

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Версатис 700 mg лечебен пластир
Versatis 700 mg medicated plaster

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки пластир с размер 10 cm x 14 cm съдържа 700 mg (еквивалентни на 5% тегловни) лидокаин (lidocaine).

Помощни вещества с известно действие:

Метилпарахидроксибензоат (E218) 14 mg

Пропилпарахидроксибензоат (E216) 7 mg

Пропиленгликол (E1520) 700 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лечебен пластир.

Бял хидрогенен пластир, съдържащ адхезивно вещество, което е наложено върху нетъкана основа от полиетилентерефталат, с вдлъбнато релефно изображение „Lidocaine 5%” и покрит с пропусклив слой полиетилентерефталат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Версатис е показан за симптоматично облекчаване на невропатична болка, дължаща се на предшестваща инфекция с херпес зостер (постхерпесна невралгия, ПХН) при възрастни индивиди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Болезнената зона трябва да бъде покрита с пластир един път дневно за срок до 12 часа за 24-часов период. Трябва да се използва само необходимата бройка пластири за ефективно лечение. Когато се налага, пластирите могат да се нарежат с ножици на по-малки размери преди отстраняването на освобождаващия слой. Общо могат да се използват до три пластира едновременно.

Пластирът трябва да се наложи върху интактна, суха, нераздразнена кожа (след заздравяване на лезиите от херпесната инфекция).

Всеки пластир трябва да се носи не повече от 12 часа. Последващият интервал без пластир трябва да бъде поне 12 часа. Пластирът може да бъде прилаган през деня или през нощта.

Пластирът трябва да се наложи върху кожата веднага след изваждането му от плика и след отстраняване на освобождаващия слой от повърхността с гел. Космите в болезнената зона трябва да се отрежат с ножица (да не се бръснат).

След 2-4 седмици трябва да се прецени ефектът от лечението. Ако не се наблюдава повлияване от Версатис след този период или облекчаващия ефект може да се свърже само със защитните

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000419
Разрешение №	B6/MK/MP-50773
Одобрение №	13-05-2020
B6/MK/MP-50522/ 19-05-2020	



свойства на пластира върху кожата, лечението трябва да се прекрати, тъй като възможните рискове може да са по-големи от ползите в този случай (виж точки 4.4 и 5.1). Дългосрочната употреба на Версатис при клинични проучвания показва, че броят на използваните пластири намалява с течение на времето. Поради това лечението трябва да се преценява на правилните интервали, за да се определи доколко количеството пластири, необходими за покриване на болезнената зона, за да може да се намали или да се удължи периодът без пластир.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозата. Версатис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (виж точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане не е необходимо коригиране на дозата. Версатис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Версатис при деца под 18 години не са установени. Няма налични данни.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Пластирът също така е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към други местни анестетици от амиден тип, например бупивакаин, етидокаин, мепивакаин и прилокаин.

Пластирът не трябва да се налага върху възпалена или наранена кожа, като активни лезии от херпес зостер, атопичен дерматит или рани.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пластирът не трябва да се прилага върху лигавици. Трябва да се избягва контакт на пластира с очите. Пластирът съдържа пропиленгликол (E1520), който може да предизвика дразнене на кожата. Той съдържа също така метил парахидроксибензоат (E218) и пропил парахидроксибензоат (E216), които могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

Пластирът трябва да се употребява внимателно при пациенти с тежко увредена сърдечна, бъбречна или чернодробна функция.

За един от метаболитите на лидокаина, 2,6 – ксилидин, е доказано, че е генотоксичен и канцерогенен при плъхове (виж точка 5.3). Доказано е, че вторичните метаболити са мутагенни. Клиничното значение на тези признаци е неизвестно. Поради това продължителното лечение с Версатис е оправдано само ако е налице терапевтична полза за пациента (виж точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. По време на клиничните проучвания с пластира не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.

Тъй като максималните плазмени нива на лидокаин, наблюдавани по време на клинични проучвания при използване на пластира са ниски (вижте точка 5.2), то клинично значими фармакокинетични взаимодействия са малко вероятни.



