

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 met adhesief materiaal dat is aangebracht op een niet-geweven ruglaag van polyethyleentereftalaat, bedrukt met 'Lidocaine 5%', die afgedekt is met een beschermfolie van polyethyleentereftalaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Versatis is geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van neuropathische pijn die gerelateerd is aan een eerdere herpes zoster-infectie (postherpetische neuralgie, PHN) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en ouderen

Het pijnlijke gebied moet eenmaal daags gedurende maximaal 12 uur per 24 uur met de pleister worden bedekt. Er mogen niet meer pleisters worden gebruikt dan nodig is voor een effectieve behandeling. Voor de beschermfolie wordt verwijderd, kunnen de pleisters indien nodig met een schaar in kleinere stukken worden geknipt. In totaal mogen niet meer dan drie pleisters tegelijk worden gebruikt.

De pleister moet worden aangebracht op een gave, droge en niet-geïrriteerde huid (na genezing van de herpes zoster infectie).

Elke pleister mag niet langer dan 12 uur worden gedragen. Daarna mag ten minste 12 uur lang geen pleister worden gedragen. De pleister kan zowel overdag als 's nachts worden gebruikt.

De pleister moet onmiddellijk nadat hij uit het sachet is gehaald en de beschermfolie van het geloppervlak is verwijderd op de huid worden aangebracht. Haartjes in het betreffende gebied moeten worden afgeknipt met een schaar (niet afgeschoren).

Na 2-4 weken moet het resultaat van de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Als er na deze periode geen respons is op Versatis (tijdens de periode met en/of zonder de pleister), moet de behandeling worden gestaakt aangezien de potentiële risico's in deze context mogelijk niet opwegen tegen de voordelen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Bij langdurig gebruik van Versatis in klinische onderzoeken is gebleken dat het aantal gebruikte pleisters na verloop van tijd afnam. Daarom dient de behandeling regelmatig opnieuw te worden beoordeeld om te bekijken of het aantal pleisters dat nodig is om het pijnlijke gebied te bedekken, kan worden verminderd of dat de pleistervrije periode kan worden verlengd.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis is aanpassing van de dosering niet nodig. Versatis moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis is aanpassing van de dosering niet nodig. Versatis moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Versatis bij kinderen tot 18 jaar zijn niet bewezen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. De pleister is ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere lokale anesthetica van het amidetype als bupivacaïne, etidocaïne, mepivacaïne en prilocaïne.

De pleister mag niet worden aangebracht op ontstoken of beschadigde huid, zoals actieve herpes zoster-laesies, constitutioneel eczeem of wonden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De pleister mag niet op slijmvliezen worden aangebracht. Contact met de ogen dient te worden vermeden.

De pleister bevat propyleenglycol (E1520), die huidirritatie kan veroorzaken. Daarnaast bevat de pleister methylparahydroxybenzoesaat (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216), die (mogelijk vertraagde) allergische reacties kunnen veroorzaken.

De pleister moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met ernstige hartfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis of ernstige leverfunctiestoornis.

Gebleken is dat een van de metabolieten van lidocaïne, 2,6-xylidine, bij ratten genotoxisch en carcinogeen is (zie rubriek 5.3). Secundaire metabolieten zijn mutageen gebleken. De klinische betekenis van deze bevinding is onbekend. Langetermijnbehandeling met Versatis is daarom uitsluitend gerechtvaardigd bij een therapeutisch voordeel voor de patiënt (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Tijdens klinische onderzoeken met de pleister werden geen klinisch relevante interacties waargenomen.

Aangezien de maximale lidocaïneconcentraties in plasma die waargenomen werden in klinische onderzoeken met de pleister laag waren (zie rubriek 5.2), is een klinisch relevante farmacokinetische interactie onwaarschijnlijk.

