

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Versatis 700 mg ljekoviti flaster

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki 10 cm x 14 cm flaster sadrži 700 mg (5% w/w) lidokaina (50 mg lidokaina po gramu ljepljive podloge).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218) 14 mg

propilparahidroksibenzoat (E216) 7 mg

propilenglikol (E1520) 700 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ljekoviti flaster.

Bijeli hidrogel flaster koji sadrži ljepljivi materijal nanesen na netkanu podlogu od polietilentereftalata, u koju je utisnuto "Lidocaine 5%" i koja je prekrivena zaštitnom film-folijom od polietilentereftalata.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Versatis je indiciran za simptomatsko uklanjanje neuropatske boli povezane s prethodnom herpes zoster infekcijom (postherpetična neuralgija, PHN) u odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasle osobe i stariji bolesnici*

Unutar razdoblja od 24 sata na bolno se mjesto jedanput dnevno aplicira flaster i ostavi na koži do 12 sati. Upotrebljava se samo onaj broj flastera koji je potreban da liječenje bude učinkovito. Kada je to potrebno, flasteri se mogu, prije nego što se ukloni zaštitna folija, škarama rezati na manje veličine. Istodobno se ne smije koristiti više od ukupno tri flastera.

Jedan se flaster ne smije nositi duže od 12 sati. Mora proći najmanje 12 sati prije aplikacije sljedećeg flastera. Flaster se može aplicirati tijekom dana ili noći.

Nakon 2-4 tjedna potrebno je ponovno procijeniti ishod liječenja. Ukoliko nakon toga razdoblja nije bilo odgovora na Versatis (za vrijeme nošenja flastera i /ili za vrijeme kada flaster nije apliciran), liječenje se mora prekinuti budući da mogući rizici mogu nadilaziti koristi u tom kontekstu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Dugotrajna primjena lijeka lidokain 5% medicinskog flastera u kliničkim ispitivanjima je pokazala da se broj primijenjenih flastera smanjio s trajanjem liječenja. Stoga je u redovitim vremenskim razmacima potrebno ponovno ocijeniti liječenje kako bi se odlučilo može li se smanjiti količina flastera potrebna za prekrivanje bolnog područja kože, odnosno može li se produljiti razdoblje bez primjene flastera.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna. Versatis se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna. Versatis se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Versatis u djece mlađe od 18 godina nisu utvrđene.

#### Način primjene

Za kožu.

Flaster se mora nanijeti na intaktnu, suhu, nenadraženu kožu (nakon što zacijele lezije herpes zostera). Flaster se mora aplicirati na kožu odmah nakon što se izvadi iz vrećice, a zaštitna folija ukloni s površine gela. Dlačice koje rastu na zahvaćenome dijelu kože moraju se odrezati škalicama (a ne brijati).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Flaster je također kontraindiciran u bolesnika za koje je poznato da su preosjetljivi na druge lokalne anestetike amidskog tipa, npr. bupivakain, etidokain, mepivakain i prilokain.

Flaster se ne smije aplicirati na upaljenu ili oštećenu kožu, poput kože zahvaćene lezijama aktivnog herpes zostera ili atopijskim dermatitisom te na rane.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Flaster se ne smije nanositi na sluznice. Kontakt očiju s flasterom mora se izbjegavati.

Versatis sadrži propilenglikol (E1520) koji može uzrokovati iritaciju kože. Također sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu izazvati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Flaster se mora oprezno upotrebljavati u bolesnika s teškim oštećenjem srca, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pokazalo se da je jedan od metabolita lidokaina, 2,6 ksilidin, genotoksičan i kancerogen u štakora (vidjeti dio 5.3.). Sekundarni su se metaboliti pokazali mutagenima. Nije poznato koliko je taj nalaz klinički značajan. Posljedično tome, dugotrajno liječenje lijekom Versatis opravdano je samo kada za bolesnika postoji terapijska korist (vidjeti dio 4.2.).

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija ovog lijeka s drugim lijekovima nisu provedena. U kliničkim ispitivanjima primjene flastera nisu zapažene nikakve klinički značajne interakcije.

S obzirom na to da su maksimalne koncentracije lidokaina u plazmi koje su zapažene u kliničkim ispitivanjima primjene flastera bile niske (vidjeti dio 5.2.), nije vjerojatno da će doći do klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Iako je u normalnim slučajevima apsorpcija lidokaina s kože niska, flaster se mora oprezno upotrebljavati u bolesnika koji primaju antiaritmike I skupine (npr. tokainid, meksiletin) i druge lokalne anestetike jer se ne može isključiti rizik od aditivnih sistemskih učinaka.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Lidokain prolazi placentu. Međutim, nema adekvatnih podataka o primjeni lidokaina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogeni potencijal (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog toga se Versatis ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće ukoliko to nije neophodno.

