

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan het ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
t.a.v. mevrouw Schippers
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2013078641

Datum 4 juli 2013
Betreft GVS beoordeling lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 13 mei 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De inhoudelijke beoordeling is inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Lidocaïne/tetracaïne pleister is beschikbaar als een pleister die 70 mg lidocaïne en 70 mg tetracaïne bevat. Het is geregistreerd voor oppervlakte anesthesie van de huid in verband met naaldpunctie (bij volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar) en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen (bij volwassenen) op normale intacte huid. De dosering daarbij is voor kinderen (vanaf 3 jaar): 1-2 pleisters per keer (max. 2 pleisters/dag), voor volwassenen 1-4 pleisters per keer (max. 4 pleisters/dag), te geven 30 minuten voor de ingreep.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat lidocaïne/tetracaïne pleister onderling vervangbaar is met de lidocaïne/prilocaïne crème (Emla®), die eveneens als belangrijkste indicatie de oppervlakte-anesthesie van de huid bij volwassenen in verband met naaldpunctie en oppervlakkige operatieve behandeling voert. Lidocaïne/prilocaïne crème (Emla®) staat momenteel op bijlage 1B in het GVS.

Op grond van bovenstaande overwegingen is de conclusie dat de lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®) in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A in het GVS kan worden geplaatst met de lidocaïne/prilocaïne crème (Emla®) met een standaarddosering van 100 cm². Voor de lidocaïne/prilocaïne crème kan een standaarddosering van 1 gram worden aangehouden.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

0530.2013078641

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
2 juli 2013

Onze referentie
0530.2013078641

Rapport

**GVS-rapport 13/10
lidocaïne/tetracaïne pleister
(Rapydan®)**

Vastgesteld op 24 juni 2013

Publicatienummer

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2013027081

Afdeling

Zorg

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8670

Bestellingen

GVS-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. De lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport lidocaïne/tetracaïne pleister

1. Inleiding

In de brief van 15 februari 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over de lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. De lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®)

Samenstelling

70 mg lidocaïne / 70 mg tetracaïne pleister

Geregistreerde indicatie

- Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen (zoals excisie van diverse huidlaesies en stansbiopsieën) op normale intacte huid bij volwassenen.
- Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie op normale intacte huid bij kinderen vanaf 3 jaar.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat de verschillen in eigenschappen tussen de lidocaïne/tetracaïne pleister en de lidocaïne/prilocaine crème voldoende zijn om plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering te rechtvaardigen.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met de lidocaïne/prilocaine crème (EMLA®) in aanmerking. De lidocaïne/prilocaine pleister is niet in het GVS opgenomen en wordt daarom niet meegenomen in dit rapport.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De lidocaïne/prilocaine crème is geregistreerd voor

- Voor plaatselijke anesthesie van de huid bij volwassenen ten behoeve van: het inbrengen van een naald en oppervlakkige operatieve behandelingen.
- Voor plaatselijke anesthesie van de genitale slijmvliezen (bv. voorafgaand aan oppervlakkige operatieve behandelingen) bij volwassenen.
- De behandeling van ulcus cruris bij chirurgisch wondtoilet bij volwassenen.
- Voor plaatselijke anesthesie van de huid bij paediatrische patiënten ten behoeve van: het inbrengen van een naald en oppervlakkige operatieve behandelingen.

- Gebruik bij kinderen met atopische dermatitis voorafgaand aan curettage van mollusca.

De lidocaïne/prilocaïne crème is breder geregistreerd dan de lidocaïne/prilocaïne pleister.

De hoofdindicatie wordt bepaald op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties in Nederland. Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de incidentie of prevalentie van naaldpuncties of oppervlakkige chirurgische ingrepen waarbij behoefte is aan niet-invasieve pijnbestrijding. Het is echter aannemelijk dat het merendeel van de circa 68.000 (extramuraal) patiënten met lidocaïne/prilocaïne crème behandeld werden vanwege naaldpuncties of oppervlakkige chirurgische ingrepen.

Conclusie: Het indicatiegebied van de lidocaïne/tetracaïne pleister is gelijksoortig aan dat van de lidocaïne/prilocaïne crème.

Gelijke toedieningsweg

De lidocaïne/tetracaïne pleister en de lidocaïne/prilocaïne crème worden subcutaan gebruikt.

Conclusie: Ten opzichte van lidocaïne/prilocaïne crème is er sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide geneesmiddelen zijn bestemd voor gebruik door volwassenen. De lidocaïne/tetracaïne pleister mag verder gebruikt worden bij kinderen 3 jaar en ouder en de lidocaïne/prilocaïne crème bij kinderen 0 jaar en ouder. Er zijn echter geen verschillende toedieningsvormen voor specifieke leeftijdscategorieën.

