

28. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tapin, medicinsk plaster**

**0. D.SP.NR.**

 23124

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tapin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Et medicinsk plaster indeholder 1 g emulsion med 25 mg lidocain og 25 mg prilocain.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

 Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret (se pkt. 4.4).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Medicinsk plaster

 Tapin medicinsk plaster er en enkeltdosis formulering af lidocain/prilocain, i form af en okklusiv forbinding. En absorberende cellulose disk, gennemvædet med 1 g lidocain/prilocain emulsion, er påhæftet til en laminatplade forsynet med en hæftende tapekant.

Kontaktfladen af lidocain/prilocain plasteret er ca. 10 cm2.

Lidocain/prilocain emulsion er en olie-i-vand emulsion, i hvilken oliefasen består af en eutektisk blanding af lidocain base og prilocain base i forholdet 1:1.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tapin plaster er indiceret til:

* Overfladeanæstesi af huden i forbindelse med:
	+ indstik af kanyler, f.eks. venekatetre eller blodprøvetagning;
	+ overfladekirurgi;

hos voksne og den pædiatriske population.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og unge*

Detaljerne vedrørende dosering og applikationstid for de enkelte indikationer eller procedurer er anført i tabel 1 og 2.

For yderligere information om den korrekte anvendelse af lægemidlet ved sådanne procedurer, se under Administration.

**Tabel 1. Voksne og unge på 12 år og derover**

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation/procedure** | **Dosering og applikationstid** |
| Hud |  |
| Mindre indgreb, f.eks. indstik af kanyler og kirurgisk behandling af lokaliserede læsioner. | 1 eller flere plastre påsættes det/de udvalgte hudområde(r) i 1-5 timer1). |

1) Efter længere applikationstid nedsættes anæstesivirkningen.

*Pædiatrisk population*

**Tabel 2. Pædiatriske patienter 0-11 år**

| **Aldersgruppe** | **Procedure** | **Dosering og applikationstid** |
| --- | --- | --- |
|  | Mindre indgreb, f.eks. indstik af kanyler og kirurgisk behandling af afgrænsede læsioner. | 1 eller flere plastre i én time (se yderligere oplysninger nedenfor).  |
| Nyfødte og spædbørn i alderen 0-2 måneder1)2)3)7) |  | Ikke mere end 1 plaster i én time.4) |
| Spædbørn i alderen 3-11 måneder 1)2) 7) |  | Op til 2 plastre i én time5) |
| Småbørn og børn i alderen 1-5 år |  | Op til 10 plastre i 1-5 timer6)  |
| Børn i alderen 6-11 år |  | Op til 20 plastre i 1-5 timer6)  |
| Pædiatriske patienter med atopisk dermatit | Inden fjernelse af molluskler | Applikationstid: 30 minutter |

1) Hos nyfødte og spædbørn under 3 måneder bør der kun gives en enkelt dosis i løbet af en 24-timers periode. For børn i alderen 3 måneder og derover bør der maksimalt gives 2 doser med mindst 12 timers mellemrum i løbet af et døgn, se pkt. 4.4 og 4.8.

2) På grund af sikkerhedsvurderinger bør lidocain/prilocain ikke anvendes hos spædbørn under 12 måneder, der får behandling med methæmoglobin-inducerende midler, se pkt. 4.4 og 4.8.

3) På grund af sikkerhedsvurderinger bør lidocain/prilocain ikke anvendes hos præmature spædbørn født før 37. svangerskabsuge, se pkt. 4.4.

4) Applikationtid > 1 time er ikke dokumenteret.

5) Der er ikke set klinisk signifikant stigning i methæmoglobinniveauet efter en applikationstid på op til 4 timer på 16 cm2 med 2 g lidocain/prilocain creme.

6) Efter længere applikationstid nedsættes anæstesieffekten.

7) Plastrets størrelse gør det mindre egnet til brug på visse dele af kroppen hos nyfødte og spædbørn.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at reducere en enkelt dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Administration

Til kutan anvendelse.

Efter fjernelse af det beskyttende lag og placering af plastret på huden, skal der trykkes på den ydre kant. Tryk ikke på midten af plastret. Dette kan få lidocain/prilocain‑emulsionen til at sprede sig under limen og nedsætte klæbeevnen.

