskiarvioinnit, joissa laskennallista maksimialtistusta ihmiselle verrattiin prekliinisissä tutkimuksissa lidokaiinin ja prilokaiinin epäsäännöllisellä käytöllä saatuun altistukseen, viittaavat laajaan turvallisuusmarginaaliin kliinisessä käytössä.

Paikallista siedettävyyttä koskevat tutkimukset, joissa käytettiin lidokaiinin ja prilokaiinin 1:1-suhteista (paino/paino) seosta emulsiona, emulsiovoiteena tai geelinä, viittasivat siihen, että nämä formulaatiot ovat hyvin siedettyjä sekä ehjällä että vaurioituneella iholla ja limakalvoilla.

Eläinkokeessa havaittiin selvä ärsytysreaktio, kun silmään annosteltiin kerta-annoksena 50 mg/g lidokaiinin ja prilokaiinin 1:1-suhteista (paino/paino) seosta emulsiovoiteena. Tämä on sama paikallispuudutteen pitoisuus ja sama lääkekuoto kuin Tapin-valmisteella. Emulsiomuodon korkea pH (noin 9) on saattanut vaikuttaa tähän silmäreaktioon, mutta todennäköisesti osasyynä ovat myös paikallispuudutteiden ärsyttävät ominaisuudet sinällään.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Risiiniöljy, polyoksietyloitu, hydrattu (Arlatone G)  
Karbomeeri (Carbopol 980 NF)  
Natriumhydroksidi  
Puhdistettu vesi

Ei sisällä säilöntäaineita.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Alumiiniputkilo (sisäpuoli epoksifenolilakkaa), joka on suljettu polypropeeni kierrekorkilla.

Pakkaus koot:

5 g:n putkilo ja 2 peittosidettä

5 g:n putkilo ja 3 peittosidettä

5 x 5 g

5 x 5 g:n putkilo ja 12 peittosidettä

30 g:n putkilo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27826

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.05.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.09.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tapin 25 mg/g + 25 mg/g kräm

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kräm innehåller lidokain 25 mg och prilokain 25 mg.

Hjälpämnen med känd effekt: ricinolja, hydrerad, polyoxietylerad (Arlatone G)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELFORM

Kräm.

Tapin cream är en olja-i-vatten-emulsion vars oljefas innehåller en 1:1 blandning av en eutektisk bas av lidokain och prilokain.

### Utseende

Vit mjuk kräm

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tapin kräm är avsett för:

- Ytanestesi av huden i samband med:
  - nålstick, t.ex. vid inläggning av perifer venkateter eller vid blodprovstagning
  - ytliga kirurgiska ingrepp

hos vuxna och den pediatrika populationen

- Ytanestesi av genitalslemhinnan, t.ex. före ytliga kirurgiska ingrepp eller före lokalbedövning hos vuxna och ungdomar  $\geq 12$  år.
- Ytanestesi av bensår för att underlätta mekanisk rengöring/debridering endast hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Vuxna och ungdomar

Information om indikationer eller användningssätt med dosering och appliceringstid finns i tabell 1 och 2.

För ytterligare vägledning om lämplig användning av produkten vid sådana åtgärder, se Administreringsätt.

**Tabell 1 Vuxna och ungdomar från 12 års ålder**

Indikation/ingrepp	Dosering och appliceringstid
<b>Hud</b>	
Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	2 g (ca en halv 5 g-tub) eller ca 1,5 g per 10 cm <sup>2</sup> i 1–5 timmar <sup>1)</sup> .
Vid åtgärder på stora hudområden som nyligen rakats, t.ex. hårborttagning med laser (patienten applicerar själv).	Rekommenderad maxdos: 60 g. Största rekommenderade hudområde: 600 cm <sup>2</sup> under minst 1 timme och högst 5 timmar <sup>1)</sup> .
Större dermatologiska ingrepp på sjukhus, t.ex. delhudstagning.	Cirka 1,5–2 g per 10 cm <sup>2</sup> i 2–5 timmar <sup>1)</sup> .
Hud på manliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika	1 g per 10 cm <sup>2</sup> i 15 minuter
Hud på kvinnliga könsorgan Före injektion av lokalanestetika <sup>2)</sup>	1–2 g per 10 cm <sup>2</sup> i 60 minuter
<b>Genitalslemhinna</b>	
Kirurgisk behandling av lokala lesioner, t.ex. borttagning av könsvärtor ( <i>condylomata acuminata</i> ) och före injektion av lokalanestetika.	Cirka 5–10 g kräm i 5–10 minuter <sup>1) 3) 4)</sup> .
Inför cervixskrapning	10 g kräm ska administreras i laterala fornix vaginae i 10 minuter.
<b>Bensår</b>	
Endast vuxna Mekanisk rengöring/debridering	Cirka 1–2 g per 10 cm <sup>2</sup> , totalt högst 10 g på bensår <sup>3) 5)</sup> . Appliceringstid: 30–60 minuter.