Conclusie: Beide geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gunstige effecten. De lidocaïne/tetracaïne pleister is effectiever dan een placebo pleister m.b.t. pijnvermindering bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep. In een direct vergelijkende studie was de mate van pijnvermindering met de lidocaïne/tetracaïne vergelijkbaar met die met de lidocaïne/prilocaïne crème als de inwerktijd van de pleister en crème wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt. Deze conclusie wordt ondersteund door de resultaten van een indirecte vergelijking. Ook lijkt op basis van een indirecte vergelijking de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die van de lidocaïne/prilocaïne pleister als de inwerktijd wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt.

Ongunstige effecten. Over het algemeen zijn de bijwerkingen van de lidocaïne/tetracaïne pleister en de lidocaïne/prilocaïne crème mild tot matig. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bleekheid van de huid, erytheem en oedeem.

Conclusie: Tussen de lidocaïne/tetracaïne pleister en de

lidocaïne/prilocaine crème zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

De lidocaïne/tetracaïne pleister is onderling vervangbaar met de lidocaïne/prilocaine crème.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor de lidocaïne/tetracaïne pleister of voor de lidocaïne/prilocaine crème. Voor uitwendig toegepaste dermatologica geldt voor het GVS als standaarddosering 1 gram, 1 ml of 100 cm², afhankelijk van de gehanteerde hoeveelheidsmaat. Dit betekent dat voor lidocaïne/tetracaïne pleister een standaarddosering van 100 cm² kan worden aangehouden. Voor de lidocaïne/prilocaine crème een standaarddosering van 1 gram.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

De lidocaïne/tetracaïne pleister kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met de lidocaïne/prilocaine crème.

3. Conclusie

Op grond van het bovenstaande overwegingen kan de lidocaïne/tetracaïne pleister als onderling vervangbaar worden beschouwd met de lidocaïne/prilocaine crème. De lidocaïne/tetracaïne pleister kan daarom in een nieuw te vormen cluster met lidocaïne/prilocaine crème worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 100 cm². De lidocaïne/prilocaine crème heeft een standaarddosering van 1 gram.

Farmacotherapeutisch rapport lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®) voor oppervlakteanesthesie van de huid

5 De Commissie Geneesmiddelen heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor de lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met lidocaïne/prilocaine (Emla®). Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

10 - Voor oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpuncties bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen bij volwassenen heeft de lidocaïne/tetracaïne pleister een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel de lidocaïne/prilocaine crème als de lidocaïne/prilocaine pleister.

Geneesmiddel. 70 mg lidocaïne / 70 mg tetracaïne pleister

15 **Geregistreerde indicatie.** "Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen (zoals excisie van diverse huidlaesies en stansbiopsieën) op normale intacte huid bij volwassenen. Oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie op normale intacte huid bij kinderen vanaf 3 jaar."

Dosering. *Volwassenen:* 1-4 pleisters per keer, max. 4 pleisters per dag, 30 min. laten inwerken voor de ingreep. *Kinderen ouder dan 3 jaar:* 1-2 pleisters per keer, max. 2 pleisters per dag, 30 min. voor de punctie laten inwerken.

20 **Werkingsmechanisme.** Lokaal anestheticum van het amidetype (lidocaïne) en van het estertype (tetracaïne). Na het aanbrengen van de pleister komen lidocaïne en tetracaïne vrij in de epidermale en dermale lagen van de huid. Zo wordt een blokkade van de natriumionkanalen bereikt die noodzakelijk is voor de initiatie en geleiding van zenuwimpulsen, wat resulteert in lokale anesthesie. De mate van anesthesie is afhankelijk van de inwerktijd van de pleister. De pleister

25 bevat een warmte-vrijmakend bestanddeel dat een temperatuur van maximaal 40° Celsius kan bereiken.

Bijzonderheden. Op dit moment wordt de lidocaïne/tetracaïne pleister al intramuraal toegepast in Nederland.

30 **Samenvatting therapeutische waarde**

Gunstige effecten. De lidocaïne/tetracaïne pleister is effectiever dan een placebo pleister m.b.t. pijnvermindering bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep. In een direct vergelijkende studie was de mate van pijnvermindering met de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die met de lidocaïne/prilocaine crème als de inwerktijd van de pleister en crème

35 wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt. Deze conclusie wordt ondersteund door de resultaten van een indirecte vergelijking. Ook lijkt op basis van een indirecte vergelijking de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die van de lidocaïne/prilocaine pleister als de inwerktijd wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt.

40 **Ongunstige effecten.** Over het algemeen zijn de bijwerkingen van de lidocaïne/tetracaïne pleister, de lidocaïne/prilocaine crème en de lidocaïne/prilocaine pleister mild tot matig. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bleekheid van de huid, erytheem en oedeem.

Ervaring. De ervaring met de lidocaïne/tetracaïne pleister is voldoende. De ervaring met zowel de lidocaïne/prilocaine crème als de pleister is ruim.