Въпреки че абсорбцията на лидокаин през кожата обичайно е ниска, пластирът трябва да се употребява внимателно при пациенти, приемащи лекарствени продукти против аритмия от клас I (например токаирид, мексилетин) и други местни анестетици, тъй като не може да се изключи адитивно системно действие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лидокаинът минава през плацентата. Все пак няма достатъчно данни от използването на лидокаин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват тератогенен потенциал за лидокаин (виж точка 5.3).

Потенциалният риск за хората е неизвестен. Следователно Версатис не трябва да се използва при бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Лидокаинът се излъчва в кърмата. Не са проведени обаче проучвания на пластира при кърмачки. Тъй като метаболизирането на лидокаина настъпва относително бързо и почти изцяло в черния дроб, очаква се много малки количества от лидокаина да бъдат излъчвани в човешкото мляко.

Фертилитет

Няма налични данни за влияние върху фертилитета. Проучванията при животни не показват влияние върху фертилитета на индивиди от женски пол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Ефект върху способността за шофиране и работа с машини е малко вероятен, тъй като системната абсорбция е минимална (виж точка 5.2).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При всяко групиране, в зависимост от честотата им, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

При приблизително 16% от пациентите може да се очакват нежелани лекарствени реакции. Това са местни реакции, дължащи се на естеството на лекарствения продукт.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като парене, дерматит, еритем, пруритус, обрив, дразнене на кожата и мехурчета).

Таблицата по-долу изброява нежеланите реакции, съобщени в проучвания на пациенти с постхерпесна невралгия, които са получавали пластира. Те са изброени по системо-органи класове и честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$); много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Кожни лезии
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	Нараняване на кожа
Общи нарушения и ефекти на	



мястото на приложение	
Много чести	Реакции на мястото на приложение

Следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, прилагали пластир при постмаркетингови условия:

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много редки	Отворена рана
Нарушения на имунната система	
Много редки	Анафилактична реакция, свръхчувствителност

Всички нежелани реакции са преобладаващо с лек и умерен интензитет. От тях по-малко от 5% водят до спиране на лечението.

Системните нежелани реакции след правилното прилагане на пластира са необичайни, тъй като системната концентрация на лидокаин е много ниска (виж точка 5.2). Системните нежелани реакции към лидокаин са подобни на тези, наблюдавани при другите амидни местни анестетици (виж точка 4.9).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозиране с пластира е необичайно, но не може да се изключи, че неправилното приложение, като прилагането на по-голям брой пластири едновременно при удължено време на приложение, или прилагането на пластира върху увредена кожа могат да доведат до по-високи от нормалните плазмени концентрации. Възможните признаци на системна токсичност ще бъдат подобни по естество на тези, наблюдавани след приложение на лидокаин като локален анестетик, и могат да включват следните признаци и симптоми: замаяност, повръщане, сънливост, гърчове, мидриаза, брадикардия, аритмия и шок.

Освен това познати лекарствени взаимодействия, свързани със системните концентрации на лидокаин, с бета-блокери, СYP3A4 инхибитори (например имидазолни производни, макролиди) и антиаритмични медикаменти, могат да станат клинично значими при предозиране.

В случай на подозирано предозиране пластирът трябва да се махне и ако съществува клинична необходимост, да се предприемат поддържащи мероприятия. Лидокаинът няма антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: местни анестетици, амиди



АТС код: N01BB02

Механизъм на действие

Механизмът на действие на Версатис е двоен: фармакологично действие на дифузията на лидокаина и механично действие на хидрогелния пластир, което предпазва свръхчувствителната област.

Лидокаин, съдържащ се в пластира Версатис, преминава непрекъснато в кожата като осигурява локален аналгетичен ефект. Механизмът, по който това настъпва, се дължи на стабилизиране на мембраните на невроните, което се смята, че причинява забавяне на пропускливостта на натриевите канали и води до намаляване на болката.

Клинична ефикасност

Лечението на болката при ПХН е трудно. Доказана е ефикасността на Версатис при симптоматичното облекчаване на алодиния по време на ПХН, при някои случаи (виж точка 4.2). Ефективността на версатис е доказана при проучвания на постхерпесна невралгия. Проведени са две основни контролирани проучвания за оценяване на ефикасността на лечебния пластир с 700 mg лидокаин.

