



Tapfi® 25 mg/25 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tapfi 25 mg/25 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein wirkstoffhaltiges Pflaster von 10 cm² enthält 1 g Emulsion mit 25 mg Lidocain und 25 mg Prilocain.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ein wirkstoffhaltiges Pflaster enthält 20 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Wirkstoffhaltiges Pflaster

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tapfi wird angewendet zur Oberflächenanästhesie von intakter Haut im Zusammenhang mit:

- der Einführung von Nadeln, z. B. von intravenösen Kathetern oder bei Blutentnahmen
- chirurgischen Eingriffen an der Hautoberfläche

bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Die Einzelheiten zu den Anwendungsgebieten und Eingriffen, bei denen das wirkstoffhaltige Pflaster angewendet werden kann, sind mit Dosierung und Einwirkdauer in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Weitere Hinweise zur sachgerechten Anwendung des Arzneimittels bei solchen Eingriffen siehe „Art der Anwendung“.

Ältere Patienten

Eine Dosisreduktion ist bei älteren Patienten nicht notwendig (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Tabelle 1 – Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Indikation/Eingriff	Dosierung und Einwirkdauer
Haut	
Kleinere Eingriffe (z. B. Einführung von Nadeln oder chirurgische Behandlung von lokalen Läsionen)	Ein oder mehrere wirkstoffhaltige Pflaster werden auf die zu behandelnden Hautareale aufgeklebt und für 1–5 Stunden ¹⁾ einwirken gelassen.

1) Nach einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.

Kinder und Jugendliche

Tabelle 2 – Kinder von 0–11 Jahren

Alter	Eingriff	Dosierung und Einwirkdauer
	Kleinere Eingriffe (z. B. Einführung von Nadeln oder chirurgische Behandlung von lokalen Läsionen)	Ein oder mehrere wirkstoffhaltige Pflaster für eine Stunde (zu Details siehe unten)
Neugeborene und Säuglinge 0–2 Monate ^{1) 2) 3) 7)}		Nicht mehr als 1 wirkstoffhaltige Pflaster für eine Stunde ⁴⁾
Säuglinge 3–11 Monate ^{1) 2) 7)}		Bis zu 2 wirkstoffhaltige Pflaster für eine Stunde ⁵⁾
Kleinkinder und Kinder 1–5 Jahre		Bis zu 10 wirkstoffhaltige Pflaster für 1–5 Stunden ⁶⁾
Kinder 6–11 Jahre		Bis zu 20 wirkstoffhaltige Pflaster für 1–5 Stunden ⁶⁾
Kinder und Jugendliche mit atopischer Dermatitis	Vor der Entfernung von Dellwarzen	Einwirkdauer: 30 Minuten

- 1) Bei reifen Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten sollte nur eine Einzeldosis innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden angewendet werden. Bei Kindern im Alter von 3 Monaten und älter können innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden maximal 2 Dosen im Abstand von mindestens 12 Stunden angewendet werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- 2) Tapfi sollte bei Säuglingen im Alter von bis zu 12 Monaten, die mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht angewendet werden, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- 3) Tapfi sollte bei Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.4.
- 4) Eine Einwirkdauer von mehr als 1 Stunde wurde nicht dokumentiert.
- 5) Bei einer 4-stündigen Einwirkdauer von 2 g Lidocain/Prilocain Creme auf einer Hautfläche von 16 cm² wurde kein klinisch signifikanter Anstieg des Methämoglobinspiegels beobachtet.
- 6) Nach einer längeren Einwirkdauer lässt die anästhesierende Wirkung nach.
- 7) Aufgrund seiner Größe ist das wirkstoffhaltige Pflaster für die Anwendung auf bestimmten Körperpartien von Neugeborenen und Säuglingen weniger gut geeignet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Einmalanwendung ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig.

Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

Es ist darauf zu achten, dass das zu anästhesierende Areal sauber und trocken ist.