Toepasbaarheid. De lidocaïne/tetracaïne pleister is even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van de lidocaïne/tetracaïne pleister is even groot als dat van de lidocaïne/prilocaïne crème en pleister.

5

Eindconclusie therapeutische waarde.

Voor oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpuncties bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen bij volwassenen heeft de lidocaïne/tetracaïne pleister een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel de lidocaïne/prilocaïne crème als de lidocaïne/prilocaïne pleister.

10

1. Aandoening

Ontstaanswijze/symptomen.

5 Bij het inbrengen van een naald (bv. bij intraveneuze katheters), bij het nemen van bloedmonsters en bij oppervlakkige operatieve behandelingen ontstaat acute pijn.

Prevalentie/incidentie.

10 Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de incidentie of prevalentie van naaldpuncties en/of oppervlakkige chirurgische ingrepen waarbij behoefte is aan niet-invasieve pijnbestrijding. Volgens de cijfers van de GIP databank (receptplichtige extramurale geneesmiddelen) gebruikten circa 68.000 Nederlanders lidocaïne/prilocaine crème in 2011 (incidentie ~4 per 1.000 Nederlanders). Lidocaïne/prilocaine kan echter ook worden gebruikt voor andere behandelingen (plaatselijke anesthesie van de genitale slijmvliezen, ulcus cruris bij chirurgisch wondtoilet bij volwassenen en behandeling van atopische dermatitis voorafgaande aan curettage van mollusca). Het is 15 aannemelijk dat het merendeel van de circa 68.000 patiënten met lidocaïne/prilocaine crème behandeld werden vanwege naaldpuncties of oppervlakkige chirurgische ingrepen.

Ernst.

20 Over het algemeen verdragen kinderen pijn veel slechter dan volwassenen.¹ De pijn die ontstaat bij het inbrengen van een naald en oppervlakkige operatieve behandelingen is over het algemeen van (relatief) korte duur.

Behandeling.

25 Niet-invasieve lokale pijnbestrijding kan nodig zijn om een procedure zo goed mogelijk uit te voeren.¹ Voor de preventie van acute pijn als gevolg van een naaldpunctie of oppervlakkige chirurgische ingreep kan een combinatie van lidocaïne en prilocaïne (Emla[®]) worden aangebracht op de huid. Lidocaïne/prilocaine werkt na applicatie op de huid na ongeveer 60 minuten bij pasgeborenen en kinderen.² Bij pasgeborenen en kinderen met deels aangedane huid (eczeem) werkt het al na 30-45 minuten. Het wordt aanbevolen om lidocaïne/prilocaine te gebruiken bij 30 kinderen bij een lumbaalpunctie, venapunctie en het plaatsen van een infuus.³ Bij arteriepunctie, centraal veneuze punctie, het aanprikken van een port-a-cath kan het gebruik overwogen worden. Indien een snelle inwerking is gewenst bij de plaatsing van een infuus bij kinderen van drie jaar en ouder, dan gaat de voorkeur uit naar de lidocaïne/tetracaïne pleister (Rapydan[®]).³ In geen van de 35 Nederlandse richtlijnen wordt het gebruik van lidocaïne/prilocaine of lidocaïne/tetracaïne aangeraden of ontraden bij volwassenen. In de dagelijkse praktijk wordt een combinatie van lidocaïne en prilocaïne (Emla[®]) wel gebruikt bij volwassenen (o.a. bij niet-invasieve pijnbestrijding bij oppervlakkige chirurgische ingrepen en naaldpuncties).

40 2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

De lidocaïne/tetracaïne pleister is geregistreerd voor oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpunctie bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen en oppervlakkige chirurgische ingrepen bij volwassenen. Voor de plaatsbepaling van de lidocaïne/tetracaïne pleister wordt 45 uitgegaan van de behandeling die volgens de Nederlandse behandelrichtlijn wordt gezien als eerstekeusbehandeling. Volgens de behandelrichtlijnen is de standaardbehandeling een combinatie van lidocaïne en prilocaïne (Emla[®]).^{2,3,4,5}

Er zijn twee verschillende toedieningsvormen van lidocaïne/prilocaine (Emla[®]), namelijk een crème (25 mg lidocaïne en 25 mg prilocaïne per 1 gram crème) en een pleister (25 mg lidocaïne en 25 mg prilocaïne per pleister). Bij volwassenen wordt circa 1,5 gram lidocaïne/prilocaine crème gebruikt per 10 cm² en bij kinderen circa 1 gram lidocaïne/prilocaine crème gebruikt per 10 cm².^{2,6} Nadat de crème op de huid is aangebracht, dient deze te worden afgedekt met een occlusief verband. Aangezien de mate van anesthesie afhankelijk is van de inwerktijd (1-5 uur bij de crème⁶ en tenminste 1 uur bij de pleister⁷) en de dosering⁶, hebben wij in dit rapport de effectiviteit van 55 lidocaïne/tetracaïne vergeleken met zowel de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine crème als de lidocaïne/prilocaine pleister.