### Dojenje

Lidokain se izlučuje u majčino mlijeko. No nisu provedena ispitivanja primjene flastera u dojilja. S obzirom na to da se metabolizam lidokaina odvija relativno brzo i gotovo potpuno u jetri, u čovjeka se očekuje izlučivanje vrlo niskih razina lidokaina majčinim mlijekom.

### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o utjecaju na plodnost. Studije na životinjama nisu pokazale utjecaj na plodnost ženki.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima nije vjerojatan s obzirom na minimalnu sistemsku apsorpciju (vidjeti dio 5.2.).

## **4.8. Nuspojave**

Najčešće zabilježene nuspojave one su koje se javljaju na mjestu primjene (kao što su pečenje, dermatitis, eritem, pruritus, osip, iritacija kože i vezikule).

Za očekivati je da će nuspojave biti prisutne u oko 16% bolesnika. To su lokalizirane reakcije koje nastaju zbog prirode lijeka.

### Tablični popis nuspojava

U niže prikazanim tablicama navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima primjene flastera u bolesnika s postherpetičnom neuralgijom i one zapažene u bolesnika koji su primjenjivali flaster nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti, a unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $\leq 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	Kožne lezije
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Manje često	Ozljeda kože
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	Reakcije na mjestu primjene

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Vrlo rijetko	Otvorena rana
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Anafilaktička reakcija, preosjetljivost

Sve zabilježene i prijavljene nuspojave bile su pretežno blage i umjerenog intenziteta. Manje od 5% njih dovelo je do prekida liječenja.

Sistemske nuspojave nakon pravilne primjene flastera nisu vjerojatne budući da je sistemska koncentracija lidokaina vrlo niska (vidjeti dio 5.2.). Sustavne nuspojave na lidokain po svojoj prirodi nalikuju reakcijama zapaženim pri primjeni drugih lokalnih anestetika amidskog tipa (vidjeti dio 4.9.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje pri primjeni flastera nije vjerojatno, no ne može se isključiti mogućnost da neodgovarajuća uporaba, kao što je istodobna primjena većega broja flastera uz produženo trajanje aplikacije ili korištenje flastera na raspucaljoj koži, može rezultirati koncentracijama u plazmi viših od normalnih koncentracija. Mogući će znakovi sistemske toksičnosti po svojoj prirodi nalikovati onima zabilježenim nakon primjene lidokaina kao lokalnog anestetika, a mogu uključivati sljedeće znakove i simptome: omaglicu, omamljenost uslijed povraćanja, napadaje, midrijazu, bradikardiju, aritmiju i šok.

Usto, u slučaju predoziranja postoji mogućnost da poznate interakcije lijeka, koje se odnose na sistemske koncentracije lidokaina s beta blokatorima, CYP3A4 inhibitorima (npr. derivati imidazola, makrolidi) i antiaritmicima, postanu značajne.

U slučaju sumnje na predoziranje flaster je potrebno ukloniti i provesti suportivne mjere liječenja prema kliničkoj potrebi. Ne postoji antidot za lidokain.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Anestetici; Amidi

ATK oznaka: N01BB02

#### Mehanizam djelovanja

Versatis ima dvostruki mehanizam djelovanja: farmakološko djelovanje lidokaina difuzijom i mehanizam djelovanja hidrogel flastera koji štiti preosjetljivo područje.

Lidokain koji je sadržan u lijeku Versatis difundira kontinuirano u kožu, osiguravajući lokalni analgetski učinak. Mehanizam ovog djelovanja baziran je na stabilizaciji neuronskih membrana posljedično učinku lidokaina na Na<sup>+</sup> kanale, što rezultira smanjenjem boli.

#### Klinička djelotvornost

Liječenje boli kod PHN je teško. Postoji dokaz učinkovitosti lijeka Versatis kod simptomatskog popuštanja alodinijske komponente postherpetičke neuralgije u nekim slučajevima (vidjeti dio 4.2.).

Djelotvornost ovog lijeka utvrđena je u ispitivanjima postherpetične neuralgije.

U cilju utvrđivanja djelotvornosti medicinskog flastera s 5% lidokaina provedena su dva glavna kontrolirana ispitivanja.