Bei Bedarf sind Haare in dem zu behandelnden Areal vor Anwendung des Pflasters zu entfernen.

Die Verpackung des wirkstoffhaltigen Pflasters durch Ziehen an der Aluminiumlasche an der Ecke öffnen.

Das wirkstoffhaltige Pflaster ist so aufzubringen, dass die weiße Scheibe das zu anästhesierende Areal abdeckt.

Nach Entfernen der Schutzfolie das Pflaster auf das zu behandelnde Hautareal legen und entlang des Randes fest andrücken.

Nicht auf die Pflastermitte drücken, da dies dazu führen kann, dass die Lidocain/Prilocain-Emulsion austritt und die Klebefläche nicht ausreichend haftet.

Die Uhrzeit des Aufbringens direkt auf dem wirkstoffhaltigen Pflaster notieren. Das wirkstoffhaltige Pflaster sollte bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Monaten mindestens eine Stunde vor dem geplanten Eingriff aufgebracht werden.

Bei Säuglingen zwischen 0 und 2 Monaten beträgt die Höchsteinwirkdauer 1 Stunde bei einem behandelten Areal von maximal 10 cm².

Das wirkstoffhaltige Pflaster darf nicht zerschnitten oder in kleinere Stücke geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Lidocain und/oder Prilocain oder Lokalanästhetika vom Amidtyp oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit einem vererbten Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel oder idiopathischer Methämoglobinämie besteht ein erhöhtes Potenzial, Anzeichen einer arzneimittelinduzierten Methämoglobinämie zu entwickeln. Bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel ist das Antidot Methylenblau zur Methämoglobin-Reduktion unwirksam und ist sogar in der Lage, das Hämoglobin selbst zu oxidieren. Daher kann Methylenblau nicht als Therapie angewendet werden.

Aufgrund unzureichender Daten zur Resorption sollte Tapfi nicht auf offenen Wunden angewendet werden.

Bei der Anwendung von Tapfi bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist Vorsicht geboten. Eine kürzere Einwirkdauer von ca. 15–30 Minuten ist möglicherweise ausreichend (siehe Abschnitt 5.1). Eine Einwirkdauer von mehr als 30 Minuten bei Patienten mit atopischer Dermatitis könnte zu einem vermehrten Auftreten von lokalen Gefäßreaktionen führen, insbesondere zu Rötungen an der Applikationsstelle sowie in einigen Fällen zu Petechien und Purpura (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Entfernung von Dellwarzen bei Kindern mit atopischer Dermatitis wird eine Einwirkdauer von 30 Minuten empfohlen.

Die Anwendung von Tapfi in der Umgebung des Auges sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen, da es zu Augenirritationen kommen kann. Außerdem kann das Fehlen schützender Lidreflexe zu Hornhautirritationen und einer möglichen Hornhautabrasion führen. Bei einem Augenkontakt sollte das Auge sofort mit Wasser oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) gespült und so lange geschützt werden, bis das Empfindungsvermögen wiederhergestellt ist.

Lidocain und Prilocain haben in Konzentrationen über 0,5 bis 2 % bakterizide und antivirale Eigenschaften. Aus diesem Grund sollte das Impfergebnis nach der intrakutanen Injektion von Lebendimpfstoffen überwacht werden, obwohl eine klinische Studie darauf hinweist, dass die Immunantwort, die anhand von lokaler Quaddelbildung bewertet wurde, nicht von einer Anwendung von Tapfi vor einer BCG-Impfung gegen Tuberkulose beeinflusst wird.

Tapfi enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), das Hautreaktionen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Tapfi bei der Blutentnahme an der Ferse von Neugeborenen konnte durch Studien nicht nachgewiesen werden.

Bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten wurde häufig bis zu 12 Stunden nach der Applikation von Tapfi im Bereich der empfohlenen Dosierung ein vorübergehender, klinisch nicht signifikanter Anstieg des Methämoglobinspiegels beobachtet.

