

235782 B81

ĐOY TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12/06/2014

MA holder in Vietnam/ Chủ sở hữu GP tại Việt Nam:
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS PTE. LTD
Singapore
Importer/ DNK:

Manufactured in Japan by/ Sản xuất tại Nhật bởi:
TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD
507 Sanbonmatsu Higashi-Kagawa 769-2695, JAPAN
Packed in Singapore by/ Đóng gói tại Singapore bởi:
ZUELLIG PHARMA SPECIALTY SOLUTIONS GROUP PTE. LTD
15 Changi North Way #02-02, #02-10 Singapore 498770

10

medicated
plasters

5 sachets of 2 plasters



Lignopad®

Lidocaine Medicated Plaster 5%

Each 14cm x 10cm medicated plaster contains lidocaine 5%.

Each medicated plaster contains adhesive material
impregnated with 700mg (5% w/w)
lidocaine (50 mg lidocaine per gram adhesive base).

For cutaneous use only.
To be applied to intact, dry, non-irritated skin.

Read the package insert before use.

Keep out of the reach and sight of children.



®: LIGNOPAD is a Registered Trademark

LIGNOPAD 5% Medicated Plaster
Lidocaine

Store below 30°C. Do not refrigerate or freeze.
After first opening: Keep the sachet tightly closed
and the plasters must be used within 14 days.

Rx

Thuốc bán theo đơn



Lignopad®

Lidocaine Medicated Plaster 5%

Hộp 5 gói x 2 miếng dán trị liệu kích thước 14cm x 10cm.
Mỗi miếng dán chứa lidocain 700 mg (5% kl/kl) (50 mg lidocain
trong mỗi gam lớp nền dính).

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng-cách dùng và các thông tin
khác: để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản dưới 30°C. Không để tủ lạnh hoặc đông lạnh.
Sau khi mở gói lần đầu: Đóng kín gói đựng miếng dán
và các miếng dán nên được dùng trong vòng 14 ngày.

Thuốc dùng ngoài. Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.

®: LIGNOPAD is a Registered Trademark



TRƯỜNG ĐẠI DIỆN
Nguyễn Văn Phụng
TẠI THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH
VĂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS PTE. LTD.

Batch No/ Số lô SK: xxxxx
Manufacturing date/ NSX: DD MM YYYY
Expiry date/ HĐ: DD MM YYYY





Lignopad[®]

Lidocaine Medicated Plaster 5%

**medicated
plasters**

Manufactured by:
Teikoku Seiyaku Co. Ltd
567 Sunbanmatsu
Higashikagawa
Kagawa 769-2695
Japan

Packed by
Zuellig Pharma Specialty Solutions
Group Pte. Ltd
Singapore

Marketing Authorisation Holder:
Mundipharma Pharmaceuticals Pte Ltd
Singapore

Contains 2 medicated plasters per envelope.
Each 14cm x 10cm medicated plaster contains 700mg (5%w/w)
lidocaine (50 mg lidocaine per gram adhesive base).
For cutaneous use only.
Keep out of the reach and sight of children.
Store below 30°C. Do not refrigerate or freeze.
For more information, read the package insert carefully.



Batch No.:
Mfg. Date: dd mm yyyy
Expiry Date: dd mm yyyy

® LIGNOPAD is a Registered Trademark



Nguyễn Phương
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN

Lignopad Box – 10 Plasters – Main_v.041009



MA holder in Vietnam/ Chủ sở hữu GP tại Việt Nam:
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS PTE. LTD
Singapore
Importer/ DNK:
Packed in Singapore by/ Đóng gói tại Singapore bởi:
ZUELLIG PHARMA SPECIALTY SOLUTIONS GROUP PTE. LTD
15 Changi North Way #02-02, #02-10 Singapore 498770
Manufactured in Japan by/ Sản xuất tại Nhật bởi:
TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD
567 Saitomatsutsu Higashikagawa Kagawa 769 2695, JAPAN

10

Medicated
plasters

2 sachets of 5 plasters



Lignopad®

Lidocaine 5% Medicated Plaster

Each 14cm x 10cm medicated plaster contains lidocaine 5%.

Each medicated plaster contains adhesive material
impregnated with 700mg (5% w/w)
lidocaine (50 mg lidocaine per gram adhesive base).

For cutaneous use only.

To be applied to intact, dry, non-irritated skin.

Read the package insert before use.

Keep out of the reach and sight of children.