U prvom su ispitivanju bolesnici odabrani iz skupine za koju se već smatralo da pokazuje odgovor na lijek. To je bilo unakrsno ispitivanje 14-dnevnog liječenja s medicinskim flasterom s 5% lidokaina, nakon čega je

slijedio placebo, ili obrnuto. Primarna je mjera ishoda bila vrijeme do izlaza, gdje su se bolesnici povlačili jer im je izmjereno popuštanje boli bilo dva boda niže od njihova normalnog odgovora na skali od šest bodova (u rasponu od pogoršanja do potpunog prestanka boli). Bolesnika je bilo 32, od kojih je njih 30 dovršilo ispitivanje. Srednje vrijeme do izlaza u slučaju placebo bilo je 4 dana, a u slučaju djelatne tvari 14 dana (p vrijednost < 0,001); nitko od bolesnika koji su primali djelatnu tvar, nije prekinuo liječenje tijekom trajanja od dva tjedna.

U drugom je ispitivanju odabrano 265 bolesnika s postherpetičnom neuralgijom i stavljeno na osmotjedno otvoreno aktivno liječenje s medicinskim flasterom s 5% lidokaina. U toj je nekontroliranoj sredini oko 50% bolesnika pokazalo je odgovor na liječenje, što je izmjereno kao najmanje četiri boda na skali od šest bodova (u rasponu od pogoršanja do potpunog prestanka boli). Bolesnici su u ukupnom broju od 71 nasumce raspoređeni u skupine koje su primale placebo ili medicinski flaster s 5% lidokaina, što im je davano u trajanju od 2-14 dana. Primarna je mjera ishoda bila definirana kao izostanak djelotvornosti na dva uzastopna dana zato što je njihovo olakšanje boli bilo dva boda niže od njihovog normalnog odgovora na skali od šest bodova (rangirano od najgoreg do potpunog olakšanja), što je dovelo do ukidanja liječenja. Zbog izostanka koristi od liječenja iz ispitivanja se povuklo 9/36 bolesnika koji su primali djelatnu tvar, te 16/35 bolesnika koji su dobivali placebo.

*Post hoc* analize drugog ispitivanja pokazale su da je početni odgovor bio neovisan o trajanju postojećeg PHN. No u prilog tome, da bolesnici s dužim trajanjem PHN (> 12 mjeseci) zaista imaju više koristi od aktivnog liječenja, govori i nalaz da je kod te skupine bolesnika postojala veća vjerojatnost da će ispasti iz ispitivanja zbog izostanka djelotvornosti pri prijelazu na placebo tijekom dvostruko slijepog dijela povlačenja toga ispitivanja.

U kontroliranoj *open-label* studiji Versatis je sugerirao djelotvornost usporedivu s djelotvornošću pregabalina u 98 bolesnika s PHN s povoljnim sigurnosnim profilom.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Kada se medicinski flaster s 5% lidokaina primjenjivao u maksimalno preporučenoj dozi (3 istodobno aplicirana flastera u trajanju od 12 h), oko 3±2% ukupno aplicirane doze lidokaina sistemski je dostupno, a slično je za jednokratnu i višekratnu primjenu.

Analiza populacijske kinetike ispitivanja kliničke djelotvornosti u bolesnika koji boluju od PHN otkrila je srednju maksimalnu koncentraciju za lidokain od 45 ng/ml nakon istodobne aplikacije 3 flastera u trajanju od 12 h na dan nakon ponavljanih aplikacija tijekom razdoblja do 1 godine. Ta je koncentracija u skladu s opažanjem u farmakokinetičkim ispitivanjima u PHN bolesnika (52 ng/ml) i zdravih dobrovoljaca (85 ng/ml i 125 ng/ml).

Za lidokain i njegove metabolite MEGX, GX, te 2,6-ksilidin, nije utvrđena sklonost akumulaciji. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su u unutar prva četiri dana.

Analiza populacijske kinetike ukazala je na to da je porast sistemske izloženosti manji od očekivanog porasta proporcionalnog broju upotrijebljenih flastera kod povećanja broja flastera s 1 do 3 istodobno korištena flastera.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene lidokaina zdravim dobrovoljcima utvrđeno je da je volumen raspodjele bio  $1,3 \pm 0,4$  l/kg (srednja vrijednost ± S.D., n = 15). Pokazalo se da volumen distribucije lidokaina ne ovisi o dobi, smanjuje se u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, a povećava u bolesnika s bolešću jetre. U plazmatskim koncentracijama koje su nastale nakon aplikacije flastera, oko 70 % lidokaina vezalo se na proteine plazme. Lidokain prolazi placentnu i krvno-moždanu barijeru, pretpostavlja se pasivnom difuzijom.