Wenn die empfohlene Dosierung überschritten wird, sollte der Patient hinsichtlich des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen infolge der Methämoglobinämie beobachtet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Tapfi sollte nicht angewendet werden:

- bei Neugeborenen/Säuglingen im Alter von bis zu 12 Monaten, die gleichzeitig mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden,
- bei Frühgeborenen, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, da bei ihnen das Risiko besteht, erhöhte Methämoglobinspiegel zu entwickeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prilocain in hoher Dosierung kann einen Anstieg der Methämoglobinspiegel hervorrufen, insbesondere in Zusammenhang mit Methämoglobin-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin, Phenobarbital). Diese Aufzählung ist nicht abschließend.

Bei höheren Tapfi-Dosierungen sollte bei Patienten, die außerdem andere Lokalanästhetika oder strukturverwandte Arzneimittel erhalten, verstärkt auf Anzeichen systemischer Toxizität geachtet werden, da sich die toxischen Wirkungen addieren.

Arzneimittel, die die Clearance von Lidocain herabsetzen (wie z. B. Cimetidin oder Beta-blocker), können potenziell toxische Plasmakonzentrationen hervorrufen, wenn Lidocain wiederholt in hoher Dosierung über einen langen Zeitraum angewendet wird. Im Rahmen der empfohlenen Dosierung ist diese Wechselwirkung jedoch bei kurzzeitiger Behandlung mit Lidocain (wie z. B. mit Tapfi) klinisch nicht relevant.

Kinder und Jugendliche

Spezielle Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern wurden nicht durchgeführt. Es ist wahrscheinlich, dass die Wechselwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl die topische Anwendung nur mit einem geringen Grad an systemischer Resorption verbunden ist, sollte die Anwendung von Tapfi bei schwangeren Frauen mit Vorsicht erfolgen, da nur unzureichende Daten über die Anwendung von Tapfi bei Schwangeren vorliegen. Allerdings weisen tierexperimentelle Studien nicht auf direkt oder indirekt schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung hin. Reproduktionstoxizität zeigte sich im Rahmen von subkutaner/intraskulärer Anwendung hoher Lidocain- oder Prilocain-Dosen, die die Exposition einer topischen Anwendung wesentlich überstiegen (siehe Abschnitt 5.3).

Lidocain und Prilocain passieren die Plazentaschranke und können vom fetalen Gewebe resorbiert werden. Es ist davon auszugehen, dass Lidocain und Prilocain bei einer großen Zahl schwangerer Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet wurden. Bisher wurden keine spezifischen Störungen des Reproduktionsprozesses, wie z. B. eine erhöhte Häufigkeit von Missbildungen oder andere direkt oder indirekt schädigende Wirkungen auf den Fetus, berichtet.

Stillzeit

Lidocain und höchstwahrscheinlich auch Prilocain gehen in die Muttermilch über, allerdings in so geringen Mengen, dass bei Anwendung therapeutischer Dosen im Allgemeinen kein Risiko für eine Beeinträchtigung des Kindes besteht. Tapfi kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn ein klinischer Bedarf besteht.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tapfi hat bei Anwendung in empfohlenen Dosen keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) beziehen sich auf Beschwerden am Anwendungsort (vorübergehende lokale Reaktionen am Anwendungsort), die häufig auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit einer Behandlung mit Lidocain/Prilocain in Verbindung ge-



Tapfi® 25 mg/25 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

bracht werden, sind nachfolgend aufgeführt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) unter Verwendung der Ebene der bevorzugten Begriffe aufgelistet.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen gemäß den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 – Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Methämoglobinämie
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität
Augenerkrankungen			Irritation der Hornhaut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Purpurale und petechiale Läsionen (besonders nach längerer Einwirkdauer bei Kindern mit atopischer Dermatitis oder <i>Molluscum contagiosum</i> / Dellwarzen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem am Anwendungsort Ödem am Anwendungsort Blässe am Anwendungsort	Brennen Juckreiz am Anwendungsort Wärmegefühl am Anwendungsort	

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Typ und Schwere der Nebenwirkungen sind in den pädiatrischen und erwachsenen Altersklassen ähnlich, mit Ausnahme der Methämoglobinämie, die häufiger bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 0 bis 12 Monaten beobachtet wird, oft in Zusammenhang mit einer Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel

und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Seltene Fälle von klinisch signifikanter Methämoglobinämie wurden berichtet.