Hoewel de absorptie van lidocaïne vanuit de huid normaal gesproken laag is, moet de pleister met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die klasse I-antiarritmica (bijv. tocaïnide, mexiletine) en andere lokale anesthetica krijgen, aangezien het risico van additieve systemische effecten niet kan worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lidocaïne passeert de placenta. Er zijn echter geen toereikende gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen.

De resultaten uit dieronderzoek duiden niet op een teratogeen potentieel voor lidocaïne (zie rubriek 5.3).

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom dient Versatis niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn echter geen onderzoeken met de pleister uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Aangezien de omzetting van lidocaïne relatief snel en bijna volledig in de lever plaatsvindt, wordt verwacht dat slechts zeer kleine hoeveelheden lidocaïne in de moedermelk worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten op de vruchtbaarheid bij de vrouw.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is onwaarschijnlijk aangezien de systemische absorptie minimaal is (zie rubriek 5.2).

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Verwacht kan worden dat ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen krijgt. Dit zijn gelokaliseerde reacties die verband houden met de aard van het geneesmiddel.

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

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen die werden gemeld tijdens onderzoeken bij patiënten met posttherpetische neuralgie die de pleister kregen.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Huidlaesie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Huidletsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Reacties op de plaats van aanbrengen

Post-marketing werden de volgende reacties bij patiënten die de pleister gebruikten, waargenomen:

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Zeer zelden	Open wond
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Anafylactische reactie, overgevoeligheid

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

Systemische bijwerkingen na het juiste gebruik van de pleister zijn onwaarschijnlijk, aangezien de systemische concentratie van lidocaïne zeer laag is (zie rubriek 5.2). Systemische bijwerkingen van lidocaïne zijn vergelijkbaar met die van andere lokale anesthetica van het amidetype (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met de pleister is onwaarschijnlijk. Er kan echter niet worden uitgesloten dat onjuist gebruik, zoals het gelijktijdige gebruik van een groter aantal pleisters, het te lang laten zitten van pleisters of de toepassing op beschadigde huid, kan leiden tot hogere plasmaconcentraties dan normaal. Mogelijke tekenen van systemische toxiciteit zullen vergelijkbaar zijn met die na toediening van lidocaïne als lokaal anestheticum, en kunnen de volgende klachten en verschijnselen omvatten: duizeligheid, braken, sufheid, epileptische aanvallen, mydriasis, bradycardie, hartritmestoornissen en shock.

Bovendien kunnen bekende geneesmiddelinteracties gerelateerd aan systemische lidocaïneconcentraties in combinatie met bètablokkers, CYP3A4-remmers (bijv. imidazolderivaten, macroliden) en antiaritmica relevant worden bij overdosering.

In het geval van een vermoede overdosering moet de pleister verwijderd worden en moeten ondersteunende maatregelen genomen worden, zoals klinisch noodzakelijk. Er is geen antidotum voor lidocaïne.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica, amiden

ATC-code: N01 BB02

Werkingsmechanisme

Versatis heeft een tweeledig werkingsmechanisme: de farmacologische werking van de diffusie van lidocaïne en de mechanische werking van de hydrogelpleister die het overgevoelige gebied beschermt.

De lidocaïne in de Versatis-pleister diffundeert voortdurend in de huid, wat een lokaal analgetisch effect geeft. Het diffusiemechanisme is gebaseerd op stabilisatie van de neuronale membranen, vermoedelijk met down regulatie van de natriumkanalen als gevolg, wat leidt tot pijnvermindering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pijnbestrijding bij PHN is niet eenvoudig. In een aantal gevallen zijn er aanwijzingen voor de werkzaamheid van Versatis bij de symptomatische verlichting van allodynie bij PHN (zie rubriek 4.2). De werkzaamheid van Versatis is aangetoond in onderzoeken naar postherpetische neuralgie. Er werden twee belangrijke gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid van de 700 mg-lidocaïnepleister.