Lidocain/prilocain plaster skal sidde på i mindst 1 time før indgrebet. Om nødvendigt kan kropsbehåring fjernes i området inden applikation. Plastret må ikke klippes over eller deles i mindre dele.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for lidocain og/eller prilocain eller lokalanalgetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med glukose-6-phosphatdehydrogenasemangel eller med arvelig eller idiopatisk methæmoglobinæmi er mere følsomme for tegn på methæmoglobinæmi induceret af den aktive substans. Hos patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel er antidoten methylthioniniumchlorid (methylenblåt) ikke effektiv til reduktion af methæmoglobin og kan i sig selv ilte hæmoglobin. Methylthioniniumchlorid kan derfor ikke anvendes som antidot.

Da der er utilstrækkelige data vedrørende absorption, bør lidocain/prilocain plastre ikke appliceres på åbne sår.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af lidocain/prilocain hos patienter med atopisk dermatit. En kortere applikationstid på 15-30 minutter kan være tilstrækkelig (se pkt. 5.1). Applikationstider over 30 minutter hos patienter med atopisk dermatit kan resultere i en øget forekomst af lokale vaskulære reaktioner, især rødme på administrations­stedet og i visse tilfælde petekkier og purpura (se pkt. 4.8). Det anbefales at påføre plastret 30 minutter inden fjernelse af molluskler hos børn med atopisk dermatit.

Ved påføring i øjenregionen skal Lidocain/prilocain anvendes med særlig forsigtighed, da det kan medføre øjenirritation. Desuden kan tab af beskyttende reflekser resultere i hornhindeirritation og potentiel abrasion. Hvis plastret kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene omgående skylles med vand eller natriumchloridopløsning og beskyttes, indtil følelsen vender tilbage.

Lidocain og prilocain har bakteriedræbende og antivirale egenskaber i koncentrationer over 0,5-2 %. Derfor skal resultaterne af intrakutane injektioner af levende vacciner overvåges, selvom et klinisk studie tyder på, at immuniseringsresponset (bedømt ud fra lokal hævelse) ikke påvirkes, når lidocain/prilocain anvendes inden BCG vaccinationer.

Plasteret indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret, som kan forårsage hudreaktioner.

Pædiatrisk population

Det har ikke være muligt at påvise effekt af lidocain/prilocain i forbindelse med hælstik hos nyfødte.

Hos nyfødte/spædbørn under 3 måneder ses der ofte en forbigående ikke klinisk signifikant stigning i methæmoglobinniveauerne i op til 12 timer efter applikation af lidocain/prilocain inden for den anbefalede dosering.

Hvis den anbefalede dosis overskrides, skal patienten monitoreres for systemiske bivirkninger sekundært til methæmoglobinæmi (se pkt. 4.2, 4.8 og 4.9).

Lidocain/prilocain bør ikke anvendes:

* hos nyfødte/spædbørn under 12 måneder, der samtidig får behandling med methæmoglobininducerende midler.
* hos for tidligt fødte spædbørn med en gestationsalder under 37 uger, da der vil være en risiko for udvikling af forhøjet methæmoglobinniveau.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Prilocain i høje doser kan forårsage et forhøjet methæmoglobinniveau især i forbindelse med methæmoglobininducerende stoffer (f.eks. sulfonamider nitrofurantoin, phenytoin, phenobarbital). Listen kan ikke betragtes som værende fuldstændig.

Ved brug af høje doser af lidocain/prilocain skal der tages højde for risikoen for yderligere systemisk toksicitet hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller lægemidler, der er strukturelt beslægtet med lokalanæstetika, idet de toksiske virkninger er additive.