2b. Relevante uitkomstmaten

60 De primaire uitkomstmaat voor het meten van de gunstige effecten van de lidocaïne/tetracaïne pleister is vermindering van pijn.^{2,8} Er zijn verschillende gevalideerde schalen voor de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel bij pijn.⁸ De meest gebruikte pijnschaal is de 'Visueel

5 Analoge Schaal' (VAS). Deze schaal is een 100 mm lange lijn waarop 0 ('geen pijn') tot 10 ('ergst
mogelijke pijn') wordt aangegeven. Bij kinderen van 3 jaar en ouder kan de gevalideerde Oucher
pijnschaal gebruikt worden voor de beoordeling van acute, postoperatieve pijn.² De Oucher
pijnschaal bestaat uit een combinatie van foto's en een lijn van 0 ('geen pijn') tot 100 ('ergst
mogelijke pijn'). Als een kind tot 100 kan tellen dan wordt de genummerde lijn gebruikt, anders
de lijn met foto's. Een secundaire uitkomstmaat was het percentage responders (individuen zonder
pijn). Omdat de EMA de diepte van de anesthesie niet aanbeveelt als uitkomstmaat, is deze
uitkomstmaat niet besproken in dit rapport.⁸

10 2c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de PAR en van
onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd
uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 18 februari 2013. De volgende
zoektermen werden gebruikt: Rapydan, Synera, Emla.

15 Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow- upduur	belang- rijkste uitkomst- maat	Kans op bias
		aan- tal	kenmerken	Type procedure			
Sethna, 2005 ⁹	gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (B)	64	Kinderen (3-17 jaar)	- lidocaïne/tetracaïne pleister (20 min inwerktijd) - placebo pleister <i>Procedure = naaldpunctie</i>	~20 min	- pijn (m.b.v. Oucher)	- inwerktijd lidocaïne/ tetracaïne pleister was maar 20 min - confounding mogelijk
	[PP analyse]						
Curry, 2007 ¹⁰	gerandomiseerd, dubbelblind, intra-individueel, klinisch onderzoek (B)	40	Gezonde vrijwilligers (≥18 jaar)	- lidocaïne/tetracaïne pleister (20 min inwerktijd) - placebo pleister <i>Procedure = naaldpunctie</i>	~20 min	- pijn (m.b.v. VAS)	- inwerktijd lidocaïne/ tetracaïne pleister was maar 20 min
	[PP analyse]						
EUSA Pharma, 2007 ¹¹	Klinisch onderzoek (B)	94	Gezonde volwassen vrijwilligers	- lidocaïne/tetracaïne pleister (30 min inwerktijd) - placebo pleister <i>Procedure = oppervlakkige chirurgische ingreep</i>	?	- pijn (m.b.v. VAS)	- studie te summier beschreven om dit te kunnen bepalen
	[PP analyse]						
Sawyer, 2009 ¹²	gerandomiseerd, dubbelblind, intra-individueel, klinisch onderzoek (B)	82	Gezonde vrijwilligers (≥18 jaar)	- lidocaïne/tetracaïne pleister (met verschillende inwerktijden) - lidocaïne/prilocaine crème (met verschillende inwerktijden) <i>Procedure = naaldpunctie</i>	~1 uur	- pijn (m.b.v. VAS)	- nee; ieder individu kreeg de pleister en de crème met dezelfde inwerktijd
	[PP analyse]						
Robieux, 1992 ¹³	gerandomiseerd, open-label, klinisch onderzoek (B)	160	Kinderen (5-18 jaar)	- lidocaïne/prilocaine crème - lidocaïne/prilocaine pleister <i>Procedure = naaldpunctie</i>	~ 2 uur	- pijn (m.b.v. VAS)	- open-label studie
	[PP analyse]						
Vaghadia, 1997 ¹⁴	gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (B)	51	Volwassenen (≥18 jaar)	- lidocaïne/prilocaine pleister (60-90 min inwerktijd) - placebo pleister <i>Procedure = naaldpunctie</i>	~ 1-2 uur	- pijn (m.b.v. VAS)	- confounding mogelijk
	[PP analyse]						
Shaikh, 2009 ¹⁵	gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (B)	72	Volwassenen (≥18 jaar)	- lidocaïne/prilocaine crème - placebo crème <i>Procedure = oppervlakkige chirurgische ingreep</i>	?	- pijn (m.b.v. VAS)	- inwerktijd lidocaïne/ prilocaine pleister was maar 30-60 min - confounding
	[PP analyse]						