In het eerste onderzoek werden patiënten gerekruteerd uit een populatie waarvan al werd aangenomen dat deze op het middel reageerden. Dit was een cross-over onderzoek met een behandeling gedurende 14 dagen met 700 mg-lidocaïnepleisters gevolgd door placebo, of vice versa. Het primaire eindpunt was de tijd, wanneer patiënten stopten met het onderzoek, omdat hun pijnverlichting twee punten lager was dan hun normale respons op een zespuntsschaal (met een bereik van erger tot volledige verlichting). Er waren 32 patiënten, van wie er 30 het onderzoek voltooiden. De mediane tijd om te stoppen met het onderzoek was 4 dagen voor placebo en 14 dagen voor het werkzame middel ($p < 0,001$); geen van de patiënten behandeld met het werkzame middel stopte tijdens de twee weken durende behandelperiode.

In het tweede onderzoek werden 265 patiënten met postherpetische neuralgie gerekruteerd voor een 8 weken durende open-labelbehandeling met de 700 mg-lidocaïnepleister. In deze niet-gecontroleerde setting reageerde ongeveer 50% van de patiënten op de behandeling, met een score van ten minste vier punten op een zespuntsschaal (van erger tot volledige verlichting). Er werden in totaal 71 patiënten gerandomiseerd naar gebruik van placebo of 700 mg-lidocaïnepleister gedurende 2–14 dagen. Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als gebrek aan werkzaamheid op twee achtereenvolgende dagen wanneer de pijnverlichting op een zespuntsschaal (van erger tot volledige verlichting) twee punten lager was dan normaal, wat leidde tot terugtrekking van de patiënt uit het onderzoek. Negen van de 36 patiënten met het werkzame middel en 16 van de 35 patiënten met placebo stopten, omdat ze onvoldoende baat hadden bij de behandeling.

Post-hoc analyses van het tweede onderzoek lieten zien dat de initiële respons onafhankelijk was van de duur van de reeds bestaande PHN. De veronderstelling dat patiënten met een langere PHN-duur (> 12 maanden) meer voordeel hebben bij behandeling met het werkzame middel, wordt echter ondersteund door de bevinding dat deze groep patiënten eerder zou stoppen vanwege een gebrek aan werkzaamheid na overstap op placebo tijdens de dubbelblinde onthoudingsfase van dit onderzoek.

Een gecontroleerd open-labelonderzoek in 98 patiënten met PHN duidde erop dat de werkzaamheid van Versatis vergelijkbaar was met die van pregabaline met een gunstig veiligheidsprofiel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Wanneer de 700 mg-lidocaïnepleister wordt gebruikt in de maximale aanbevolen dosis (3 pleisters tegelijk gedurende 12 uur), komt ongeveer $3 \pm 2\%$ van de totale lidocaïne-dosis systemisch beschikbaar en dit is gelijk voor enkelvoudige en meervoudige toepassing.

Een populatie farmacokinetiek analyse van de onderzoeken naar de klinische werkzaamheid bij patiënten met PHN liet een gemiddelde maximale lidocaïneconcentratie van 45 ng/ml zien bij toepassing van 3 pleisters tegelijk gedurende 12 uur/dag na herhaald gebruik gedurende een periode van maximaal één jaar. Deze concentratie komt overeen met de waarnemingen in farmacokinetische onderzoeken bij PHN-patiënten (52 ng/ml) en 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 binnen de eerste vier dagen bereikt.

De populatie farmacokinetiek analyse duidde erop dat wanneer het aantal tegelijkertijd aangebrachte pleisters werd verhoogd van 1 naar 3, de systemische blootstelling minder dan proportioneel steeg.