<sup>1)</sup> Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

<sup>2)</sup> På kvinnliga genitalia ger applicering av enbart Tapin under 60 eller 90 minuter inte tillräcklig anestesi för termokauterisering eller diatermi av könsvärtor.

<sup>3)</sup> Plasmakoncentrationerna har inte fastställts hos patienter behandlade med doser >10 g, (se även avsnitt 5.2)

<sup>4)</sup> För ungdomar som väger under 20 kg ska den högsta dosen Tapin på genitalslemhinnan reduceras i motsvarande grad.

<sup>5)</sup> Tapin har använts för behandling av bensår upp till 15 gånger under en period på 1 till 2 månader utan försämrad effekt eller ökning av biverkningar eller förvärrade biverkningar.

### Pediatrisk population

**Tabell 2 Pediatriska patienter i åldern 0–11 år**

Åldersgrupp	Ingrepp	Dosering och appliceringstid
	Mindre åtgärder, t.ex. nålstick och kirurgisk behandling av lokala skador.	Cirka 1 g per 10 cm <sup>2</sup> i 1 timme (se detaljer nedan)
Nyfödda barn och spädbarn 0–2 månader <sup>1) 2) 3)</sup>		Högst 1 g och 10 cm <sup>2</sup> i 1 timme <sup>4)</sup>

Spädbarn 3–11 månader <sup>1)2)</sup>		Högst 2 g och 20 cm <sup>2</sup> i 1 timme <sup>5)</sup>
Småbarn och barn 1–5 år		Högst 10 g och 100 cm <sup>2</sup> i 1–5 timmar <sup>6)</sup>
Barn 6–11 år		Högst 20 g och 200 cm <sup>2</sup> i 1–5 timmar <sup>6)</sup>
Barn med atopisk dermatit	Före borttagning av mollusker	Appliceringstid: 30 minuter

<sup>1)</sup> Till fullgångna nyfödda barn och spädbarn yngre än 3 månader ska endast en dos appliceras under en 24-timmarsperiod. För barn i åldern 3 månader och äldre kan högst 2 doser ges, med minst 12 timmars mellanrum, under en 24-timmarsperiod, se avsnitt 4.4 och 4.8.

<sup>2)</sup> Tapin ska inte av säkerhetsmässiga skäl, användas till spädbarn under 12 månaders ålder som behandlas med methemoglobininducerande läkemedel, se avsnitt 4.4 och 4.8.

<sup>3)</sup> Tapin ska inte av säkerhetsmässiga skäl, användas till prematura barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, se avsnitt 4.4.

<sup>4)</sup> Applicering i > 1 timme har inte dokumenterats.

<sup>5)</sup> Ingen kliniskt signifikant ökning av methemoglobinnivåerna har observerats efter appliceringstider på upp till 4 timmar på en yta om 16 cm<sup>2</sup>.

<sup>6)</sup> Efter längre appliceringstid minskar den anestetiska effekten.

Säkerhet och effekt för användning av Tapin på genital hud och genitalsemhinna har inte fastställts hos barn under 12 års ålder.

Tillgängliga pediatrika data visade inte adekvat effekt vid omskärelse.

### *Äldre*

Ingen dosreducering behövs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Reducering av en engångsdos behövs inte hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Dosreducering behövs inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

### Administreringssätt

#### Kutan användning

Tubens skyddsmembran perforeras genom att locket trycks mot membranet.