Prilocain kann in hohen Dosen einen Anstieg des Methämoglobinspiegels verursachen, insbesondere bei dafür empfänglichen Personen (siehe Abschnitt 4.4), bei zu häufiger Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten (siehe Abschnitt 4.2) und in Verbindung mit Methämoglobinämie-induzierenden Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide, Nitrofurantoin, Phenytoin und Phenobarbital). Es sollte die Tatsache beachtet werden,

Schwere neurologische Reaktionen (Krämpfe, ZNS-Depression) müssen symptomatisch durch Unterstützung der Atmung und Gabe von Antikonvulsiva behandelt werden. Symptome, die den Kreislauf betreffen, werden entsprechend den empfohlenen Maßnahmen zur Wiederbelebung behandelt.

Da die Resorption durch die intakte Haut langsam erfolgt, sollte ein Patient mit Toxizitätssymptomen im Anschluss an die Notfallbehandlung für einige Stunden unter Beobachtung gehalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide ATC-Code: N01B B20

Wirkmechanismus

Lidocain/Prilocain bewirkt eine Anästhesie der Haut durch die Freisetzung von Lidocain und Prilocain in die epidermalen und dermalen Hautschichten und in die Nähe der Schmerzrezeptoren und Nervenendigungen der Haut.

Lidocain und Prilocain sind Lokalanästhetika vom Amidtyp. Beide stabilisieren die neuronalen Membranen durch Hemmung des Ioneneinstroms, der für die Entstehung und Weiterleitung von Nervenimpulsen nötig ist, und erzeugen auf diese Weise eine lokale Anästhesie. Die Qualität der Anästhesie ist von der Einwirkdauer und der Dosierung abhängig.

Haut

Tapfi wird auf die intakte Haut aufgebracht. Die für eine zuverlässige Anästhesie der intakten Haut benötigte Zeit beträgt je nach Art des Eingriffs 1 bis 2 Stunden. An den meisten Körperoberflächen verbessert sich die lokalanästhesierende Wirkung mit einer längeren Einwirkdauer von 1 bis 2 Stunden, mit Ausnahme der Gesichtshaut. Aufgrund der dünnen Gesichtshaut und der starken Durchblutung des Gewebes wird die maximale anästhesierende Wirkung an der Stirn und den Wangen nach 30–60 Minuten erreicht. Im Anschluss an die Anwendung von Tapfi mit einer Einwirkzeit von 1–2 Stunden beträgt die Dauer der Anästhesie nach Entfernen des Pflasters mindestens 2 Stunden, mit Ausnahme der Gesichtshaut, wo die Dauer der Anästhesie kürzer ist. Lidocain/Prilocain ist bei allen Hautpigmentierungen von hell bis dunkel (Hauttypen I bis VI) gleichermaßen wirksam, und die Zeit bis zum Einsetzen der Anästhesie ist gleich.

In klinischen Studien zu Lidocain/Prilocain auf intakter Haut wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit (einschließlich Zeit bis zum Einsetzen der Anästhesie) bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 96 Jahren) und jüngeren Patienten beobachtet.

dass Pulsoximetriewerte die tatsächliche Sauerstoffsättigung im Falle einer erhöhten Methämoglobinfraktion überbewerten können; daher könnte es im Fall einer vermuteten Methämoglobinämie hilfreicher sein, die Sauerstoffsättigung mittels eines CO-Oximeters zu überwachen. Eine klinisch relevante Methämoglobinämie sollte mit einer langsam intravenös verabreichten Methylenblaulösung behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sollten andere Anzeichen von systemischer Toxizität auftreten, ist zu erwarten, dass die Symptome mit denen vergleichbar sind, wie sie nach Anwendung von Lokalanästhetika in anderen Darreichungsformen vorkommen. Eine Toxizität von Lokalanästhetika äußert sich in Symptomen des Nervensystems, z. B. Exzitation und, in schweren Fällen, in einer Depression des Zentralnerven- und Herzkreislauf-Systems.