### Biotransformacija

Lidokain se brzo metabolizira u jetri u određeni broj metabolita. Primarni je metabolički put lidokaina N-dealkilacija u monoetil-glicin-ksilidid (MEGX) i glicin-ksilidid (GX), od kojih su oba manje aktivna od

lidokaina i prisutna u niskim koncentracijama. Oni se hidroliziraju u 2,6-ksilidin, koji se pretvara u konjugirani 4-hidroksi-2,6-ksilidin.

Metabolit, 2,6-ksilidin, ima nepoznatu farmakološku aktivnost, ali u štakora pokazuje karcinogeni potencijal (vidjeti dio 5.3.). Analiza populacijske kinetike otkrila je srednju maksimalnu koncentraciju za 2,6-ksilidin od 9 ng/ml nakon ponavljanih dnevnih aplikacija u trajanju do jedne godine. Taj nalaz potvrđuje farmakološko ispitivanje faze I. Nisu dostupni podaci o metabolizmu lidokaina u koži.

#### Eliminacija

Lidokain i njegovi metaboliti izlučuju se bubrezima. Preko 85 % doze nalazi se u urinu u obliku metabolita ili djelatne tvari. Manje od 10 % doze lidokaina izlučuje se nepromijenjeno. Glavni je metabolit u urinu konjugat 4-hidroksi-2,6-ksilidina, na kojega otpada oko 70 do 80% doze koja se izlučuje urinom. 2,6-ksilidin izlučuje se u čovjeka urinom u koncentraciji manjoj od 1% doze. Poluvrijeme eliminacije lidokaina nakon aplikacije flastera u zdravih dobrovoljaca jest 7,6 sati. U slučaju srčane, bubrežne ili jetrene insuficijencije postoji mogućnost odgode izlučivanja lidokaina i njegovih metabolita.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima opće toksičnosti učinci su zapaženi tek pri izlaganjima za koja se smatralo da dovoljno premašuju maksimalnu izloženost u ljudi, što ukazuje na malen značaj za kliničku primjenu.

Pri ispitivanjima *in vitro* ili *in vivo* lidokain hidroklorid nije pokazao genotoksičnost. Pokazalo se da produkt i metabolit njegove hidrolize, 2,6-ksilidin, ima mješovito genotoksično djelovanje u nekoliko određivanja, osobito nakon metaboličke aktivacije.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s lidokainom. Rezultat ispitivanja koja su provedena s metabolitom 2,6-ksilidinom koji se umiješao u hranu mužjaka i ženka štakora, bila je citotoksičnost koja je bila povezana s liječenjem, i hiperplazija nazalnog njušnog epitela, te su zapaženi karcinomi i adenomi nosne šupljine. Tumorigene promjene također su nađene u jetri i potkožnom tkivu. S obzirom na to da nije jasno koliki je rizik za ljude, potrebno je izbjegavati dugotrajno liječenje visokim dozama lidokaina.

U plazmatskim koncentracijama koje su više od 50 puta veće od onih zapaženih u bolesnika, lidokain nema učinka na opću reproduktivnu sposobnost, plodnost ženke ili embrio-fetalni razvoj u štakora.

Ispitivanja na životinjama nisu potpuna s obzirom na učinke na plodnost mužjaka, porođaj ili postnatalni razvoj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### ***Samoljepljivi sloj:***

glicerol  
sorbitol, tekući, kristalizirajući  
karmelozanatrij  
propilenglikol (E1520)  
urea  
kaolin, teški  
tartaratna kiselina  
želatina  
poli(vinilni alkohol)  
aluminijev glicinat  
dinatrijev edetat  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
poliakrilatna kiselina  
natrijev poliakrilat  
voda, pročišćena

**Gornji zaštitni sloj:**  
polietilentereftalat (PET)

**Zaštitni sloj:**  
polietilentereftalat

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Nakon prvog otvaranja vrećice, flaster se mora upotrijebiti unutar 14 dana.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja: vrećicu čuvati čvrsto zatvorenu.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Vrećica koja se može ponovno zatvoriti, sastoji se od papira/polietilena/aluminija/etilen/metakrilatne kiseline kopolimera, a sadrži 5 flastera.

Svaka kutija sadrži 5, 10 ili 30 flastera.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nakon uporabe flaster još uvijek sadrži djelatnu tvar. Nakon uklanjanja s kože upotrijebljeni flaster potrebno je presaviti na pola, pri čemu ljepljiva strana treba biti okrenuta prema unutra (tako da samoljepivi sloj nije izložen).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen, Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-140669749

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. rujna 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. veljače 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Vejača, 2020.