Distributie

Na intraveneuze toediening van lidocaïne aan gezonde vrijwilligers bleek het distributievolume $1,3 \pm 0,4$ l/kg te bedragen (gemiddeld \pm SD; n = 15). Het distributievolume van lidocaïne bleek niet leeftijdsafhankelijk en nam af bij patiënten met congestief hartfalen en toe bij patiënten met leveraandoeningen. Bij plasmaconcentraties verkregen door het aanbrengen van de pleister, is ongeveer 70% van de lidocaïne gebonden aan plasma-eiwitten. Lidocaïne passeert de placenta- en de bloed-hersenbarrière, vermoedelijk door passieve diffusie.

Biotransformatie

In de lever wordt lidocaïne snel omgezet in een aantal metabolieten. De primaire metabolische route voor lidocaïne is N-dealkylatie tot mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX); deze zijn beide minder werkzaam dan lidocaïne en zijn beschikbaar in lage concentraties. Ze worden gehydrolyseerd tot 2,6-xylidine, dat wordt omgezet in geconjugeerd 4-hydroxy-2,6-xylidine.

De metaboliet 2,6-xylidine heeft een onbekende farmacologische werking maar vertoont carcinogeniciteit bij ratten (zie rubriek 5.3). Een populatie farmacokinetiek analyse liet een gemiddelde maximumconcentratie voor 2,6-xylidine zien van 9 ng/ml na herhaalde dagelijkse toepassing gedurende maximaal één jaar. Deze bevinding wordt bevestigd door een farmacokinetiek fase I-onderzoek. Gegevens over de omzetting van lidocaïne in de huid zijn niet beschikbaar.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische algemene toxiciteitsonderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Lidocaïne HCl vertoonde geen genotoxiciteit bij *in-vitro*- of *in-vivo*-onderzoek. Het hydrolyseproduct en de metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine, vertoonde een wisselende genotoxische werking in verschillende analyses, met name na metabole activering.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met lidocaïne. Onderzoeken waarbij de metaboliet 2,6-xylidine door het voedsel van mannetjes- en vrouwtjesratten werd gemengd, leidde tot behandeling gerelateerde cytotoxiciteit en hyperplasie van het nasale reukepitheel en tot carcinomen en adenomen in de neusholte. Daarnaast werden in de lever en subcutis tumorigene veranderingen waargenomen. Aangezien het risico voor de mens onduidelijk is, moet langdurige behandeling met hoge doses lidocaïne vermeden worden.

Lidocaïne had geen effect op de algehele reproductiviteit, vrouwelijke vruchtbaarheid of embryo-foetale ontwikkeling/teratogeniciteit bij ratten bij plasmaconcentraties tot meer dan 50 keer de concentraties bij patiënten.

Dieronderzoek is echter onvolledig wat betreft de vruchtbaarheid bij de man, bevalling of postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelfklevende laag:

- Glycerol (E422)
- vloeibare sorbitol, kristalliseerbaar (E420)
- carmellose natrium (E466)
- propyleenglycol (E1520)
- ureum (E927)
- zwaar kaolien
- wijnsteenzuur (E334)
- gelatine
- polyvinylalcohol (E1203)
- aluminiumglycinaat
- dinatriumedetaat
- methylparahydroxybenzoaat (E218)
- propylparahydroxybenzoaat (E216)
- polyacrylzuur
- natrium polyacrylaat
- gezuiverd water

Ruglaag:

- polyethyleentereftalaat (PET)

Beschermfolie:

- polyethyleentereftalaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na eerste opening van het sachet moeten de pleisters binnen 14 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Na eerste opening: houd het sachet zorgvuldig gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hersluitbaar sachet van papier/polyethyleen/aluminium/ethyleen meta-acrylzuur co-polymeer met 5 pleisters.

Elke 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 werkzame stof. Na verwijdering moeten de gebruikte pleisters met de kleeflaag naar binnen worden dubbelgevouwen zodat de zelfklevende laag niet blootligt; vervolgens moet de pleister worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
3621 ZA Breukelen
Nederland

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

Versatis 700 mg pleister: RVG 113654

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2014
Datum van laatste verlenging: 5 januari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 9: 24 mei 2018