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Schomaker, 1999 ¹⁶ ; Wallasce, 2010 ¹⁷	Er zijn geen data beschikbaar over de mate van pijnvermindering of het percentage responders.
Soltész, 2010 ¹⁸	In deze studie werd er geen gevalideerde pijnschaal gebruikt. Verder was de inwerkijd (mediaan 35 minuten) van de lidocaïne/prilocaine crème (vergelijkende behandeling) korter dan de inwerkijd die wordt aanbevolen in de 1B-tekst.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
PAR Scientific discussion. Rapydan, medicated patch Lidocaine 70 mg/Tetracaine 70 mg ¹⁹	Läkemedelsverket, Upsala
Richtlijn pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen ²	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Richtlijn postoperatieve pijn (2003) ⁴	Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Utrecht
Conceptrichtlijn postoperatieve pijn (2012) ³	
Conceptrichtlijn sedatie en/of analgesie (PSA) op locaties buiten de operatiekamer. Deel III: Bij kinderen (2009) ⁵	

5 **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van de lidocaïne/tetracaïne pleister is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

10 **3a Gunstige effecten**

De mate van pijnvermindering is bij de lidocaïne/tetracaïne pleister,²⁰ lidocaïne/prilocaine crème,⁶ lidocaïne/prilocaine pleister⁷ afhankelijk van de inwerkijd. Aangezien de mate van pijnvermindering beïnvloedt wordt door de duur van de inwerkijd, wegen de resultaten van de studies waarin de inwerkijd voldeed aan de minimale aanbevolen inwerkijd die in de 1B-tekst vermeld staat (30 minuten bij lidocaïne/tetracaïne pleister en tenminste 60 minuten bij zowel de lidocaïne/prilocaine crème als de pleister) zwaarder dan die van andere studies.

Evidentie.

In het gerandomiseerde, dubbelblinde klinisch onderzoek van *Saywer et al.* werden 82 volwassen vrijwilligers geïncludeerd die op hun linker- en rechterarm een lidocaïne/tetracaïne pleister of lidocaïne/prilocaine crème kregen.¹² De vasculaire procedure werd uitgevoerd 10, 20, 30 of 60 minuten na het aanbrengen van de crème/pleister. In deze direct vergelijkende studie was er geen statistisch significant verschil in de mediane VAS pijnscore na de vasculaire procedure tussen de lidocaïne/tetracaïne pleister (na 30 of 60 min inwerkijd) en de lidocaïne/prilocaine crème (na 60 min inwerkijd) (*tabel 4*).¹² Na een inwerkijd van 30 minuten was er wel een statistisch significant verschil in de mate van pijnvermindering (lidocaïne/tetracaïne pleister: VAS score = 2 en de lidocaïne/prilocaine crème: VAS score = 13; P=0,001). Verder was het percentage responders (individuen zonder pijn) overeenkomstig als de inwerkijd wordt aangehouden zoals die in de 1B-tekst aanbevolen wordt (*tabel 4*).

Tabel 4. Gunstige effecten van lidocaïne/tetracaïne pleister en lidocaïne/prilocaine crème bij volwassenen¹²

	lidocaïne/tetracaïne pleister na 30 min inwerkijd (n = 22)	lidocaïne/tetracaïne pleister na 60 min inwerkijd (n = 20)	lidocaïne/prilocaine crème na 60 min inwerkijd (n = 20)
<i>primaire eindpunt</i>			
Mediane VAS pijnscore	2*	2**	2
<i>secundaire eindpunten</i>			
Percentage responders	95%*	95%**	95%

* P-waarde t.o.v. lidocaïne/prilocaine crème (na 60 min. inwerkijd) = niet in artikel gepresenteerd

** P-waarde t.o.v. lidocaïne/prilocaine crème (na 60 min. inwerkijd) > 0,05

Overige data lidocaïne/tetracaïne pleister bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep

In de studies van *Sethna et al.* 2005⁹ en *Curry et al.* 2007¹⁰ werd de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister bestudeerd na een kortere inwerktijd (20 minuten) dan die in de 1B-tekst aanbevolen wordt. In het gerandomiseerde, dubbelblinde, klinisch onderzoek van *Sethna et al.* werden 64 kinderen geïnccludeerd. In deze studie was de mediane Oucher pijnscore significant lager in de studie-arm waarin individuen (n=43) een venapunctie kregen na het aanbrengen van de lidocaïne/tetracaïne pleister t.o.v. de studie-arm waarin individuen (n=21) een venapunctie kregen na het aanbrengen van de placebo pleister (mediane Oucher score = 0 (25%-75% range: 0-35) versus 60 (25%-75% range: 20-80); P<0,001). Verder was het percentage responders hoger in de lidocaïne/tetracaïne pleister-arm dan in de placebo pleister-arm (59% versus 20%; P<0,001). In het gerandomiseerde, dubbelblinde klinisch onderzoek van *Curry et al.* werden 40 volwassen vrijwilligers geïnccludeerd die op hun linker- en rechterarm een pleister kregen. In deze studie was de mediane VAS pijnscore na de vasculaire procedure lager op de arm waarop de lidocaïne/tetracaïne pleister was aangebracht t.o.v. op de arm waarop de placebo pleister was aangebracht (mediane VAS score = 5 mm versus 28 mm; P<0,001). Ook was het percentage responders hoger met de lidocaïne/tetracaïne pleister dan met de placebo pleister (~72% versus ~30%; P=0,002). Verder was de lidocaïne/tetracaïne pleister (n=49) effectiever dan placebo (n=45) bij volwassen patiënten die een oppervlakkige chirurgische ingreep ondergingen (mediane VAS score = ~6 mm versus ~34 mm; P<0,001).¹¹