Ett gram Tapin som pressas ur en 30 g-tub är en cirka 3,5 cm lång sträng. Om högre noggrannhet krävs för att förhindra överdosering (t.ex. vid doser som närmar sig de maximala för nyfödda barn eller om två applikationer behövs inom en 24-timmarsperiod), kan en spruta användas där 1 ml motsvarar 1 g.

Applicera ett tjockt lager Tapin på huden, inklusive genital hud, under ett täckförband. Vid applicering på större områden, t.ex. vid delhudstagnation, ska ett elastiskt bandage läggas ovanpå täckförbandet för att krämen ska fördelas jämnt och området skyddas. Vid atopisk dermatit ska appliceringstiden reduceras.



Inget täckförband behövs när krämen används på genitalslemhinnan. Ingreppet bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

Vid behandling av bensår appliceras ett tjockt lager Tapin under ett täckförband. Rengöring bör påbörjas omedelbart när krämen har avlägsnats.

Tapin-tuben är avsedd för engångsbruk när den används på bensår. Tub med kvarvarande innehåll ska kasseras efter varje tillfälle som en patient har behandlats.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot lidokain och/eller prilokain eller lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist eller medfödd eller idiopatisk methemoglobinemi utvecklar lättare methemoglobinemi inducerad av den aktiva substansen. Hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist kan inte antidoten metylenblått minska halten methemoglobin och kan själv oxidera hemoglobin, varför metylenblått inte kan användas som behandling.

På grund av otillräckliga data om absorption ska Tapin inte appliceras på öppna sår (undantaget bensår).

På grund av den potentiellt ökade absorptionen i nyrakad hud är det viktigt att följa rekommenderad dosering, hudytta och appliceringstid (se avsnitt 4.2).

Iakta försiktighet när Tapin appliceras på patienter med atopisk dermatit. En kortare appliceringstid på 15–30 minuter kan vara tillräckligt (se avsnitt 5.1). Längre appliceringstid än 30 minuter på patienter med atopisk dermatit kan öka förekomsten av lokala kärreaktioner, främst rodnad på appliceringsstället och i vissa fall petekier och purpura (se avsnitt 4.8). Före avlägsnande av mollusker hos barn med atopisk dermatit rekommenderas applicering av kräm under 30 minuter.

Tapin ska användas med särskild försiktighet i närheten av ögonen eftersom krämen kan orsaka ögonirritation. Förlusten av skyddande reflexer kan också medföra hornhinneirritation och eventuellt skrapsår på hornhinnan. Om Tapin kommer i kontakt med ögonen ska ögat omedelbart sköljas med vatten eller natriumkloridlösning och skyddas tills känslan återkommer.

Tapin ska inte användas på skadad trumhinna. Djurtester har visat att Tapin har en ototoxisk effekt när det applicerats i mellanörat. Djur med intakt trumhinna har dock inte uppvisat några avvikelser när Tapin använts i yttre hörselgången.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann kontroll och EKG-övervakning övervägas, eftersom de kardiella effekterna kan vara additiva.

Lidokain och prilokain har baktericida och antivirala egenskaper i koncentrationer över 0,5–2 %. Därför ska resultatet av intrakutana injektioner av levande vacciner monitoreras, även om en klinisk studie tyder på att immunsvaret, enligt utvärdering av lokala hudreaktioner, inte påverkas när Tapin används inför BCG-vaccinering.

Tapin innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan orsaka hudreaktioner.

#### *Pediatrik population*

Studier har inte kunnat visa på någon smärtlindande effekt av Tapin vid provtagning i hälen hos nyfödda barn.

Hos nyfödda barn/spädbarn under 3 månader ses ofta en övergående, kliniskt icke-signifikant, ökning av methemoglobinhalten i upp till 12 timmar efter applicering av Tapin inom den rekommenderade doseringen.

Om den rekommenderade dosen överskrids ska patienten övervakas med avseende på systembiverkningar sekundära till methemoglobinemi (se avsnitt 4.2, 4.8 och 4.9).