® LIGNOPAD is a Registered Trademark

LIGNOPAD® 5% Medicated Plaster
Lidocaine

Store below 30°C. Do not refrigerate or freeze.
After first opening: Keep the sachet tightly closed
and the plasters must be used within 14 days.

Rx

Thuốc bán theo đơn



Lignopad®

Lidocaine 5% Medicated Plaster

Hộp 2 gói x 5 miếng dán trị liệu kích thước 14cm x 10cm.
Mỗi miếng dán chứa lidocaine 700 mg (5% kl/kl) (50 mg lidocaine
trong mỗi gam lớp nền dính).

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng-cách dùng và các thông tin
khác: để nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản dưới 30°C. Không để tủ lạnh hoặc đông lạnh.
Sau khi mở gói lần đầu: Đóng kín gói đựng miếng dán
và các miếng dán nên được dùng trong vòng 14 ngày.

Thuốc dùng ngoài. Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.

® LIGNOPAD is a Registered Trademark



Batch No/ Số lô SX: xxxxxx
Manufacturing date/ NSX: DD MM YYYY
Expiry date/ HĐ: DD MM YYYY

Manufactured by:
Teikoku Seiyaku Co. Ltd
567 Seiyomatsu
Higashikajawa
Kagawa 769-2695
Japan

Packed by
Zuellig Pharma Specialty Solutions
Group Pte. Ltd
Singapore

Marketing Authorisation Holder:
Mundipharma Pharmaceuticals Pte Ltd
Singapore



Lignopad®
Lidocaine 5% Medicated Plaster

Contains 5 Medicated Plasters per envelope.
Each 14cm x 10cm medicated plaster contains 700mg (5%w/w)
lidocaine (50 mg lidocaine per gram adhesive base).
For cutaneous use only.

Keep out of the reach and sight of children.
Store below 30°C. Do not refrigerate or freeze.
For more information, read the package insert carefully.

Batch No:
Mfg. Date: DD MM YYYY
Expiry Date: DD MM YYYY

Handwritten signature: *Phuong*

Red circular stamp:
MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN
TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
★ *Nguyễn Phương* ★
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN

© LIDOCALIN's Registered Trademark

Rx - Thuốc bán theo đơn

Lignopad[®]

Miếng dán trị liệu 5% kl/kl

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ. .

THÀNH PHẦN

Mỗi miếng dán có kích thước 10cm x 14cm chứa:

Lidocaine 0,7 g (5% kl/kl)

(50 mg lidocaine trong mỗi gam lớp nền dính)

Tá dược: *Lớp nền dính*: Glycerol; Sorbitol, Liquid; Polyacrylic acid solution; Sodium Polyacrylate; Carmellose Sodium; Propylene Glycol; Urea; Kaolin, Heavy; Tartaric acid; Gelatin; Poly Vinyl alcohol; Aluminium Glycinate; Disodium Edetate; Methyl Parahydroxybenzoate; Propyl parahydroxybenzoate; Nước tinh khiết.

Lớp sợi bồi: Polyethylene terephthalate (PET)

Lớp lót tách ra: Polyethylene terephthalate

DẠNG BẢO CHẾ

Miếng dán trị liệu

Miếng dán hydrogel màu trắng chứa nguyên liệu dính trên miếng polyethylene terephthalate trên bề mặt có dập chữ "Lidocaine 5%" và phủ miếng phim dán polyethylene terephthalate.

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

Miếng dán **Lignopad[®]** được chỉ định trong giảm các triệu chứng đau thần kinh sau khi nhiễm herpes zoster (đau dây thần kinh sau nhiễm herpes).

Liều dùng và cách dùng

Người lớn và người già

Dán miếng dán lên vùng bị đau một lần trong tối đa 12 giờ trong mỗi 24 giờ. Chỉ nên sử dụng miếng dán khi cần. Nếu vùng bị đau nhỏ hơn kích thước miếng dán, dùng kéo cắt miếng dán thành các miếng nhỏ hơn trước khi bóc miếng phim dán. Không dán quá 3 miếng dán kích thước 10cm x 14cm cùng một lúc.

Miếng dán phải được dán lên vùng da khô, không bị tổn thương, không bị kích ứng (sau khi các bọt nước do herpes zoster đã lành). Không dán miếng dán quá 12 giờ. Khoảng cách giữa 2 lần dán ít nhất là 12 giờ. Có thể dán miếng dán vào ban ngày hoặc ban đêm.

Miếng dán phải được dán ngay sau khi lấy ra khỏi túi đựng và bóc miếng phim dán. Tóc/ lông trên vùng đau phải cắt bằng kéo (không cạo) trước khi dán miếng dán.

Nên đánh giá hiệu quả điều trị sau 2-4 tuần sử dụng. Nếu không có đáp ứng với miếng dán **Lignopad**[®] sau khoảng thời gian này hoặc các dấu hiệu thuyên giảm chỉ do tính năng bảo vệ da của miếng dán, phải ngừng điều trị vì nguy cơ tiềm tàng vượt quá lợi ích (xem phần *Chú ý và thận trọng khi dùng thuốc*). Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy khi sử dụng kéo dài miếng dán **Lignopad**[®] số lượng miếng dán sử dụng giảm dần theo thời gian. Do đó, việc điều trị nên được đánh giá lại định kỳ để quyết định có thể giảm số lượng miếng dán bao phủ vùng đau không hoặc có thể kéo dài thời gian giữa 2 lần dán.

Suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình, không cần điều chỉnh liều.

Nên sử dụng thận trọng miếng dán **Lignopad**[®] với bệnh nhân suy thận nặng (xem phần *Chú ý và thận trọng khi dùng thuốc*)



Suy gan

Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, không cần điều chỉnh liều.

Nên sử dụng thận trọng miếng dán **Lignopad**[®] với bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chú ý và thận trọng khi dùng thuốc*)

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của miếng dán **Lignopad**[®] cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có số liệu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Thuốc cũng chống chỉ định với bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các thuốc gây tê tại chỗ thuộc nhóm amide ví dụ bupivacaine, etidocaine, mepivacaine và prilocaine.

Không dán miếng dán lên vùng da bị tổn thương hoặc bị viêm như tổn thương do herpes zoster, viêm da cơ địa hoặc vết thương.

Chú ý và thận trọng khi dùng thuốc

Không nên dán lên niêm mạc. Tránh để mắt tiếp xúc với miếng dán.

Miếng dán có chứa propylene glycol nên có thể gây kích ứng da. Miếng dán cũng chứa methyl parahydroxybenzoate và propyl parahydroxybenzoate có thể gây phản ứng dị ứng (có thể đến chậm).

Nên sử dụng thận trọng với bệnh nhân suy tim nặng, suy thận nặng hoặc suy gan nặng.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Một trong các chất chuyển hóa của lidocaine, 2,6 xylylidine, cho thấy có khả năng gây đột biến tế bào và gây ung thư trên chuột. Các chất chuyển hóa thứ cấp của lidocaine cũng cho thấy có khả năng gây đột biến gen. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này chưa được rõ. Do đó, chỉ sử dụng kéo dài miếng dán **Lignopad[®]** nếu có lợi ích điều trị cho bệnh nhân (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

Tương tác thuốc và các dạng tương tác

Chưa có nghiên cứu nào về tương tác thuốc được tiến hành. Không có tương tác thuốc có liên quan được quan sát trong các nghiên cứu lâm sàng với miếng dán này.

Vì nồng độ huyết tương tối đa của lidocaine quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng với miếng dán thấp (xem phần *Đặc tính dược động học*), các tương tác có ý nghĩa trên lâm sàng ít có khả năng xảy ra.

Mặc dù thông thường khả năng hấp thu của lidocaine từ da thấp, cần thận trọng khi sử dụng miếng dán với bệnh nhân sử dụng thuốc chống loạn nhịp tim nhóm 1 (ví dụ tocainide, mexiletine) và các thuốc gây tê tại chỗ khác vì không thể loại trừ nguy cơ gây ra tác dụng toàn thân do cộng hưởng thuốc.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Lidocaine qua nhau thai. Tuy nhiên, không có đủ dữ liệu về việc sử dụng lidocaine cho phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng gây quái thai của lidocaine (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Các nguy cơ cho người chưa được biết rõ. Do đó, không nên sử dụng miếng dán **Lignopad[®]** trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Lidocaine bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, không có nghiên cứu về sử dụng miếng dán với phụ nữ cho con bú. Vì lidocaine chuyển hóa khá nhanh và hầu như hoàn toàn ở gan, chỉ lượng rất ít lidocaine được cho là bài tiết vào sữa mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ít có khả năng xảy ra ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc vì sự hấp thu hệ thống của thuốc là rất ít (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Tác dụng không mong muốn

Trong mỗi nhóm tần xuất thường gặp, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ trầm trọng giảm dần.

Khoảng 16% bệnh nhân gặp phải các tác dụng phụ. Các tác dụng này là các phản ứng tại chỗ do bản chất của thuốc.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là các phản ứng tại chỗ (ví dụ như nóng đỏ, viêm da, ban đỏ, ngứa, kích ứng da và vết giộp da).

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trong các nghiên cứu với các bệnh nhân sau khi bị đau dây thần kinh do herpes sử dụng miếng dán. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ thống cơ quan trong cơ thể và theo tần xuất mức độ thường gặp. Tần xuất này được quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ tới $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1,000$ tới $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ tới $<1/1,000$); rất hiếm gặp ($<1/10,000$), không biết (không thể ước lượng từ dữ liệu đang có).

Cơ thể	Tác dụng phụ
Các rối loạn mô niêm mạc và da	
Ít gặp	Tổn thương da
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng	
Ít gặp	Tổn thương da
Các rối loạn nói chung và các tình trạng tại chỗ	
Rất thường gặp	Phản ứng tại chỗ

Các tác dụng phụ sau đã quan sát được ở những bệnh nhân sử dụng miếng dán trên thị trường:

Cơ thể	Tác dụng phụ
Chấn thương, nhiễm độc, biến chứng	
Rất hiếm gặp	Vết thương hở
Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, mẫn cảm.

Phần lớn các tác dụng phụ là nhẹ và trung bình. Khoảng 5% các trường hợp gặp tác dụng phụ phải ngừng thuốc.

Các tác dụng phụ toàn thân sau khi sử dụng miếng dán ít có khả năng xảy ra vì nồng độ toàn thân của lidocaine rất thấp (xem phần *Đặc tính dược động học*). Các tác dụng phụ toàn thân của lidocaine tương tự như các tác dụng phụ quan sát được với các thuốc gây tê tại chỗ nhóm amide khác (xem phần *Quá liều*).

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều

Ít có khả năng xảy ra sử dụng quá liều nhưng không thể loại trừ trường hợp sử dụng không đúng như sử dụng nhiều miếng dán cùng một lúc, trong thời gian kéo dài hoặc sử dụng miếng dán trên da tổn thương có thể gây ra nồng độ huyết thanh cao hơn bình thường. Các dấu hiệu nhiễm độc toàn thân tương tự như các triệu chứng quá liều khi sử dụng lidocaine gây tê tại chỗ như:

Chóng mặt, nôn, lơ mơ, co giật, giãn đồng tử, nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim và sốc phản vệ.

Thêm vào đó, tương tác thuốc liên quan đến nồng độ lidocaine toàn thân với các thuốc chẹn beta, thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ dẫn xuất imidazole, macrolides) và các thuốc chống loạn nhịp tim có thể gặp phải khi quá liều.

Nếu nghi ngờ quá liều, bóc miếng dán và áp dụng các biện pháp hỗ trợ lâm sàng cần thiết. Không có thuốc giải độc cho lidocaine.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: gây tê tại chỗ, nhóm amide

Mã ATC: N01 BB02

Cơ chế tác dụng

Miếng dán **Lignopad**[®] có hai cơ chế tác dụng: tác dụng dược lý của lidocaine sau khi khuếch tán và tác dụng bảo vệ vùng da nhạy cảm của miếng dán hydrogel.

Lidocaine có trong miếng dán **Lignopad**[®] khuếch tán liên tục vào da và gây ra tác dụng gây tê tại chỗ. Tác dụng này là do cơ chế ổn định màng tế bào thần kinh, do đó giảm hoạt động của kênh natri nên có tác dụng giảm đau.

Hiệu quả lâm sàng

Việc kiểm soát đau trong đau thần kinh sau nhiễm herpes là không dễ dàng. Có bằng chứng về hiệu quả của miếng dán **Lignopad**[®] trong việc giảm triệu chứng dị giác trong đau thần kinh sau nhiễm herpes (xem phần *Liều dùng và cách dùng*)

Các nghiên cứu trên đau thần kinh sau nhiễm herpes đã cho thấy hiệu quả của miếng dán **Lignopad**[®].

Hai nghiên cứu có kiểm soát đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả của miếng dán lidocaine 5%.

Trong nghiên cứu đầu tiên, bệnh nhân được lựa chọn từ nhóm người đã từng có đáp ứng với sản phẩm. Đây là nghiên cứu hoán đổi chéo, trong đó bệnh nhân được điều trị trong 14 ngày với miếng dán lidocaine 5%, sau đó sử dụng giả dược hoặc ngược lại.

Tiêu chí nghiên cứu chính là khoảng thời gian bệnh nhân ngừng tham gia nghiên cứu vì mức độ giảm đau chỉ 2 điểm thấp hơn mức đáp ứng thông thường trên thang 6 điểm (từ đau hơn cho đến hoàn toàn giảm đau). Có 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó 30 người hoàn thành nghiên cứu.

Thời gian trung bình ngừng điều trị là 4 ngày đối với nhóm dùng giả dược và 14 ngày đối với nhóm dùng miếng dán lidocaine 5%; không bệnh nhân nào ngừng sử dụng miếng dán lidocaine trong 2 tuần điều trị.

Trong nghiên cứu thứ hai, 265 bệnh nhân đau thần kinh sau nhiễm herpes được sử dụng miếng dán lidocaine 5% trong 8 tuần. Trong nghiên cứu không đối chứng này, khoảng 50% bệnh nhân đáp ứng với thuốc nghĩa là bệnh nhân đánh giá 4 điểm trở lên trên thang 6 điểm (từ đau hơn cho đến hoàn toàn giảm đau). Có 71 bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng giả dược hoặc miếng dán lidocaine 5% trong vòng 2-14 ngày. Tiêu chí nghiên cứu chính là khi thuốc không có hiệu quả trong 2 ngày liên tiếp vì mức độ giảm đau chỉ đạt 2 điểm thấp hơn mức đáp ứng thông thường của thang 6 điểm (từ đau hơn cho đến hoàn toàn giảm đau). Và khi đó bệnh nhân ngừng điều trị. Có 9/36 bệnh nhân sử dụng miếng dán lidocaine 5% và 16/35 bệnh nhân sử dụng giả dược ngừng điều trị vì không thấy tác dụng.

Các phân tích về sự tương quan ngẫu nhiên của nghiên cứu thứ hai cho thấy đáp ứng ban đầu không phụ thuộc vào thời gian đau thần kinh sau nhiễm herpes trước đó. Tuy nhiên, việc bệnh nhân được lợi ích điều trị khi sử dụng miếng dán lidocaine 5% thời gian dài hơn (>12 tháng) được củng cố bởi phát hiện rằng nhóm bệnh nhân này dễ bỏ dở điều trị hơn do ít hiệu quả khi chuyển sang dùng giả dược trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu này.

Trong một nghiên cứu mở có đối chứng trên 98 bệnh nhân miếng dán **Lignopad**[®] có hiệu quả và an toàn tương đương với pregabalin.



Đặc tính dược động học

Hấp thu

Khi sử dụng miếng dán lidocaine 5% ở liều khuyến cáo tối đa (3 miếng dán cùng lúc trong vòng 12 giờ), khoảng $3 \pm 2\%$ tổng liều lidocaine hấp thu vào hệ thống tương tự như khi dùng liều đơn hoặc dùng nhiều liều.

Một nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân đau thần kinh sau nhiễm herpes cho thấy nồng độ huyết thanh tối đa trung bình của lidocaine đạt 45ng/ml sau khi dán 3 miếng dán cùng một lúc trong vòng 12 giờ hàng ngày trong thời gian một năm. Kết quả này tương tự với kết quả của các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân đau thần kinh sau nhiễm herpes (52ng/ml) và trên người tình nguyện khỏe mạnh (85ng/ml và 125 ng/ml).

Lidocaine và các chất chuyển hóa MEGX, GX và 2,6-xylidine không có xu hướng tích lũy, nồng độ huyết thanh đạt mức độ ổn định trong vòng 4 ngày đầu sử dụng.

Một nghiên cứu động học trên cộng đồng cho thấy khi tăng số lượng miếng dán sử dụng đồng thời, nồng độ huyết thanh tăng lên ít hơn và không tỉ lệ với số lượng miếng dán sử dụng.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch lidocaine cho người tình nguyện khỏe mạnh, thể tích phân bố đạt $1,3 \pm 0,4$ l/kg (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, $n = 15$). Thể tích phân bố của lidocaine không ảnh hưởng bởi tuổi tác, giảm trên bệnh nhân suy tim sung huyết và tăng trên bệnh nhân có bệnh

gan. Ở nồng độ huyết tương khi dùng miếng dán khoảng 70% lidocaine kết hợp với protein huyết tương. Lidocaine qua rau thai và hàng rào máu não theo cơ chế khuếch tán thụ động.

Chuyển hóa

Lidocaine được chuyển hóa nhanh ở gan thành một số chất chuyển hóa. Con đường chuyển hóa chính của lidocaine là nhóm N-alkyl thành monoethylglycinexylidide (MEGX) và glycinexylidide (GX), 2 chất chuyển hóa này ít hoạt tính hơn lidocaine và có nồng độ thấp. Hai chất này được thủy phân thành 2,6-xylidine, rồi được chuyển thành 4-hydroxy-2,6-xylidine kết hợp. Tác dụng dược lý của 2,6-xylidine chưa được biết, tuy nhiên chất chuyển hóa này cho thấy có khả năng gây ung thư trên chuột (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

Một nghiên cứu động học cho thấy nồng độ huyết thanh trung bình tối đa của 2,6-xylidine là 9ng/ml sau khi dán miếng dán hàng ngày trong thời gian lên đến 1 năm. Các nghiên cứu dược động học giai đoạn I cũng cho kết quả tương tự. Chưa có dữ liệu về chuyển hóa của lidocaine trên da.

Thải trừ

Lidocaine và các chất chuyển hóa được đào thải qua thận. Hơn 85% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa hoặc hoạt chất chưa chuyển hóa. Dưới 10% liều dùng lidocaine được thải trừ nguyên dạng. Chất chuyển hóa chính chiếm 70-80% liều dùng thải trừ trong nước tiểu là 4-hydroxy-2,6-xylidine. 2,6-xylidine được thải trừ trong nước tiểu người ở nồng độ thấp hơn 1% liều dùng. Thời gian bán thải của lidocaine sau khi sử dụng miếng dán trên người tình nguyện khỏe mạnh là 7,6 giờ. Thời gian thải trừ của lidocaine và các chất chuyển hóa có thể bị kéo dài trong trường hợp suy tim, suy thận hoặc suy gan.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các độc tính quan sát được trong các nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng chỉ được tiến hành ở liều vượt quá liều tối đa trên người nên ít có liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng.

Lidocaine HCl không gây đột biến gen trong các nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*. Chất chuyển hóa và thủy phân, 2,6-xylidine, gây đột biến gen trong một số thí nghiệm đặc biệt sau khi hoạt hóa quá trình chuyển hóa.

Chưa có các nghiên cứu về khả năng gây ung thư của lidocaine. Các nghiên cứu trên chuột được và chuột cái cho thấy chất chuyển hóa 2,6-xylidine gây độc tính tế bào, tăng sản biểu mô mũi, ung thư biểu mô và u tuyến trong khoang mũi. Tình trạng phát sinh u cũng được tìm thấy ở gan và mô mỡ dưới da. Vì nguy cơ cho người không rõ ràng, nên tránh sử dụng liều cao lidocaine trong thời gian kéo dài.

Khi nghiên cứu trên chuột ở nồng độ huyết thanh cao gấp 50 lần liều quan sát trên bệnh nhân, Lidocaine không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản, sự phát triển của bào thai hay gây quái thai.

Các nghiên cứu trên súc vật chưa có kết luận về sinh sản của giống đực, sinh con hoặc phát triển sau sinh.

THẬN TRỌNG SAU KHI SỬ DỤNG

Sau khi sử dụng, miếng dán vẫn còn hoạt chất nên sau khi bóc, nên gấp đôi miếng dán đã được sử dụng, mặt dính gấp vào trong và bỏ vào nơi để rác.

Bất cứ sản phẩm không sử dụng hoặc rác thải nên được xử lý tuân thủ theo các qui định của nơi sử dụng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 5 gói x 2 miếng dán; 2 gói x 5 miếng dán.

HẠN DÙNG: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Sau khi mở gói: các miếng dán nên được sử dụng trong vòng 14 ngày.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, không để tủ lạnh hoặc đông lạnh.

Bảo quản sau khi mở gói lần đầu: Đóng kín gói đựng miếng dán.

Đề xa tầm tay trẻ em.

NHÀ SẢN XUẤT: Teikoku Seiyaku Co., Ltd., 567 Sanbonmatsu Higashikagawa Kagawa, 769-2695, Japan

NHÀ ĐÓNG GÓI: Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte. Ltd., 15 Changi North Way #02-02, #02-10, Singapore 498770.

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP SẢN PHẨM: Mundipharma Pharmaceuticals Pte. Ltd., Singapore

®: LIGNOPAD là nhãn hiệu đã đăng ký.


Nguyễn Phương
TRƯỞNG ĐẠI DIỆN






PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