В първото проучване пациентите се набират от популация, за която се смята предварително, че ще отговори при приложението на продукта. Дизайнът е на кръстосано проучване с 14 дни терапия с лечебен пластир 700 mg лидокаин, последвана от плацебо, или обратно. Първичната крайна точка е била времето за излизане от проучването, когато пациентите се изключват, тъй като облекчаването на болката е с две степени по-ниско в сравнение с обичайната им реакция според шестстепенната скала (диапазонът е от влошаване до пълно облекчаване). Включени са 32-ма пациенти, 30 от които завършват проучването. Средното време до изключване, в групата на плацебо, е било 4 дни, а за ефикасно лечение – 14 дни (p -стойност $< 0,001$); никой от пациентите в групата на активно лечение не е изключен по време на двуседмичния период на лечение.

Във второто проучване са набрани 265-има пациенти с постхерпесна невралгия и са разпределени за открито активно лечение с лечебен пластир с 700 mg лидокаин за период от осем седмици. В условията на неконтролирано проучване около 50% от пациентите се повлияват от лечението, като е измерена най-малко четири степени според шестстепенната скала (диапазонът е от влошаване до пълно облекчаване). Общо 71 пациенти са рандомизирани да получат или плацебо, или лечебен пластир с 700 mg лидокаин в продължение на 2-14 дни. Критерий за достигане на първичната крайна точка е липсата на ефикасност в два последователни дни, тъй като облекчаването на болката при тях е с две степени по-ниско от нормалния им отговор съгласно шестстепенната скала (диапазонът е от влошаване до пълно облекчаване), което води до спиране на лечението. Оттеглиха се 9 от 36 от пациентите на активно лечение и 16 от 35 от пациенти на плацебо поради липса на полза от лечението.

Последващите анализи на второто проучване сочат, че началния отговор е независим от продължителността на съществуващата преди това ПХН. Въпреки това схващането, че пациенти с по-голяма продължителност на ПХН (> 12 месеца) ще имат по-голяма полза от активното лечение, се подкрепи от установяването на обстоятелството, че пациенти от тази група по-често отпадат от проучването поради липса на ефикасност, след като бъдат прехвърлени на лечение с плацебо по време на двойнослепата част на това проучване, в която има възможност за оттегляне.

Контролирано, открито проучване на Версатис показва ефикасност, сравнима с прегабалин при 98 пациенти с ПХН с добър профил на безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Когато лечебният пластир с 700 mg лидокаин се прилага според максималната препоръчана доза (3 пластира, приложени едновременно в продължение на 12 часа), около $3 \pm 2\%$ от общата доза лидокаин се откриват системно, както след еднократно, така и след многократно приложение.

Популационният кинетичен анализ на проучванията за клинична ефикасност при пациенти, страдащи от ПХН, разкрива средна максимална концентрация на лидокаин от 45 ng/ml след приложение на 3 пластира едновременно 12 часа дневно, след многократно приложение в продължение до 1 година.

Тази концентрация е в съответствие с наблюдаваните при фармакокинетичните проучвания при пациенти с ПХН (52 ng/ml) и при здрави доброволци (85 и 125 ng/ml).

Лидокаинът и неговите метаболити MEGX, GX и 2,6-ксилидин нямат тенденция за кумулиране, като равновесните концентрации се достигат през първите четири дни.

Популационният кинетичен анализ сочи, че когато се увеличи броят на едновременно носените пластири от 1 на 3, системната експозиция се увеличава по-малко от пропорционално на броя на използваните пластири.

Разпределение

След интравенозно приложение на лидокаин на здрави доброволци, обемът на разпределение, който се установява е $1,3 \pm 0,4$ l/kg (средна стойност $\pm$ С.О., $n=15$). Обемът на разпределение на лидокаина показва отсъствие на възрастова зависимост, той е намален при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и увеличен при пациенти с чернодробно заболяване. При плазмените концентрации, достигнати при използването на пластир, приблизително 70% от лидокаина са свързани с плазмените протеини. Лидокаинът минава през плацентата и кръвномозъчната бариера, вероятно чрез пасивна дифузия.

Биотрансформация

Лидокаинът се метаболизира бързо в черния дроб до няколко метаболита. Основният метаболитен път за лидокаина е N-деалкилацията до моноетилглицинксилидид (MEGX) и глицинксилидид (GX), като и двата са по-слабо активни от лидокаина и се откриват в ниски концентрации. Те се хидролизират до 2,6 –ксилидин, който се превръща в конюгиран 4-хидрокси-2,6-ксилидин.

Метаболитът 2,6 – ксилидин е с неизвестна фармакологична активност, но показва канцерогенен потенциал при плъхове (виж точка 5.3). Популационният кинетичен анализ показва средна максимална концентрация за 2,6 –ксилидина от 9 ng/ml след приложение в продължение на една година. Това е потвърдено от фармакокинетично проучване от фаза 1. Не са налични данни за метаболизма на лидокаина в кожата.

Елиминиране

Лидокаинът и неговите метаболити се излъчват през бъбреците. Над 85% от дозата се откриват в урината под формата на метаболити или активно вещество. По-малко от 10% от дозата на лидокаина се излъчват непроменени. Основният метаболит в урината е конюгат от 4-хидрокси-2,6-ксилидин, който е 70 до 80% от дозата, излъчена в урината. 2,6-ксилидинът се излъчва в урината на човек при концентрация, по-ниска от 1% от дозата. Елиминационният полуживот на лидокаина след прилагане на пластир при здрави доброволци е 7,6 часа. Излъчването на лидокаина и метаболитите му може да бъде забавено при сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания за обща токсичност само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора се наблюдават ефекти, които имат малко значение за клиничната употреба.



Лидокаин хидрохлорид не е показал генотоксичност, когато е изследван *in vitro* или *in vivo*. Продуктът на хидролизата му и метаболит, 2,6-ксилидин, показва смесена генотоксична активност при няколко проучвания, особено след метаболитно активиране.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на лидокаин. Проучванията, проведени с метаболита 2,6 –ксилидин, примесен към храната на мъжки и женски плъхове, водят до свързани с лечението цитотоксичност и хиперплазия на назалния обонятелен епител и са наблюдавани карциноми и аденоми в носната кухина. Туморогенни промени се откриват също така в черния дроб и подкожието. Тъй като рискът за човека е неясен, продължителното лечение с високи дози лидокаин трябва да бъде избягване.

Лидокаин няма действие върху общата репродуктивна способност, фертилитета при женски плъхове или ембрио-феталното развитие /тератогенност при плазмени концентрации, превишаващи до над 50 пъти при тези, наблюдавани при пациенти.

Проучванията върху животни са непълни по отношение на въздействие върху фертилитета при мъжките индивиди, раждане или постнатално развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Самозалепващ се слой:

Глицерол
Течен сорбитол
Кармелоза натрий
Пропиленгликол (E1520)
Урея
Каолин, тежък
Винена киселина
Желатин
Поливинилов алкохол
Алуминиев глицинат
Динатриев едетат
Метилпарахидроксибензоат (E218)
Пропилпарахидроксибензоат (E216)
Полиакрилова киселина
Натриев полиакрилат
Пречистена вода

Основна тъкан:

Полиетилентерефталат (PET)

Освобождаващ слой:

Полиетилентерефталат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след първо отваряне: 14 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или да се замразява.

След първо отваряне: съхранявайте плика плътно затворен, за защита от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Многократно плътно затварящ се плик от хартия/полиетилен/алуминий/етилен метакрилова киселина съполимер, съдържащ 5 пластира.

Всяка кутия съдържа 5, 10, 20, 25 или 30 пластира. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След употреба пластирът все още съдържа активно вещество. След отстраняването използваните пластири трябва да се прегънат на две, с адхезивната част навътре, така че самозалепващият слой да не остава открит, и пластирът трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen

Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20100719

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.11.2010

Дата на последно подновяване: 12.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2020