Lægemidler, som reducerer clearance af lidocain (f.eks. cimetidin eller betablokkere), kan forårsage potentielle toksiske plasmakoncentrationer, når lidocain anvendes gentagne gange i høje doser over et langt tidsinterval. Sådanne interaktioner bør derfor ikke have nogen klinisk betydning efter kortvarig behandling med lidocain (f.eks. lidocain/prilocain plaster) ved de anbefalede doser.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier hos børn. Interaktionerne er sandsynligvis de samme som for voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Selv om lokal applikation kun er forbundet med lav systemisk absorption, skal lidocain/prilocain anvendes med forsigtighed hos gravide kvinder, da der ikke er tilstrækkelige data vedrørende brug af lidocain/prilocain hos gravide kvinder. Dyrestudier viser imidlertid ingen direkte eller indirekte negative virkninger på graviditet, fødsel eller postnatal udvikling ved klinisk relevante doser. Embryo/føtal toksicitet har været påvist ved subkutan/intramuskulær administration af høje lidocain- eller prilocaindoser, som overstiger eksponeringen efter lokal applikation meget (se pkt. 5.3).

Lidocain og prilocain krydser placentabarrieren og kan blive absorberet i føtale væv. Det må med rimelighed formodes at lidocain og prilocain er blevet anvendt hos et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder. Der er til dato ikke rapporteret om specifikke forstyrrelser i reproduktionsprocessen, f.eks. øget forekomst af misdannelser eller andre direkte eller indirekte skadelige virkninger på fostret.

Amning

Lidocain, og højst sandsynligt også prilocain, udskilles i human mælk, men i så små mængder, at der generelt ikke er nogen risiko for, at barnet bliver påvirket ved terapeutiske dosisniveauer. Lidocain/prilocain kan anvendes i ammeperioden ved klinisk behov.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist nedsat fertilitet hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lidocain/prilocain påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

De hyppigst observerede bivirkninger er relateret til virkninger på administrationsstedet (forbigående lokale reaktioner på administrationsstedet), som er indberettet med hyppigheden almindelig.

*Tabeloversigt over bivirkninger*

Forekomsten af bivirkninger, der er forbundet med behandling med lidocain/prilocain, er angivet i nedenstående tabel. Tabellen er baseret på bivirkninger, der er indrapporteret under kliniske forsøg og/eller efter markedsføringen. Bivirkningshyppigheden er angivet sammen med MedDRA systemorganklasse og foretrukne term.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne angivet efter følgende hyppigheds­kategorier: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

**Tabel 3. Bivirkninger**

| **Systemorganklasse**  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem  |  |  | Methæmoglobinæmi  |
| Immunsystemet  |  |  | Overfølsomhed |
| Øjne |  |  | Hornhindeirritation |
| Hud og subkutane væv |  |  | Purpura, Petekkier (særligt efter længere applikationstider hos børn med atopisk dermatit eller mollusca contagiosa) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Erythema på ad-ministrationsstedetØdem på ad-ministrationsstedetBleghed på ad-ministrationsstedet  | Brændende fornemmelsePruritus på ad-ministrationsstedetVarme på ad-ministrationsstedet |  |

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger er sammenlignelige i den pædiatriske og den voksne gruppe, med undtagelse af methæmoglobinæmi, der ses hyppigere hos nyfødte og spædbørn i alderen 0 til 12 måneder, ofte i forbindelse med overdosering (se pkt. 4.9).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af klinisk signifikant methæmoglobinæmi. Prilocain i høje doser kan forårsage en stigning i methæmoglobinniveauet, især hos følsomme patienter (pkt. 4.4), ved for hyppig dosering hos nyfødte og spædbørn under 12 måneder (pkt. 4.2) og i forbindelse med methæmoglobin-inducerende lægemidler (f.eks. sulfonamider, nitrofurantoin, phenytoin, phenobarbital). Der skal tages højde for, at pulsoximeterværdier kan overestimere den reelle iltmætning i tilfælde af øget methæmoglobinfraktion. Ved mistanke om methæmoglobinæmi kan det derfor være mere nyttigt at monitorere iltmætningen ved co-oximetri.

Klinisk signifikant methæmoglobinæmi skal behandles med langsom intravenøs injektion af methylthioniniumchlorid (se pkt. 4.4).