Lidocain/Prilocain bewirkt eine biphasische Gefäßreaktion, die am Anwendungsort initial eine Vasokonstriktion, gefolgt von einer Vasodilatation, hervorruft (siehe Abschnitt 4.8). Unabhängig von der Gefäßreaktion erleichtert Tapfi im Vergleich zu einem Placebo-Pflaster die Venenpunktion.

Bei Patienten mit atopischer Dermatitis tritt eine ähnliche, jedoch kürzere Gefäßreaktion auf, wobei nach 30–60 Minuten Erytheme auftreten, die auf eine schnellere Resorption durch die Haut hinweisen (siehe Abschnitt 4.4). Tapfi kann eine vorübergehende Zunahme der Hautdicke verursachen, zum Teil aufgrund von Hauthydratation unter dem Pflaster. Bei Exposition an der Luft verringert sich die Hautdicke im Laufe von 15 Minuten.

Die Tiefe der kutanen Anästhesie nimmt mit der Einwirkdauer zu. Bei 90 % der Patienten ist die Anästhesie zur Anwendung einer Biopsie-Stanze (4 mm Durchmesser) bis zu einer Tiefe von 2 mm nach 60 Minuten und von 3 mm nach 120 Minuten Behandlung mit Tapfi ausreichend.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit mehr als 2.300 Kindern und Jugendlichen aller Altersklassen wiesen die Wirksamkeit in Bezug auf Einstichschmerz (Venenpunktion, Kanülierung, subkutane und intramuskuläre Impfungen, Lumbalpunktion), Laserbehandlung von Gefäßläsionen sowie die Kürettage von Dellwarzen nach. Lidocain/Prilocain verringerte das Schmerzempfinden sowohl bei der Einführung von Nadeln als auch bei der Injektion von Impfstoffen. Auf normaler Haut erhöhte sich die analgetische Wirkung mit zunehmender Einwirkdauer von 15 bis 90 Minuten, aber bei Gefäßläsionen brachten 90 Minuten gegenüber 60 Minuten keinen Vorteil. Bei der Behandlung von gewöhnlichen Warzen mittels Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff gab es keinen Vorteil von Lidocain/ Prilocain im Vergleich zu Placebo.

Elf klinische Studien mit Neugeborenen und Säuglingen zeigten, dass die maximalen Methämoglobin-Konzentrationen etwa 8 Stunden nach einer epikutanen Lidocain/Prilocain-Anwendung auftreten, dass diese im Rahmen der empfohlenen Dosierung klinisch nicht signifikant sind und nach ca. 12–13 Stunden auf normale Werte zurückgehen. Die Methämoglobin-Bildung hängt mit der kumulativen Menge von perkutan resorbiertem Prilocain zusammen und kann sich deshalb bei verlängerter Einwirkdauer von Tapfi erhöhen.

Bei der Anwendung von Lidocain/Prilocain vor einer Masern/Mumps/Röteln-Impfung oder vor einer intramuskulären Diphtherie/Pertussis/Tetanus/Polio (inaktiviert)/Haemophilus-influenzae-b- oder Hepatitis-B-Impfung wurden die mittleren Antikörpertiter, die Serokonversionsrate und der Patientenanteil, der nach der Immunisierung schützende oder positive Antikörpertiter erreicht, im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination

Die systemische Resorption von Lidocain und Prilocain aus dem wirkstoffhaltigen Pflaster ist abhängig von der Dosis, der behandelten Hautfläche und von der Einwirkdauer. Weitere Faktoren sind die Dicke der Haut (die von Körperstelle zu Körperstelle variiert) und andere Bedingungen, wie Hauterkrankungen oder eine Rasur. Die Plasmakonzentrationen nach der Behandlung mit Tapfi sind für Prilocain aufgrund des größeren Verteilungsvolumens und der schnelleren Clearance um 20–60 % geringer als für Lidocain. Der hauptsächlichste Eliminationsweg von Lidocain und Prilocain verläuft über eine hepatische Metabolisierung, wobei die Metaboliten renal ausgeschieden werden. Die Metabolisierungsrate und die Elimination von Lokalanästhetika nach topischer Anwendung von Tapfi hängen jedoch von der Resorptionsrate ab. Daher hat eine herabgesetzte Clearance, wie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, begrenzten Einfluss auf die systemischen Plasmakonzentrationen nach einer Einzeldosis von Tapfi und nach wiederholter Gabe von täglichen Einzeldosen über einen kurzen Zeitraum (bis zu 10 Tagen).

Symptome einer Toxizität von Lokalanästhetika treten bei beiden Wirkstoffen in erhöhtem Maße bei höheren Plasmakonzentrationen von 5 bis 10 µg/ml auf. Es ist davon auszugehen, dass die Toxizität von Lidocain und Prilocain additiv ist.

Intakte Haut

Die vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik beziehen sich auf die Anwendung von Lidocain/Prilocain Creme 5 % auf intakter Haut.

Nach Anwendung auf dem Oberschenkel von Erwachsenen (60 g Creme/400 cm² für die Dauer von 3 Stunden) betrug das Ausmaß der Resorption etwa 5 % für Lidocain und Prilocain. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwerte 0,12 und 0,07 µg/ml) wurden ca. 2–6 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Das Ausmaß der systemischen Resorption im Anschluss an die Anwendung im Gesicht (10 g/100 cm² für die Dauer von 2 Stunden) betrug ungefähr 10 %. Maximale Plasmakonzentrationen (Mittelwerte 0,16 und 0,06 µg/ml) wurden ca. 1,5–3 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain nach der Anwendung von Tapfi auf intakter Haut sind sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten sehr gering und deutlich unterhalb der potenziell toxischen Konzentrationen.

Im Zuge einer wiederholten täglichen Anwendung von Lidocain/Prilocain während 10 aufeinander folgenden Tagen konnte gezeigt werden, dass die maximale Plasmakonzentration nicht mit dem Alter des Patienten, jedoch signifikant (p < 0,01) mit der Größe der behandelten Körperfläche korreliert.

Kinder und Jugendliche

Die maximalen Lidocain- und Prilocain-Plasmakonzentrationen nach der Anwendung von Lidocain/Prilocain bei Kindern und Jugendlichen verschiedener Altersklassen lagen ebenfalls unterhalb der potenziell toxischen Konzentrationen. Siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 - Plasmakonzentrationen von Lidocain und Prilocain in pädiatrischen Altersklassen von 0 Monaten bis 8 Jahren

Alter	Menge aufgetragener Creme	Einwirkdauer der Creme auf der Haut	Plasmakonzentration [ng/ml]	
			Lidocain	Prilocain
0–3 Monate	1 g/10 cm ²	1 Stunde	135	107
3–12 Monate	2 g/16 cm ²	4 Stunden	155	131
2–3 Jahre	10 g/100 cm ²	2 Stunden	315	215
6–8 Jahre	10–16 g/100–160 cm ² (1 g/10 cm ²)	2 Stunden	299	110



Tapfi® 25 mg/25 mg wirkstoffhaltiges Pflaster

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien bestand die nach hohen Dosen von Lidocain oder Prilocain, allein oder in Kombination, festgestellte Toxizität in Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Wenn Lidocain und Prilocain kombiniert wurden, traten lediglich additive Wirkungen, aber keine Anzeichen von Synergismus oder unerwarteter Toxizität auf.