Overige data lidocaïne/prilocaine crème en lidocaïne/prilocaine pleister bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep

Er zijn verscheidene studies waarbij de effectiviteit van de crème of pleister is aangetoond bij lumbaalpunctie, venapunctie en plaatsen van een infuus bij kinderen.³ In de studie waarin de meeste kinderen (n=160) waren geïnccludeerd was de gemiddelde VAS pijnscore vergelijkbaar tussen de studie-arm waarin individuen een venapunctie kregen na het aanbrengen van 2,5 mg lidocaïne/prilocaine crème en de studie-arm waarin individuen een venapunctie kregen na het aanbrengen van de lidocaïne/prilocaine pleister (gemiddelde VAS score ± standaarddeviatie = 8,5 ± 16 versus 9,5 ± 17; P>0,05).¹³ De gemiddelde inwerktijd van de crème/pleister was 70 minuten. Er zijn verscheidende studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine crème en de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine pleister is bestudeerd bij volwassenen. Wij hebben er voor gekozen om in dit rapport alleen de resultaten van de meest recente studie te beschrijven bij de verschillende indicaties (naaldpunctie en oppervlakkige chirurgische ingreep). In de studie van *Vaghadia et al.* was de lidocaïne/prilocaine pleister na 60-90 minuten inwerktijd effectiever dan placebo bij 51 volwassen patiënten na een vasculaire procedure (mediane VAS score = 8 mm (range: 0-92) versus 25 mm (range 0-98); P<0,01).¹⁴ Verder was in de studie van *Shaikh et al.* de lidocaïne/prilocaine crème effectiever dan de placebo crème bij 72 volwassen patiënten die een oppervlakkige chirurgische ingreep (n=94 ingrepen) ondergingen (mediane VAS score = 0,83 versus 1,86; P=0,009).¹⁵ Er zijn geen studies gevonden waarin de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine crème is vergeleken met de lidocaïne/prilocaine pleister bij patiënten die een oppervlakkige chirurgische ingreep ondergingen.

Discussie.

Het aantal patiënten dat geïnccludeerd werd in de studies waarin de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister werd bepaald was relatief klein. Dit geldt ook voor de meeste studies waarin de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine crème en de effectiviteit van de lidocaïne/prilocaine pleister werd bepaald. De resultaten van de studies wezen wel allemaal in dezelfde richting, namelijk dat de 3 geneesmiddelen effectiever waren dan de placebo pleister of placebo crème in de mate van pijnmindering.

Verder was in een direct vergelijkende studie de mate van pijnvermindering met de lidocaïne/tetracaïne vergelijkbaar met die met de lidocaïne/prilocaine crème, indien de inwerktijd van de pleister en crème wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt.

Een indirecte vergelijking tussen de effectiviteit van lidocaïne/tetracaïne pleister en vergeleken behandelingen wordt bemoeilijkt door verschillen in studieopzet (o.a. gebruikte pijnschalen) en studiepopulatie (o.a. gezonde vrijwilligers versus patiënten met een aandoening; het type ingreep). Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de mate van pijnmindering overeenkomstig tussen de lidocaïne/tetracaïne pleister en de lidocaïne/prilocaine crème en tussen de lidocaïne/tetracaïne

pleister en de lidocaïne/prilocaine pleister. Bij alle drie de geneesmiddelen ligt de mediane/gemiddelde VAS score tussen de 0,5 (5 mm) en 1,0 (10 mm) na een vasculaire procedure of oppervlakkige chirurgische ingreep.

5 Conclusie.

De lidocaïne/tetracaïne pleister is effectiever dan een placebo pleister m.b.t. pijnvermindering bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep. In een direct vergelijkende studie was de mate van pijnvermindering met de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die met de lidocaïne/prilocaine crème als de inwerktijd van de pleister en crème wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt. Deze conclusie wordt ondersteund door de resultaten van een indirecte vergelijking. Ook lijkt op basis van een indirecte vergelijking de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die van de lidocaïne/prilocaine pleister als de inwerktijd wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt.

15 3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Ongunstige effecten van lidocaïne/tetracaïne pleister, lidocaïne/prilocaine crème en lidocaïne/prilocaine pleister^{6,7,20}

	lidocaïne/tetracaïne pleister	lidocaïne/prilocaine crème	lidocaïne/prilocaine pleister
(zeer) vaak	Bleekheid; Erytheem; Oedeem; Uitslag.	Bleekheid; Erytheem; Oedeem (van voorbijgaande aard); Branderig gevoel, jeuk of warmte bij applicatieplaats.	Bleekheid; Erytheem; Oedeem (van voorbijgaande aard).
ernstig (zelden)	allergische of anafylactoïde reacties.	allergische of anafylactoïde reacties; Kans op methemoglobinemie.	allergische of anafylactoïde reacties; Kans op methemoglobinemie.

Evidentie.

De vaakst voorkomende bijwerkingen van de drie geneesmiddelen zijn bleekheid van de huid, erytheem en oedeem. Over het algemeen zijn de bijwerkingen van de lidocaïne/tetracaïne pleister, de lidocaïne/prilocaine crème en de lidocaïne/prilocaine pleister mild tot matig. In zeer zeldzame gevallen is na applicatie van lidocaïne/prilocaine pleister of crème methemoglobinemie gerapporteerd. Verder kunnen allergische of anafylactoïde reacties optreden die samenhangen met lidocaïne, tetracaïne of prilocaine.

Conclusie.

Over het algemeen zijn de bijwerkingen van de lidocaïne/tetracaïne pleister, de lidocaïne/prilocaine crème en de lidocaïne/prilocaine pleister mild tot matig. De meest voorkomende bijwerkingen zijn bleekheid van de huid, erytheem en oedeem.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met lidocaïne/tetracaïne pleister en vergeleken behandelingen*

	lidocaïne/tetracaïne pleister	lidocaïne/prilocaine crème	lidocaïne/prilocaine pleister
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X (2008)		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1988)	X (1988)

* Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie.

De ervaring met de lidocaïne/tetracaïne pleister is voldoende. De ervaring met zowel de lidocaïne/prilocaine crème als de pleister is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: De lidocaïne/prilocaine crème en de lidocaïne/prilocaine pleister zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met congenitale of idiopathische methemoglobinemie.

Specifieke groepen: De lidocaïne/tetracaïne pleister moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, nierfunctiestoornis of hartritmestoornis.

Interacties: Bij gelijktijdig gebruik van de lidocaïne/tetracaïne pleister, de lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister en klasse III antiaritmica (bv. amiodaron) dient men rekening te houden met additieve systemische toxiciteit. Verder dient men bij gelijktijdig gebruik van de lidocaïne/tetracaïne pleister en klasse I antiaritmica (bv. kinidine) rekening te houden met additieve systemische toxiciteit en dient ECG controle overwogen te worden. Mocht de lidocaïne/tetracaïne pleister gelijktijdig worden toegediend met andere producten die lidocaïne en/of tetracaïne bevatten, dan moet rekening worden gehouden met cumulatieve doses van alle producten. Geneesmiddelen die de klaring van lidocaïne verlagen (bv. cimetidine), kunnen potentieel toxische plasmaconcentraties veroorzaken, indien lidocaïne bij herhaling in hoge doses wordt aangebracht gedurende een lange periode. Prilocaïne in hoge doseringen kan een stijging van de methemoglobineconcentratie veroorzaken, vooral indien gelijktijdige behandeling plaatsvindt met andere geneesmiddelen die methemoglobinemie kunnen induceren (bv. sulfonamiden).

Waarschuwingen en voorzorgen: Vanwege oogirriterende eigenschappen is voorzichtigheid geboden bij gebruik van de lidocaïne/tetracaïne pleister, de lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister in de buurt van de ogen. De lidocaïne/tetracaïne pleister moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij individuen met een verhoogde gevoeligheid voor de systemische circuloire effecten van lidocaïne en tetracaïne, zoals mensen die ernstig ziek of verzwakt zijn. Verder bevat de pleister methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat die een (mogelijk vertraagde) allergische reactie kunnen veroorzaken. Lidocaïne heeft in concentraties boven 0,5-2% bacteriedodende en antivirale eigenschappen. Daarom moet het resultaat van intradermale injecties met levend vaccin (bv. BCG) zorgvuldig worden gevolgd. De lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister dienen, vanwege ototoxiciteit, niet te worden toegepast op niet intacte trommelvlieszen. Verder dient de combinatie van lidocaïne en prilocaïne voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met atopische dermatitis en kan een kortere inwerktijd (15-30 minuten) voldoende zijn. Aangezien onvoldoende gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot de absorptie, dient de combinatie van lidocaïne en prilocaïne niet te worden gebruikt op open wonden, behalve de crème bij ulcus cruris. Verder bevatten de crème en pleister polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie wat huidreacties kan veroorzaken.