Tapin ska inte användas:

- på nyfödda barn/spädbarn upp till 12 månaders ålder som samtidigt behandlas med methemoglobininducerande läkemedel.
- på prematura nyfödda barn som inte uppnått 37 hela graviditetsveckor, eftersom de riskerar att utveckla ökade methemoglobinhalter.

Säkerhet och effekt för användning av Tapin på genital hud och genitalslemhinna har inte fastställts hos barn yngre än 12 år.

Tillgängliga pediatrika data visar inte adekvat effekt vid omskärelse.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Prilokain i höga doser kan öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet när det ges samtidigt med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin, fenobarbital). Denna lista är inte fullständig.

Om höga doser Tapin används ska risken för additiv systemisk toxicitet beaktas för patienter som får andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt besläktade med lokalanestetika, eftersom de toxiska effekterna är additiva.

Inga specifika interaktionsstudier med lidokain/prilokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron)

har utförts, men försiktighet rekommenderas (se även avsnitt 4.4).

Läkemedel som minskar clearance av lidokain (t.ex. cimetidin eller betablockerare) kan orsaka potentiellt toxiska plasmakoncentrationer om lidokain ges i upprepade höga doser under längre tid.

#### *Pediatrik population*

Inga specifika interaktionsstudier på barn har utförts. Interaktionerna liknar sannolikt dem hos den vuxna populationen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Även om topikal applicering är förknippad med endast låg systemisk absorption, bör användning av Tapin hos gravida kvinnor ske med försiktighet, eftersom det finns otillräcklig

mängd data från användningen av Tapin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder dock inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Reproduktionstoxikologiska effekter har visats vid subkutan/intramuskulär administrering av höga doser av lidokain eller prilokain som är mycket högre än exponeringen vid topikal applicering (se avsnitt 5.3).

Lidokain och prilokain passerar placentabarriären och kan absorberas av fostervävnaden. Det är rimligt att anta att lidokain och prilokain har använts av ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Hittills har inga specifika störningar i reproduktionsprocessen rapporterats, såsom ökad incidens missbildningar eller andra direkt eller indirekt skadliga effekter på fostret

#### Amning

Lidokain, och med största sannolikhet även prilokain, utsöndras i bröstmjölk, dock i så små mängder att det i allmänhet inte finns någon risk för att barnet påverkas vid terapeutiska doser. Tapin kan användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

#### Fertilitet

Djurstudier har inte visat på nedsatt fertilitet hos hon- eller hanråttor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tapin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det används i rekommenderade doser.

### **4.8 Biverkningar**

#### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

De biverkningar som oftast observerats är biverkningar på administreringsstället (övergående lokala reaktioner på appliceringsstället), vilka rapporterades som vanliga.

#### *Tabell över biverkningar*

Förekomsten av biverkningar vid behandling med Tapin redovisas i tabellen nedan. Tabellen baseras på biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar och/eller efter marknadsintroduktionen. Biverkningsfrekvensen anges enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och rekommenderad terminologi.

Inom varje organsystemklass redovisas biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3 Biverkningar**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			Methemoglobinaemi <sup>1</sup>
Immunsystemet			Överkänslighet <sup>1,2,3</sup>
Ögon			Irritation i hornhinnan <sup>1</sup>

Hud och subkutan vävnad			Purpura <sup>1</sup> , petekier <sup>1</sup> (särskilt efter längre appliceringstider på barn med atopisk dermatit eller mollusker)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla <sup>2,3</sup> Klåda på appliceringsstället <sup>2,3</sup> Rodnad på appliceringsstället <sup>1,2,3</sup> Ödem på appliceringsstället <sup>1,2,3</sup> Värmekänsla på appliceringsstället <sup>2,3</sup> Blekhet på appliceringsstället <sup>1,2,3</sup>	Brännande känsla <sup>1</sup> Irritation på appliceringsstället <sup>3</sup> Klåda på appliceringsstället <sup>1</sup> Parestesi <sup>2</sup> , t.ex. stickande känsla, på appliceringsstället Värmekänsla på appliceringsstället <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Hud