Für beide Wirkstoffe wurde eine geringe orale akute Toxizität gezeigt, was einen guten Sicherheitsabstand für den Fall bietet, dass Lidocain/Prilocain versehentlich verschluckt wird.

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen von Lidocain bei Dosen von 25 mg/kg s. c. beim Kaninchen ermittelt und für Prilocain ab Dosen von 100 mg/kg i. m. bei der Ratte. In Dosen unterhalb des maternal toxischen Bereiches hat Lidocain bei der Ratte keinen Effekt auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Eine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten durch Lidocain oder Prilocain wurde nicht beobachtet. Lidocain überwindet die Plazentaschranke mittels einfacher Diffusion. Das Verhältnis der embryofetalen Dosis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,4 bis 1,3.

Keines der Lokalanästhetika zeigte in *In-vitro*- oder in *In-vivo*-Tests ein genotoxisches Potenzial. Kanzerogenitätsstudien wurden mit Lidocain oder Prilocain aufgrund der Indikation und Dauer der therapeutischen Anwendung dieser Wirkstoffe weder einzeln noch in Kombination durchgeführt.

Ein Metabolit von Lidocain, 2,6-Dimethylanilin, und ein Metabolit von Prilocain, o-Toluidin, zeigten Hinweise auf genotoxische Aktivität. Für diese Metaboliten wurde in präklinischen toxikologischen Studien zur Evaluierung der chronischen Exposition ein karzinogenes Potenzial gezeigt. Risikobewertungen, die die berechnete maximale humantherapeutische Exposition bei intermittierender Anwendung von Lidocain und Prilocain mit der in präklinischen Studien angewendeten Exposition verglichen, weisen auf einen breiten Sicherheitsabstand für die klinische Anwendung hin.

Studien zur lokalen Verträglichkeit mit einer 1:1-(w/w-) Mischung von Lidocain und Prilocain als Emulsion, Creme oder Gel deuteten darauf hin, dass diese Formulierungen auf intakter und verletzter Haut und auf Schleimhäuten gut vertragen werden.

In einer Tierstudie wurde eine ausgeprägte Reizreaktion nach einmaliger Anwendung einer Emulsion von 50 mg/g Lidocain + Prilocain 1:1 (w/w) am Auge beobachtet. Hierbei handelt es sich um die gleiche Konzentration

an Lokalanästhetika und eine ähnliche Formulierung wie bei Tapfi.

Diese okuläre Reaktion könnte durch den hohen pH-Wert der Formulierung der Emulsion (ca. 9) beeinflusst worden sein, ist aber wahrscheinlich teilweise auch ein Resultat des reizauslösenden Potenzials der Lokalanästhetika selbst.

Präklinische Studien zu dem in dem wirkstoffhaltigen Pflaster verwendeten Klebstoff geben keinen Anlass zu Bedenken.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Emulsion:

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)
Carbomer 974P
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

In Kontakt mit der Haut stehender Teil des wirkstoffhaltigen Pflasters:

Saugfähige Cellulosescheibe
Beschichtete Trägerfolie (Aluminiumfolie mit Kunststoffüberzug)
Schaumstoffklebestreifen (Polyethylenbeschichteter Ring mit Acrylatkleber)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das wirkstoffhaltige Pflaster besteht aus einem Okklusionsverband mit 1 g Emulsion und einer abziehbaren Schutzfolie.

Der Verband besteht aus einer Trägerfolie aus Aluminiumfolie mit Kunststoffüberzug, einer saugfähigen Cellulosescheibe, die die Lokalanästhetika enthält und einem ringförmigen Schaumstoffklebestreifen (Polyethylenbeschichteter Ring mit Acrylatkleber).

Packungen mit 1, 2, 3 oder 20 wirkstoffhaltigen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Art der Anwendung des wirkstoffhaltigen Pflasters ist in Abschnitt 4.2 ausführlich beschrieben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pädia GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203804.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

08/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig