

Qutenza

M R (F)

Grunenthal Sweden

Kutant plåster 179 mg

(genomskinligt plåster, märkt med "capsaicin 8 %", 14 x 20 cm)

Lokalanestetikum

Aktiv substans:

Kapsaicin

ATC-kod:

N01BX04

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter som inte tolererar eller inte får
tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller
gabapentin.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-18.

Indikationer

Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel för behandling av smärta.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Qutenza kutant plåster ska appliceras av en läkare eller av vårdpersonal under överinseende av läkare.

Dosering

Det kutana plåstret ska appliceras på de hudytor som smärtar mest (högst 4 plåster). Den smärtande ytan ska fastställas av läkaren eller av vårdpersonal och markeras på huden. Qutenza ska appliceras på intakt, icke irriterad, torr hud och få sitta på i 30 minuter på fötterna (t.ex. vid HIV-associerad neuropati, HIV-AN, smärtsam perifer diabetesneuropati) och i 60 minuter på övriga ställen (t.ex. vid postherpetisk neuralgi, PHN).

Qutenza behandlingarna kan upprepas var 90:e dag efter behov vid ihållande eller återkommande smärta.

Endast efter noggrann bedömning av läkare kan återbehandling efter mindre än 90 dagar övervägas för enskilda patienter (se även avsnitt Farmakodynamik). Det ska vara minst 60 dagars uppehåll mellan behandlingarna.

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter tillräckligt länge och att effekten i varje enskilt fall utvärderas efter tre behandlingar.

Behandlingsytan kan förbehandlas med ett lokalbedövningsmedel, alternativt kan patienten ges ett peroralt analgetikum, innan Qutenza appliceras, för att minska eventuella obehag i samband med applikationen. Lokalbedövningsmedlet ska appliceras så att det täcker hela den yta som behandlas med Qutenza plus 1–2 cm utanför denna yta. Lokalbedövningsmedlet ska tas bort och huden tvättas och torkas noggrant före Qutenza appliceras.

Patienter med nedsatt njur-och eller leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population

Qutenzas säkerhet och effekt hos barn från födseln till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast kutan användning

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Qutenza bör administreras i ett väl ventilerat behandlingsrum.

Nitrilhandskar ska alltid användas vid hantering av Qutenza och vid rengöring av behandlingsområden. Latexhandskar ska INTE användas, eftersom de inte ger tillräckligt skydd. Användning av ett munskydd och skyddsglasögon rekommenderas, särskilt vid applicering och avlägsnande av plåstret.

Dessa försiktighetsåtgärder bör vidtas för att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller annat material som har varit i kontakt med de behandlade områdena. Detta kan resultera i övergående hudrodnad och sveda (slemhinnor är särskilt känsliga), ögonsmärta, ögon- och halsirritation samt hosta.

Plåster ska inte hållas nära ögon eller slemhinnor.

Om nödvändigt ska hår på behandlingsområdet klippas för att främja plåstervidhäftningen (raka inte). Behandlingsområdet ska tvättas varsamt med tvål och vatten. Efter borttagning av hår och tvätt ska huden torkas ordentligt.

Bruksanvisning

Qutenza är ett engångsplåster och kan klippas till så att det passar behandlingsytans storlek och form. Qutenza ska klippas till innan skyddsfilmen avlägsnas. Skyddsfilmen ska INTE tas bort förrän precis före applicering. Det finns ett diagonalt snitt i skyddsfilmen för att underlätta dess avlägsnande. En del av skyddsfilmen ska lossas och vikas undan innan den adhesiva sidan av plåstret med tryck placeras på behandlingsytan. Plåstret ska hållas på plats. Sedan dras skyddsfilmen sakta och försiktigt bort från plåstrets undersida med ena handen samtidigt som plåstret appliceras jämnt på huden med den andra handen, för att säkerställa att det finns fullständig kontakt mellan plåstret och huden, utan några luftbubblor eller någon fukt.

Vid behandling av fötter kan Qutenza plåstret lindas runt dorsal-, lateral- och plantarytor på varje fot för att helt täcka behandlingsområdet.

Elastiska sockor eller rullad gasbinda kan användas för att säkerställa att Qutenza plåstret bibehåller kontakten med behandlingsytan.

Qutenza plåstren ska tas bort långsamt och försiktigt genom att rullas inåt för att minimera risken för att kapsaicin frigörs i form av aerosol. Efter avlägsnande av Qutenza plåstret ska behandlingsytan appliceras rikligt med rengöringsgel och lämnas att verka i minst en minut. Rengöringsgelen torkas av med torr gasbinda så att allt resterande kapsaicin avlägsnas från huden. När rengöringsgelen har torkats av ska hudytan tvättas varsamt med tvål och vatten.

Patienter som känner smärta under och efter plåsterapplicering ska få stödjande behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För anvisningar om hantering och bortskaffande av behandlingsmaterial, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Hudbedömning

Qutenza får endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Hos patienter med smärtsam perifer diabetesneuropati ska en noggrann visuell undersökning av fötterna göras före varje applicering av Qutenza och vid efterföljande besök på kliniken, för att upptäcka hudlesioner som har samband med underliggande neuropati och vaskulär insufficiens.

Sensorisk funktion

Nedsatt sensorisk funktion har rapporterats efter administrering av Qutenza. Nedsatt sensorisk funktion är i allmänhet liten och tillfällig (inklusive vid stimuli av värme eller vassa föremål), men ett fall av ihållande hypoestesi har rapporterats i kliniska studier av smärtsam perifer diabetesneuropati. I detta fall kunde ett samband med Qutenza inte uteslutas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt känsel i fötterna och hos patienter som löper ökad risk för sådana förändringar av sensorisk funktion. Alla patienter med befintliga sensoriska störningar ska bedömas kliniskt för tecken på sensoriskt bortfall före varje applicering av Qutenza. Om sensoriskt bortfall observeras eller försämras ska behandlingen med Qutenza omprövas.

Övervakning och hantering av reaktioner på applikationsstället

Reaktioner på applikationsstället, såsom övergående lokal sveda, smärta, rodnad och klåda, är vanliga eller mycket vanliga.

Dessutom har det rapporterats fall av brännskador, inklusive andra och tredje gradens brännskador, hos patienter som behandlas med kapsaicinplåster (se avsnitt Biverkningar). Hos patienter som upplever svår smärta bör plåstret tas bort och huden undersökas med avseende på kemisk brännskada.

Oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering för kapsaicin kan orsaka irritation i ögon, slemhinnor, luftvägar och hud hos patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Hälso- och sjukvårdspersonal ska säkerställa att de rekommenderade försiktighetsåtgärder som beskrivs i avsnitt Dosering tillämpas korrekt.

Om Qutenza kommer i kontakt med hud som inte ska behandlas ska rengöringsgel appliceras i en minut och torkas bort med torr gasbinda så att allt återstående kapsaicin avlägsnas från

huden. När rengöringsgelen har torkats av ska huden tvättas varsamt med tvål och vatten. Om kapsaicin kommer i kontakt med ögon eller slemhinnor ska dessa spolras eller sköljas med kallt vatten. Om irritation uppstår i luftvägar, ögon eller slemhinnor ska den påverkade personen lämna Qutenzas behandlingsområde. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Om luftvägsirritation (se även avsnitt Biverkningar) förvärras eller kvarstår ska den påverkade personen noga överväga lämpligheten i återexponering av Qutenza.

Blodtryckshöjning

Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt $< 8,0$ mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza behandling. Blodtrycket bör övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller med tidigare hjärt-kärlsjukdom, ska risken för oönskade hjärt-kärlhändelser beaktas före Qutenza behandling på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential. Särskild uppmärksamhet ska riktas till diabetespatienter med följsjukdomar till hjärt-kärlsjukdom, hypertoni och kardiovaskulär autonom neuropati.

Behandlingsrelaterat obehag

Patienter som upplever smärta under och efter appliceringen av plåstret bör få understödande behandling såsom lokalt kylande (t.ex. en kylkompress) eller perorala analgetika.

Rengöringsgel

Rengöringsgelen för Qutenza innehåller butylhydroxianisol, som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon eller slemhinnor.

Interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts med andra läkemedel eftersom endast övergående låga nivåer av systemiskt upptag har visats för Qutenza.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av kapsaicin till gravida kvinnor. Utifrån human farmakokinetik, som visar övergående, låg systemisk exponering för kapsaicin, är sannolikheten för att Qutenza ska öka risken för utvecklingsstörningar då det ges till gravida kvinnor mycket låg. Förskrivning till gravida kvinnor ska dock ske med försiktighet.

Amning

Det är okänt om kapsaicin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat utsöndring av kapsaicin/metaboliter i mjolk (för ytterligare information, se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Amning bör avbrytas vid behandling med Qutenza.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata på människa. En reproduktionstoxikologisk studie på råttor visade en reduktion i antalet och procentandelen rörliga spermier och antalet dräktigheter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Qutenza har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var övergående brännande känsla, smärta, rodnad och klåda lokalt på applikationsstället.

Tabell över biverkningar

I tabell 1 nedan listas alla biverkningar som inträffade med en högre incidens än för kontrollen och hos mer än en patient i kontrollerade kliniska prövningar med patienter med postherpetisk neuralgi (PHN) och smärtsam humant immunbristvirus-associerad neuropati (HIV-AN) och smärtsam perifer diabetesneuropati. Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte bestämmas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras efter fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Tabell 1: Biverkningstabell

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Herpes zoster
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Brännande känsla

Mindre vanliga	Dysgeusi, hypoestesi
Ögon	
Mindre vanliga	Ögonirritation
Hjärtat	
Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block (AV-block) av första graden, takykardi, hjärtklappning
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Hosta
Mindre vanliga	Svalgirritation
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Smärta i extremiteterna, muskelkramper
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Smärta vid applikationsstället, rodnad vid applikationsstället
	Klåda vid applikationsstället, papler vid applikationsstället, vesikler vid applikationsstället, ö

Vanliga	dem vid applikationsstället, svullnad vid applikationsstället, torrhet vid applikationsstället, perifert ödem
Mindre vanliga	Urtikaria vid applikationsstället, parestesi vid applikationsstället, dermatit vid applikationsstället, hyperestesi vid applikationsstället, inflammation vid applikationsstället, reaktion vid applikationsstället, irritation vid applikationsstället, blåmärken vid applikationsstället
Undersökningar	
Vanliga	Blodtryckshöjning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Brännskador vid applikationsstället (inklusive andra och tredje gradens brännskador), oavsiktlig exponering (inklusive ögonsmärta, ögon- och halsirritation samt hosta)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningarna var övergående, självbegränsande och vanligen lindriga till måttliga i intensitet. I kontrollerade prövningar var avbrottsfrekvensen på grund av biverkningar 2,0 % för patienter som fick Qutenza och 0,9 % för patienterna i kontrollgruppen.

Tillfälliga smärre förändringar av upplevelsen av värme (1°C till 2°C) och av stick med något vasst vid applikationsstället upptäcktes vid prövningar med Qutenza hos friska frivilliga försökspersoner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Qutenza ska administreras av läkare eller under överinseende av läkare. Därför är överdosering osannolik. Överdoser kan vara associerad med svåra reaktioner på applikationsstället, t.ex. smärta, rodnad och klåda. Vid misstänkt överdos ska plåstren tas bort varsamt.

Därefter appliceras rengöringsgel i en minut och torkas sedan av

med torr gasbinda. Slutligen tvättas området varsamt med tvål och vatten. Stödåtgärder ska vidtas vid kliniskt behov. Det finns inget motgift mot kapsaicin.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kapsaicin, eller 6-nonenamid, N-[(4-hydroxi-3-metoxifenyl)metyl]-8-metyl (6E), är en mycket selektiv agonist för TRPV1-receptorn (Transient Receptor Potential Vanilloid 1-receptorn). Den initiala effekten av kapsaicin är att aktivera TRPV1-uttryckande kutana nociceptorer, vilket leder till värmeökning och rodnad som orsakas av frisättning av vasoaktiva neuropeptider.

Farmakodynamiska effekter

Efter exponering för kapsaicin blir de kutana nociceptorerna mindre känsliga för en mängd olika stimuli. Denna fördröjda effekt av kapsaicin kallas ofta "desensitisering" och antas ligga bakom smärtlindringen. Känselintryck från kutana nerver som inte uttrycker TRPV1 förväntas förbli oförändrade, inklusive förmågan att uppleva mekaniska och vibratoriska stimuli. Kapsaicinutlösta förändringar av de kutana nociceptorerna är reversibla och det har rapporterats och observerats att normal funktion (upplevelse av skadliga känselintryck) återkommer inom några veckor hos friska frivilliga.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av en enstaka 30-minuters applikation av Qutenza på fötterna har visats i 12 veckor långa kontrollerade kliniska prövningar på patienter med smärtsam humant immunbristvirus-associerad neuropati (HIV-AN) och smärtsam

perifer diabetesneuropati (pDPN). Effekten av en enstaka 60-minutersapplikation av Qutenza på andra ställen än på fötterna har visats i 12 veckor långa kontrollerade kliniska prövningar på patienter med postherpetisk neuralgi (PHN). Den genomsnittliga smärtlindringen efter en enstaka applikation av Qutenza jämfört med baseline vid vecka 2-12 i de pivotala studierna varierade mellan -22,8% och -32,3%, jämfört med ett intervall på -10,7% till -25% för kontrollplåstren. Responderfrekvensen (respons definierad som 30%-ig minskning i genomsnittligt smärtvärde från baseline) varierade mellan 34% och 47%, jämfört med ett intervall på 18% till 36% för kontrollplåstren. Dessa resultat var statistiskt signifikanta jämfört med lågdos kapsaicin (PHN och HIV-AN) eller placebo (pDPN). Smärtlindring observerades vid vecka 1 vid PHN, vecka 2 vid HIV-AN och vecka 3 vid pDPN. För alla tre etiologier höll effekten i sig under hela den 12 veckor långa studieperioden.

Konsekvent och reproducerbar effekt och tolerabilitet har påvisats med upprepade behandlingar under en 52-veckorsperiod i två kliniska studier (STRIDE och PACE). I dessa två studier, en på pDPN-patienter (PACE) och en på patienter med HIV-AN, posttraumatisk nervskada (PNI) och PHN (STRIDE), var genomsnittlig tid (standardavvikelse) till återbehandling 68,4 (23,31) respektive 107 (43,58) dagar. Tid till återbehandling var kortare än 61,5 respektive 78,8 dagar för 25% av patienterna och för 25% av patienterna var tid till återbehandling längre än 64,4 respektive 118,7 dagar. En frekvensökning på upp till ca 5% av kända reaktioner på applikationsställen, såsom smärta och brännande känsla, rapporterades från patienter som fick återbehandling med Qutenza tidigare än 90 dagar.

Säkerhetsprofilen för Qutenza hos diabetespatienter överensstämde med den som sågs hos populationen utan diabetes.

Qutenza har visats ha effekt när det används enbart eller i kombination med systemiska läkemedel mot neuropatisk smärta.

Farmakokinetik

Det kapsaicin som ingår i Qutenza är avsett att tränga in i huden. *In vitro*-data (analyser av upplösning av aktiv substans och hudpenetration) visar att frisättningen av kapsaicin från Qutenza sker linjärt under applikationstiden. Utifrån *in vitro*-studier tas ungefär 1% av kapsaicinet upp i hudens epidermis och dermis under en timmes applikation. Eftersom den mängd kapsaicin som frisätts från plåstret per timme är proportionell mot applikationsytan beräknas en total maximal möjlig dos för en applikationsyta på 1 000 cm² vara ca 7 mg. Om man antar att en plåsteryta på 1 000 cm² överför ca 1% av kapsaicinet i plåstret till en person som väger 60 kg blir den maximala potentiella exponeringen för kapsaicin ca 0,12 mg/kg en gång var tredje månad.

Enligt EU:s vetenskapliga livsmedelskommitté är det genomsnittliga orala intaget av kapsaicin i Europa 1,5 mg/dygn (0,025 mg/kg/dygn för en person som väger 60 kg) och den högsta exponeringen från kosten är 25 till 200 mg/dygn (upp till 3,3 mg/kg/dygn för en person som väger 60 kg).