<sup>2</sup> Genitalslemhinna

<sup>3</sup> Bensår

#### *Pediatrik population*

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad är desamma hos pediatrika patienter som hos vuxna, förutom vad gäller methemoglobinemi som är vanligare hos nyfödda barn och spädbarn i åldern 0–12 månader, ofta i samband med överdosering (se avsnitt 4.9).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdosing**

Sällsynta fall av kliniskt signifikant methemoglobinemi har rapporterats. Prilokain kan i höga doser öka methemoglobinnivåerna, i synnerhet hos känsliga individer (avsnitt 4.4), vid alltför frekvent dosering hos nyfödda barn och spädbarn under 12 månaders ålder (avsnitt 4.2) och tillsammans med methemoglobininducerande läkemedel (t.ex. sulfonamider, nitrofurantoin, fenytoin och fenobarbital). Hänsyn bör tas till det faktum att pulsoximetervärden kan överskatta den verkliga syremättnaden vid ökad methemoglobinfraktion. Vid misstänkt methemoglobinemi kan det därför vara bättre att övervaka syremättnaden med CO-oximeter.

Kliniskt signifikant methemoglobinemi ska behandlas med långsam intravenös injektion av metylenblått (se även avsnitt 4.4).

Om andra symtom på systemisk toxicitet uppträder förväntas symtombilden vara likartad den som följer efter administrering av lokalanestetika via andra administreringsvägar. Lokalanestetisk toxicitet visar sig som symtom på excitation av nervsystemet och, i allvarliga fall, centralnervös och kardiovaskulär depression. Allvarliga neurologiska symtom (kramper, CNS-depression) kräver symtomatisk behandling såsom understödd andning och kramplösande läkemedel. Cirkulatoriska symtom behandlas enligt rekommendationer för återupplivning.

Eftersom absorptionshastigheten i intakt hud är låg ska patienter som visar tecken på toxicitet stå under observation i flera timmar efter akutbehandling.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, amidler, ATC-kod: N01B B20

#### Verkningsmekanism

Tapin ger hudanestesi genom frisättning av lidokain och prilokain från krämen in i epidermis och dermis och närliggande smärtreceptorer och nervändar.

Lidokain och prilokain är lokalanestetika av amidtyp. Båda stabiliserar nervmembranet genom att hämma den jontransport som krävs för initiering och överföring av impulser, varvid lokal anestesi uppnås. Graden av anestesi är beroende av appliceringstid och dos.

#### Hud

Tapin appliceras på intakt hud under täckförband. Tillförlitlig anestesi av intakt hud uppnås inom 1 till 2 timmar, beroende på appliceringsmetod. Den lokalanestetiska effekten förbättras vid längre appliceringstid från 1 till 2 timmar på de flesta ställen på kroppen, med undantag av hud i ansiktet och på manliga genitalia. Maximal lokalanestetisk effekt uppnås efter 30–60 minuters applicering på panna och kinder tack vare den tunna ansiktshuden och höga genombloodningen av vävnaderna. På motsvarande sätt uppnås lokalanestesi på manliga genitalia efter 15 minuter. Efter applicering av Tapin i 1–2 timmar kvarstår den anestetiska effekten i minst 2 timmar efter att täckförbandet tagits bort, dock ej i ansiktet där varaktigheten är kortare. Tapin har samma effekt och tillslagstid oavsett graden av hudpigmentering (hudtyp I till VI).

I kliniska studier av Tapin på intakt hud sågs inga skillnader avseende säkerhet eller effekt (inklusive tid till anestesi) mellan geriatriska patienter (65–96 år) och yngre patienter.

Tapin ger upphov till en bifasisk vaskulär respons i form av en initial vasokonstriktion som följs av vasodilatation på appliceringsstället (se avsnitt 4.8). Oavsett vaskulär respons underlättar Tapin nålstick jämfört med placebokräm. Hos patienter med atopisk dermatit ses en liknande men mer kortvarig vaskulär reaktion. Hudrodnad ses efter 30–60 minuter, vilket visar på en snabbare absorption i huden (se avsnitt 4.4). Tapin kan orsaka en övergående förtjockning av huden, delvis orsakad av ökad vätskemängd i huden under täckförbandet. Hudtjockleken minskar under loppet av 15 minuters luftexponering.

Hudanestesins djup ökar med appliceringstiden. Hos 90 % av patienterna är anestesi tillräcklig för användning av biopsistans (4 mm i diameter) till 2 mm djup efter 60 minuter och 3 mm efter 120 minuter med Tapin-kräm.

Användning av Tapin inför injektion av vaccin mot mässling-påssjuka-röda hud eller intramuskulärt difteri-kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-Haemophilus influenzae b-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkar inte genomsnittlig antikroppstiter, serokonversionshastighet eller andelen patienter som uppnådde skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immunisering, vid jämförelse med placebobehandlade patienter.

### Genitalslemhinna

Absorptionen från genitalslemhinnan sker snabbare och tiden till anestesi är kortare än efter applicering på huden.

Efter 5–10 minuters applicering av Tapin på kvinnlig genitalslemhinna var den genomsnittliga varaktigheten av en effektiv analgesi vid behandling med argonlaser, som ger en vass, stickande smärta, 15–20 minuter (med individuella variationer från 5 till 45 minuter).

### Bensår

Tillförlitlig anestesi inför rengöring av bensår uppnås hos de flesta patienter efter 30 minuters applicering. En appliceringstid på 60 minuter kan förbättra anestesi ytterligare. Rengöringen bör påbörjas inom 10 minuter efter att krämen avlägsnats. Kliniska data vid längre väntetider saknas. Tapin reducerar den postoperativa smärtan i upp till 4 timmar efter rengöringen. Tapin minskar antalet rengöringstillfällen som krävs för att få ett rent bensår jämfört med vid rengöring med placebokräm. Inga negativa effekter på sårhäkning eller bakterieflora har observerats.

### Pediatrik population

De kliniska studierna omfattade mer än 2 300 pediatrika patienter i alla åldersgrupper och visade effekt vid nålsmärta (venpunktion, kanylering, s.c. och i.m. vaccinationer, lumbalpunktion), laserbehandling av kärlskador och skrapning av molluscum contagiosum. Tapin minskade smärtan vid både nålning och injektion av vacciner. Den analgetiska effekten ökade från 15 till 90 minuters applicering på normal hud, men på kärlskador gav 90 minuter ingen fördel jämfört med 60 minuter. Det fanns ingen fördel med Tapin jämfört med placebo vid kryoterapi med flytande kväve av vanliga vårtor. Ingen adekvat effekt vid omskärelse kunde visas.

Elva kliniska studier på nyfödda barn och spädbarn visade att den högsta methemoglobin-koncentrationen uppnåddes cirka 8 timmar efter epikutan administrering av Tapin, att den är kliniskt betydelslös vid rekommenderad dosering och att den återgår till normalvärdet efter cirka 12–13 timmar. Methemoglobinbildningen är kopplad till den totala mängd prilokain som absorberas percutant och kan därför öka vid applicering av Tapin under längre tid.

Användning av Tapin före mässling-påssjuka-röda hund-vaccin eller intramuskulärt difteri-kikhosta-stelkramp-inaktiverat poliovirus-Haemophilus influenzae b-vaccin eller hepatit B-vaccin påverkade inte genomsnittliga antikroppstitrar, serokonversionshastighet eller andelen patienter som fick skyddande eller positiva antikroppstitrar efter immuniseringen, jämfört med patienterna som behandlades med placebo.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption, distribution, metabolism och eliminering

Den systemiska absorptionen av lidokain och prilokain från Tapin beror på dosen, behandlad hudyta och appliceringstid. Ytterligare faktorer är hudens tjocklek (varierar mellan olika kroppsytor) och hudens kondition i övrigt såsom hudsjukdomar och rakning. Vid applicering på bensår kan även sårets egenskaper påverka absorptionen. Plasmakoncentrationen efter

behandling med Tapin är 20–60 % lägre för prilokain än för lidokain på grund av större distributionsvolym och snabbare clearance. Den viktigaste elimineringsvägen för lidokain och prilokain är via metabolism i levern och metaboliterna utsöndras via njurarna. Hastigheten för metabolism och eliminering av lokalanestetika efter topikal applicering av Tapin regleras av absorptionshastigheten. Reducerad clearance, som hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, har därför begränsad effekt på den systemiska plasmakoncentrationen efter en engångsdos Tapin och efter engångsdoser som upprepas en gång dagligen under kort tid (upp till 10 dagar).

När plasmakoncentrationen ökar från 5 till 10 µg/ml observeras också fler symtom på toxicitet för båda de aktiva substanserna. Den toxiska effekten av lidokain och prilokain är sannolikt additiv.

#### *Intakt hud*

Efter applicering på låret på vuxna (60 g kräm/400 cm<sup>2</sup> under 3 timmar) var absorptionen cirka 5 % för lidokain och prilokain. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,12 och 0,07 µg/ml) uppnåddes 2–6 timmar efter appliceringen.

Efter applicering i ansiktet (10 g/100 cm<sup>2</sup> i 2 timmar) var den systemiska absorptionen cirka 10 %. Maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 0,16 och 0,07 µg/ml) uppnåddes 1,5–3 timmar efter appliceringen.

I studier av delhudstagnning hos vuxna resulterade applicering i upp till 7 timmar och 40 minuter på låret eller överarmen på ett område på upp till 1 500 cm<sup>2</sup> i maximala plasmakoncentrationer som inte översteg 1,1 µg/ml av lidokain och 0,2 µg/ml av prilokain.

#### *Genitalslemhinna*

Efter applicering av 10 g Tapin under 10 minuter på vaginalslemhinna uppmättes maximala plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain (i genomsnitt 0,18 µg/ml respektive 0,15 µg/ml) efter 20–45 minuter.

#### *Bensår*

Efter engångsapplicering av 5–10 g Tapin på bensår på ett område upp till 64 cm<sup>2</sup> i 30 minuter uppnåddes maximal plasmakoncentration av lidokain (0,05–0,25 µg/ml med ett enstaka värde på 0,84 µg/ml) och prilokain (0,02–0,08 µg/ml) inom 1–2,5 timmar.

Efter 24 timmars applicering på bensår på en yta upp till 50–100 cm<sup>2</sup>, uppnåddes i regel maximal plasmakoncentration av lidokain (0,19–0,71 µg/ml) och prilokain (0,06–0,28 µg/ml) inom 2–4 timmar.

Efter upprepad applicering av 2–10 g Tapin på bensår på ett område upp till 62 cm<sup>2</sup> under 30–60 minuter 3–7 gånger per vecka i upp till 15 doser under en månads tid, sågs ingen ackumulering i plasma av lidokain och dess metaboliter monoglycinoxylidid och 2,6-xylidin eller av prilokain och dess metabolit orto-toluidin. Maximala observerade plasmakoncentrationer av lidokain, monoglycinoxylidid och 2,6-xylidin var 0,41 µg/ml, 0,03 µg/ml respektive 0,01 µg/ml. Maximala observerade plasmakoncentrationer av prilokain och orto-toluidin var 0,08 µg/ml respektive 0,01 µg/ml.

Efter upprepade appliceringar av 10 g Tapin på kroniska bensår på en yta på 62–160 cm<sup>2</sup> under 60 minuter en gång dagligen i 10 dagar i följd, var genomsnittlig maximal plasmakoncentration för lidokain och prilokain sammantaget 0,6 µg/ml. Maximal

koncentration är inte relaterad till patientens ålder utan har ett signifikant ( $p < 0,01$ ) samband med bensårets storlek. En ökning av sårområdet med 1 cm<sup>2</sup> ökade C<sub>max</sub> för lidokain- och prilokainkoncentrationen sammantaget med 7,2 ng/ml. Summan av de maximala plasma-koncentrationerna för lidokain och prilokain är mindre än 1/3 av den koncentration som är förknippad med toxiska reaktioner, utan uppenbar ackumulering under 10 dagar.

#### *Särskilda populationer*

##### *Äldre patienter*

Plasmakoncentrationen av lidokain och prilokain hos såväl geriatriska som icke-geriatriska patienter efter applicering av Tapin på intakt hud är mycket låg och ligger betydligt under potentiellt toxiska nivåer.

##### *Pediatrik population*

De maximala plasmakoncentrationerna av lidokain och prilokain efter applicering av Tapin hos pediatrika patienter i olika åldrar låg också under potentiellt toxiska nivåer. Se tabell 4.

**Tabell 4. Plasmakoncentrationer av lidokain och prilokain i pediatrika åldersgrupper från 0 månader till 8 år**

Ålder	Applicerad mängd kräm	Appliceringstid för kräm på huden	Plasmakoncentration [ng/ml]	
			Lidokain	Prilokain
0-3 månader	1 g/10 cm <sup>2</sup>	1 timme	135	107
3-12 månader	2 g/16 cm <sup>2</sup>	4 timmar	155	131
2-3 år	10 g/100 cm <sup>2</sup>	2 timmar	315	215
6-8 år	10-16 g/100-160 cm <sup>2</sup> (1 g/10 cm <sup>2</sup> )	2 timmar	299	110

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I djurstudier var de toxiska reaktioner som observerades efter höga doser av antingen lidokain eller prilokain, ensamt eller i kombination, effekter på centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. När lidokain och prilokain kombinerades sågs endast additiva effekter, utan någon indikation på synergi eller oväntad toxicitet. Båda de aktiva substanserna visades ha låg oral akut toxicitet, vilket ger en god säkerhetsmarginal om Tapin oavsiktligt skulle sväljas. I studier avseende reproduktionstoxicitet detekterades embryotoxiska eller fetotoxiska effekter av lidokain vid doser på 25 mg/kg s.c. hos kanin och för prilokain började dessa effekter vid doser på 100 mg/kg i.m. hos råtta. Vid doser under det maternella toxiska dosområdet hos råtta har lidokain ingen effekt på postnatal utveckling hos avkomman. Ingen nedsatt fertilitet hos hon- eller hanrättor observerades, varken med lidokain eller prilokain. Lidokain passerar placentabarriären genom enkel diffusion. Kvoten mellan den embryofetala dosen och den maternella serumkoncentrationen är 0,4 till 1,3.

Vid tester av gentoxicitet visade ingen av substanserna någon gentoxisk potential, varken *in vitro* eller *in vivo*. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts på varken lidokain eller prilokain, enbart eller i kombination, på grund av indikationen och behandlingstiden för dessa aktiva substanser.



En metabolit av lidokain, 2,6-dimetylanilin, och en metabolit av prilokain, orto-toluidin, har uppvisat gentoxisk aktivitet. Dessa metaboliter har visat sig ha karcinogen potential i prekliniska toxikologistudier där man undersökte långtidsexponering. Riskbedömningar där man jämförde beräknad maximal exponering hos människa vid intermittent användning av lidokain och prilokain, med den exponering som använts i prekliniska studier, visar på en god säkerhetsmarginal vid klinisk användning.

Studier av lokal tolerans med en blandning av lidokain och prilokain i förhållandet 1:1 som emulsion, kräm eller gel, visade att dessa beredningsformer tolereras väl på intakt och skadad hud och slemhinnor.

En markant irritationsreaktion sågs i en djurstudie efter en enstaka administrering i ögat av 50 mg/g lidokain + prilokain 1:1 (w/w) som emulsion. Detta är samma koncentration av lokalanestetika och samma beredningsform som Tapin. Ögonreaktionen kan ha påverkats av emulsionens höga pH-värde (omkring 9), men är sannolikt också delvis ett resultat av den irriterande potentialen hos de lokalanestetiska substanserna i sig.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Ricinolja, polyoxietylerad, hydrerad (Arlatone G)  
Carbomer (Carbopol 980 NF)  
Natriumhydroxid  
Renat vatten

Innehåller inga konserveringsmedel.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

Hållbarhet efter öppnande: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras under 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumtub med epoxifenollack på insidan, slutet med en skruvkork av polypropen.

1x5 g + 2 st täckförband

1x5 g + 3 st täckförband

5x5 g

5x5 g + 12 st täckförband

30 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga speciella krav.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Danmark

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27826

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

05-05-2010

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022 09 01