Skulle der opstå andre symptomer på systemisk toksicitet, forventes tegnene at være af samme natur som dem, der optræder efter administration af lokalanæstetika via andre administrationsveje. Toksicitet af lokalanæstetika viser sig ved symptomer på excitation af nervesystemet og i alvorlige tilfælde CNS-depression og kardiovaskulær depression. Alvorlige neurologiske symptomer (krampeanfald, CNS-depression) skal behandles symptomatisk ved respiratorisk støtte og administration af antikonvulsiva. Kredsløbssymptomer behandles i overensstemmelse med anbefalingerne for genoplivning.

Da absorptionshastigheden fra intakt hud er langsom, skal patienter, der udviser tegn på toksicitet, holdes under observation i adskillige timer efter førstehjælpsbehandling.

**4.10 Udlevering**

 HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, amider, ATC-kode: N01BB20.

Virkningsmekanisme

Lidocain/prilocain fremkalder dermal anæstesi via frigivelse af lidocain og prilocain til de epidermale og dermale hudlag og tæt på de dermale smertereceptorer og nerveender.

Lidocain og prilocain er lokalanæstetika af amidtypen. Begge stoffer stabiliserer neuronale membraner ved at hæmme de ionstrømme, som er nødvendige for initiering og overledning af impulser, hvorved de fremkalder lokal anæstesi. Anæstesikvaliteten afhænger af applikationstid og dosis.

*Hud*

Lidocain/prilocain plaster appliceres på intakt hud. Det kræver 1 til 2 timer at opnå pålidelig anæstesi af intakt hud, afhængigt af proceduren. Den lokalanæstetiske virkning øges med længere applikationstider fra 1 til 2 timer for de fleste kropsdele med undtagelse af huden i ansigtet. I panden og på kinderne nås den maksimale lokalanæstetiske virkning efter 30-60 minutter, idet huden er tynd, og der er en høj blodgennemstrømning i vævet. Anæstesivarigheden efter en applikationstid på 1 til 2 timer er mindst 2 timer efter fjernelse af forbindingen, undtagen i ansigtet, hvor varigheden er kortere. Lidocain/prilocain har samme effekt og fremkalder anæstesi efter samme tidsrum på lyst og mørkt pigmenteret hud (hudtype I til VI).

I kliniske studier med lidocain/prilocain på intakt hud blev der ikke set nogen forskelle i sikkerheden eller virkningen (herunder tid til indsættelse af anæstesi) hos geriatriske patienter (i alderen 65 til 96 år) og yngre patienter.

Lidocain/prilocain fremkalder et bifasisk vaskulært respons, der omfatter indledende vasokonstriktion efterfulgt af vasodilatation på administrationsstedet (se pkt. 4.8). Uafhængigt af det vaskulære respons letter lidocain/prilocain kanyleproceduren sammenlignet med placebo. Hos patienter med atopisk dermatit indtrådte der en lignende, men kortere vaskulær reaktion med forekomst af erytem efter 30-60 minutter, hvilket tyder på hurtigere absorption via huden (se pkt. 4.4). Lidocain/prilocain kan forårsage en forbigående fortykkelse af huden. Dette skyldes til dels hydrering af huden under plastret. Fortykkelsen aftager i løbet af 15 minutters luftning.

Dybden af kutan anæstesi øges i takt med applikationstiden. Hos 90 % af patienterne er anæstesien tilstrækkelig til udtagelse af en biopsi (4 mm i diameter) i en dybde på 2 mm 60 minutter efter applikation af lidocain/prilocain og i en dybde på 3 mm efter 120 minutter.

Pædiatrisk population

Kliniske studier med mere end 2.300 pædiatriske patienter i alle aldersgrupper har vist virkning mod kanylesmerter (venepunktur, indlæggelse af kanyle, subkutan og intramuskulær vaccination, lumbalpunktur), laserbehandling af vaskulære læsioner og curettage af molluscum contagiosum. Lidocain/prilocain nedsatte smerter fra både kanyleindstik og ved injektion af vacciner. Den smertestillende virkning tiltog efter fra 15 til 90 minutters applikationstid på normal hud, men ved vaskulære læsioner var der ingen fordel ved 90 minutters applikationstid i forhold til 60 minutters. Der sås ingen fordele ved lidocain/prilocain versus placebo for flydende nitrogenkryoterapi af almindelige vorter.

Data fra elleve kliniske studier med nyfødte og spædbørn viste, at maksimale methæmoglobinkoncentrationer indtræder cirka 8 timer efter epikutan administration af lidocain/prilocain, at de ikke er klinisk signifikante ved brug af anbefalede doser, og at de normaliseres i løbet af 12-13 timer. Methæmoglobindannelse er relateret til den kumulative mængde af perkutant absorberet prilocain og kan derfor øges ved længere applikationstid af lidocain/prilocain.

Anvendelse af lidocain/prilocain inden MFR-vaccine eller intramuskulær difteri-pertussis-tetanus-inaktiveret poliovirus-Hæmophilus influenzae type b‑vaccine eller hepatitis B-vaccine havde ingen indvirkning på de gennemsnitlige antistoftitre eller serokonversionshastigheden eller på andelen af patienter, der opnåede beskyttende eller positive antistoftitre efter immuniseringen sammenlignet med placebobehandlede patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption, fordeling, biotransformation og elimination

Den systemiske absorption af lidocain og prilocain fra lidocain/prilocain plastre afhænger af dosis, applikationsområde og applikationstid. Yderligere faktorer omfatter hudens tykkelse (der er forskellig på forskellige områder af kroppen), andre tilstande, såsom hudsygdomme, og barbering. Efter behandling med lidocain/prilocain er plasmakoncentrationen af prilocain 20-60 % lavere end plasmakoncentrationen af lidocain, hvilket skyldes et større fordelingsvolumen og hurtigere clearance. Den vigtigste eliminationsvej for lidocain og prilocain er hepatisk metabolisme, og metabolitterne udskilles via nyrerne. Metaboliserings- og eliminationshastigheden af lokalanæstesimidlerne efter topikal administration af lidocain/prilocain er dog styret af absorptionshastigheden. Derfor har et fald i clearance, f.eks. hos patienter med svært nedsat leverfunktion, begrænset indflydelse på de systemiske plasmakoncentrationer efter en enkelt lidocain/prilocain-dosis og efter gentagne enkeltdoser én gang dagligt i kort tid (op til 10 dage).

Symptomer på toksicitet bliver tydeligere ved stigende plasmakoncentrationer fra 5 til 10 μg/ml af de enkelte aktive stoffer. Det bør forventes, at toksiciteten af lidocain og prilocain er additiv.

Intakt hud

De tilgængelige farmakokinetiske data gælder for applikation af lidocain/prilocain creme 5 % på intakt hud. Efter administration på låret hos voksne (60 g creme/400 cm2 i 3 timer) var absorptionsgraden cirka 5 % for lidocain og prilocain. De maksimale plasmakoncentrationer (gennemsnitligt 0,12 og 0,07 μg/ml) blev nået cirka 2-6 timer efter administration.

Den systemiske absorptionsgrad var cirka 10 % efter påføring i ansigtet (10 g/100 cm2 i 2 timer). De maksimale plasmakoncentrationer (gennemsnitligt 0,16 og 0,06 μg/ml) blev nået efter cirka 1,5-3 timer.

Særlige populationer

*Ældre*

Efter applikation af lidocain/prilocain på intakt hud er plasmakoncentrationerne af lidocain og prilocain meget lave og et godt stykke under de potentielt toksiske niveauer hos både geriatriske og ikke-geriatriske patienter. Efter gentaget applikation af lidocain/prilocain dagligt i 10 fortløbende dage afhænger den maksimale plasmakoncentration ikke af patientens alder, men er betydeligt (p<0,01) forbundet med størrelsen på det anvendte område.

*Pædiatrisk population*

De maksimale plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain efter applikation af lidocain/prilocain hos pædiatriske patienter i forskellige aldersgrupper var ligeledes under de potentielt toksiske niveauer, jf. tabel 4.

Tabel 4 Plasmakoncentrationer af lidocain og prilocain hos pædiatriske patienter i alderen fra 0 måneder til 8 år

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alder | Appliceret mængde creme | Cremens applikationstid på huden | Plasmakoncentration[ng/ml]Lidocain Prilocain |
| 0 - 3 måneder | 1 g/10 cm2 | 1 time |  135 107 |
| 3 - 12 måneder | 2 g/16 cm2 | 4 timer |  155 131 |
| 2 - 3 år | 10 g/100 cm2 | 2 timer |  315 215 |
| 6 - 8 år | 10-16 g/100-160 cm2 (1 g/10 cm2) | 2 timer |  299 110 |

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Efter brug af høje doser af enten lidocain eller prilocain alene eller i kombination i dyreforsøg observeredes toksiske effekter på centralnervesystemet hos hunde og på det kardiovaskulære system hos bavianfostre (ved doser på henholdsvis 2,4 og 15,5 gange klinisk relevante doser). Når lidocain og prilocain blev kombineret blev der kun set additive virkninger ingen tegn på synergi eller uventet toksicitet. Begge aktive stoffer blev påvist at have lav oral akut toksicitet, hvilket giver en god sikkerhedsmargen i tilfælde af at lidocain/prilocain uforsætligt bliver indtaget gennem munden.

Ved klinisk relevante doser er der ikke observeret lægemiddelrelaterede bivirkninger i reproduktions-toksicitetsstudier, hvor substanserne blev anvendt alene eller i kombination.

I reproduktions-toksicitetsstudier blev der set embryotoksiske eller føtotoksiske virkninger af lidocain ved doser på 25 mg/kg subkutant hos kaniner (6,4 gange klinisk relevante doser), og foster-hydronefrose blev set ved prilocain ved doser fra 100 mg/kg intramuskulært hos rotter (12,8 gange klinisk relevante doser). Den postnatale udvikling hos afkommet af rotter påvirkes ikke ved lidocain- eller prilocaindoser under det maternelle, toksiske interval.

Der er ikke set nedsat fertilitet hos han- og hunrotter som følge af lidocain eller prilocain. Lidocain passerer placentamembranen ved simpel diffusion. Forholdet mellem den embryoføtale dosis og den maternelle plasmakoncentration er 0,4 til 1,3.

Ingen af lokalanæstesimidlerne udviste mutagent potentiale i in vitro- og in vivo-genotoksicitetstest. Som følge af indikationen og den terapeutiske varighed af disse aktive stoffer er der ikke udført karcinogenicitetsstudier hverken med lidocain eller prilocain alene eller i kombination.

Lidocainmetabolitten 2,6-dimethylanilin og prilocainmetabolitten, σ-toluidin, viste evidens for genotoksisk aktivitet. Disse metabolitter er påvist at have karcinogent potentiale i prækliniske toksikologistudier, der evaluerede kronisk eksponering. Risikovurderinger, der sammenligner den beregnede maksimale eksponering hos mennesker ved intermitterende brug af lidocain og prilocain med de eksponeringer, der blev brugt i prækliniske studier, viser en bred sikkerhedsmargen for klinisk brug.

Studier af lokal tolerance, hvor der blev anvendt en blanding af lidocain og prilocain i forholdet 1:1 (w/w) som emulsion, creme eller gel, viste, at disse formuleringer er veltolererede på intakt og beskadiget hud og slimhinder.

Der blev set en markant irritativ reaktion efter en enkelt okulær administration af 50 mg/g lidocain + prilocain 1:1 (w/w) emulsion i et dyrestudie. Dette er den samme koncentration af lokalanæstesimidlerne og en tilsvarende formulering som lidokain/prilokain plastre. Den okulære reaktion kan have været påvirket af den høje pH i emulsionsformuleringen (cirka 9), men skyldes formodentligt også delvist det irritative potentiale ved lokalanæstetika i sig selv.

Prækliniske studier med klæbematerialet i plastrene førte ikke til anmærkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

 Carbomer

 Natriumhydroxid

 Vand, renset

 Plasteret, der sættes på huden, består af

 Absorberende disk (cellulose)

 Lamineret folie på bagsiden af plasteret (aluminium folie med plastik film)

 Klæbende skumtape (polyethylen overtrukket med en acrylat adhæsion)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

Må ikke opbevares i køleskab.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Medicinsk plaster med en beskyttende, lamineret folie (aluminium folie med plastik film).

Pakningsstørrelser: Papæsker med 2, 20, 21, 40 og 50 plastre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52480

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 19. august 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. februar 2025