Farmakokinetiska data för människa visar övergående, låg (< 5 ng/ml) systemisk exponering för kapsaicin hos ungefär en tredjedel av PHN-patienterna, hos 3% av patienterna med smärtsam perifer diabetesneuropati och inte hos några av HIV

-AN-patienterna efter en 60-minutersapplikation av Qutenza. Data saknas för systemisk exponering efter 30-minutersapplikationer. Generellt ökade andelarna PHN-patienter med systemisk exponering för kapsaicin med ökande behandlingsytor och längre behandlingsdurationer. Den högsta kapsaicinkoncentration som påvisades hos patienter som behandlades i 60 minuter var 4,6 ng/ml, vilken förelåg omedelbart efter att Qutenzaplåstret hade avlägsnats. De flesta kvantifierbara halterna observerades när Qutenzaplåstret avlägsnades, och en tydlig trend var att kapsaicinet hade försvunnit helt 3 till 6 timmar efter det att plåstret hade tagits bort. Inga detekterbara halter av metaboliter observerades hos någon försöksperson.

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter som behandlades i 60 respektive 90 minuter tydde på att maxkoncentrationen av kapsaicin i plasma nåddes omkring 20 minuter efter det att Qutenzaplåstret hade avlägsnats och sedan sjönk mycket snabbt, med en genomsnittlig halveringstid för eliminering på omkring 130 minuter.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, endostoxicitet och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Gentoxicitetsstudier av kapsaicin visar ett svagt mutagent svar vid muslymfomanalys och negativa svar på Ames test, musmikrokärntest och test av kromosomavvikelser på humana perifera blodlymfocyter.

Enligt en karcinogenicitetsstudie på möss är kapsaicin inte cancerframkallande.

En reproduktionstoxikologisk studie på råtta visade en statistiskt signifikant minskning av antalet och procentandelen rörliga spermier hos råttor som behandlades 3 timmar/dag med början 28 dagar innan hanar och honor sammanfördes, under samlevnaden och fram till dagen före avlivning. Fertilitetsindex och antalet dräktigheter per antal sammanlevande råttor minskade i alla kapsaicinbehandlade grupper, men minskningen var varken statistiskt signifikant eller dosberoende.

En teratologisk studie på kanin visade ingen potential för embryofetal toxicitet. Fördröjd ossifiering av skelettbenen (minskning av ossifierade metatarsalben) observerades i en teratologisk studie på råtta vid högre dosnivåer än vid humana terapeutiska doser. Betydelsen av detta resultat för människor är okänd. Peri- och postnatala toxikologiska studier på råtta visade ingen potential för reproduktionstoxicitet. Studier på lakterande råttor som exponerades för Qutenza i 3 timmar dagligen visade mätbara halter av kapsaicin i modersmjölken.

En lindrig sensitisering observerades i en hudsensiteringsstudie på marsvin.

Innehåll

Varje 280 cm² kutant plåster innehåller totalt 179 mg kapsaicin eller 640 mikrogram kapsaicin per cm² plåster.

Adhesivt matrixskikt: silikonadhesiv dietylenglykolmonoetyleter, silikonolja, etylcellulosa N50 (E462).

Ytterskikt: film av polyetentereftalat (PET) med silikoniserad insida, tryckfärg med Pigment White 6.

Borttagbart skyddsskikt (skyddsfilm): polyesterfilm, belagd med flourpolymer

Varje 50 g tub med rengöringsgel för Qutenza innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol (E320), makrogol 300, karbomer, renat vatten, natriumhydroxid (E524), dinatriumedetat, butylhydroxianisol (E320).

Det kutana plåstret är förpackat i en påse av papper-polyetentereftalat-aluminiumfolie med ett skikt av cykloolefin sampolymer co-extrudat.

Rengöringsgelen tillhandahålls i en tub av polyeten med hög densitet, med en hatt av polypropylen.

Qutenza finns i förpackningar som innehåller en eller två påsar med individuellt förseglade kutana plåster och en 50 g tub rengöringsgel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kapsaicin

Miljörisk: Användning av capsaicin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Capsaicin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Capsaicin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0000005288 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0,3508985 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 98.9% as the maximum cutaneous dose absorbed of the drug substance in the patch is 1.1% (Ref. III).

The patch administration is carried out under medical supervision. After patch removal, the patch, containing ca. 98.0% of the total drug substance is disposed as biohazard waste. Biohazard waste is usually incinerated and does therefore not enter the terrestrial or aquatic environment.

$$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (guideline eg OECD 201)

(Reference II):

EC₅₀ 72 h (growth) = 5.114 mg/L

Fish (Brachydanio rerio):

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (lethality) = 5.98 mg/L (guideline eg OECD 203)

(Reference II)

Mussel (Dreissena polymorpha):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (endpoint) = 4,9 mg/L (guideline eg ASTM E2455)

(Reference IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 0.49 µg/L (justification of chosen assessment factor (AF) – see below)

The PNEC in water environment can be calculated by dividing the lowest LC₅₀ with an assessment factor (AF). Among the toxicity data from the references and study presented in Ref II, the lowest value of LC₅₀/EC₅₀ is 4.9 mg/L. The value of AF depends on the number of available toxicity tests. With the toxicity data mentioned above, 10 000 is the conservative and protective AF for the calculation of the PNEC.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.0000005288/0.49 = 0.000001079$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Capsaicin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Test results eg 67.3-73.7% degradation in 14 days (guideline eg OECD 301B). (Reference II)

Justification of chosen degradation phrase:

The biodegradation mainly occurred from the 5th day to the 17th day. More than 60% of inorganic carbon was produced within the 10 d window. It can be concluded that capsaicin is readily biodegradable under aerobic conditions according to the criteria of the OECD standard procedure (OECD 301B).

The phrase "Capsaicin is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF): 47-170 (Ref. II)

Partitioning coefficient:

e.g. $\log K_{ow} = 3.5$ at pH 7 (guideline eg OECD 107). (Reference III)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $BCF < 500$, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Potential human capsaicin metabolites were determined in vitro. The pharmacokinetics of metabolites in humans could not be determined in clinical trials (below Limit of Quantification) (Ref. III). The pharmacological activity of the metabolites is not known.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- II. Chemosphere 104 (214) 85-90 "Environmental risk assessment on capsaicin used as active substance for antifouling systems on ships"; Jianbing Wang, Ting Shi, Xialong Yang, Wenya Han, Yunrui Zhou.
- III. EMEA/CHMP/95213/2009: CHMP ASSESSMENT REPORT FOR QUTENZA
- IV. American Society for Testing and Materials. ASTM E2455. Standard Guide for Conducting Laboratory Toxicity Tests with Freshwater Mussels

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Efter öppnandet av påsen: applicera Qutenza inom 2 timmar

Förvaring

Särskilda förvaringsanvisningar

Qutenza kutant plåster: Förvaras plant i originalpåse och originalkartong. Förvaras vid högst 25°C.

Rengöringsgel: Förvaras vid högst 25°C

Hantering

Särskilda anvisningar för destruktion

Vårdpersonal bör bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Användning av munskydd och skyddsglasögon rekommenderas, se avsnitt Dosering.

Använda och oanvända plåster och alla andra material som har varit i kontakt med den behandlade hudytan ska kasseras omedelbart efter användning genom att förseglas i en polyetenpåse för läkemedelsavfall som placeras i lämplig behållare för läkemedelsavfall.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kutant plåster.

Varje plåster är 14 cm x 20 cm (280 cm²) och består av ett adhesivt matrixskikt som innehåller den aktiva substansen och ett ytterskikt. Det adhesiva skiktet är täckt med en borttagbar, klar, diagonalskuren skyddsfilm utan tryck. Ytterskiktets utsida är stämplad med "capsaicin 8 %".

Förpackningsinformation

Kutant plåster 179 mg genomskinligt plåster, märkt med "capsaicin 8 %", 14 x 20 cm
1 styck påse, 2623:05, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Kutant plåster 179 mg