Conclusie.

De lidocaïne/tetracaïne pleister is even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van lidocaïne/tetracaïne pleister en vergeleken behandelingen

	lidocaïne/tetracaïne pleister ²⁰	lidocaïne/prilocaïne crème ⁶	lidocaïne/prilocaïne pleister ⁷
toedieningswijze	cutaan	cutaan	cutaan
toedieningsfrequentie	<i>volwassenen:</i> 1-4 pleisters per 24 uur <i>kinderen:</i> 1-2 pleister per 24 uur	<i>volwassenen; bij kleine ingreep:</i> 2 gram <i>volwassenen; bij grote lichaamsopp. (in thuissituatie):</i> max. 60g en 600 cm ² <i>kinderen 1-5 jaar:</i> max. 10g en 100 cm ² <i>kinderen van 6-11 jaar:</i> max. 20g en 200 cm ²	<i>6 jaar en ouder:</i> max. 20 pleisters <i>1-5 jaar en ouder:</i> max. 10 pleisters
inwerktijd na aanbrengen	30 minuten	minimaal 1 uur en maximaal 5 uur (bij atopische dermatitis = 30 min)	tenminste 1 uur (bij atopische dermatitis = 30 min)

Discussie.

Bij de meeste patiënten kunnen de lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister alleen gebruikt worden indien een wachttijd van 60 minuten aanvaardbaar is. In de extramurale setting zal dit meestal het geval zijn.

Het aanbevolen max. lichaamsoppervlak dat verdoofd mag worden is kleiner met de lidocaïne/tetracaïne pleister dan met de lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister (zie tabel 7). Daar staat tegenover dat de lidocaïne/tetracaïne pleister een eenvoudigere en snellere behandeling is dan die met de lidocaïne/prilocaïne crème.

De lidocaïne/tetracaïne pleister bevat een bestandsdeel dat warmte vrijmaakt en een temperatuur van maximaal 40 graden Celsius kan bereiken, bij een gemiddelde temperatuur tussen 26 en 34 graden Celsius. Volgens de aanvrager maakt de warmte genererende cel de behandeling aangenaam en verhoogt het de effectiviteit. Volgens de registratieautoriteit¹⁹ en de Commissie Geneesmiddelen is de klinische relevantie van het bestanddeel gelimiteerd. Zo werd er bv. in een direct vergelijkende studie, na een inwerktijd van 35 minuten, geen verschil gevonden in het aantal keer dat werd misgeprikt bij kinderen die de lidocaïne/tetracaïne pleister hadden gekregen (bij 13 van de 100 venapuncties werd er misgeprikt) t.o.v. kinderen die de lidocaïne/prilocaïne pleister hadden gekregen (bij 12 van de 100 venapuncties werd er misgeprikt).¹⁸

Conclusie.

Het gebruiksgemak van de lidocaïne/tetracaïne pleister is even groot als dat van de lidocaïne/prilocaïne crème en pleister.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Voor oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpuncties bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen bij volwassenen heeft de lidocaïne/tetracaïne pleister een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van zowel de lidocaïne/prilocaïne crème als de lidocaïne/prilocaïne pleister.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CG

4a Claim van de fabrikant

“Rapydan 70mg/70 mg medicinale pleister is effectief en biedt voordelen ten opzichte van huidige therapieën in het verzorgen van lokale anesthesie bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassen patiënten bij wie een naaldpunctie of oppervlakkige chirurgische ingreep uitgevoerd moet worden. Dit wordt met name ondersteund door de CBO-richtlijn “Postoperatieve pijn” en Sedatie en/of analgesie bij kinderen” waarin toepassing van Rapydan wordt aanbevolen.”

4b Oordeel CG over de claim van de fabrikant

De lidocaïne/tetracaïne pleister is effectiever dan een placebo pleister m.b.t. pijnvermindering bij een naaldpunctie of een oppervlakkige chirurgische ingreep. In een direct vergelijkende studie was de mate van pijnvermindering met de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die met de lidocaïne/prilocaïne crème als de inwerktijd van de pleister en crème wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt. Deze conclusie wordt ondersteund door de resultaten van een indirecte vergelijking. Ook lijkt op basis van een indirecte vergelijking de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die van de lidocaïne/prilocaïne pleister als de inwerktijd wordt aangehouden zoals die in de 1B-teksten aanbevolen wordt. Verder zijn er geen grote verschillen in het bijwerkingprofiel van de drie geneesmiddelen. Er is meer ervaring met de lidocaïne/prilocaïne crème en de lidocaïne/prilocaïne pleister. Verder zijn er geen grote verschillen in gebruiksgemak en toepasbaarheid.

5. Literatuur

Zie pagina 11.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 24 juni 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 3/A/20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	lidocaïne/tetracaïne pleister	lidocaïne/prilocaine crème	lidocaïne/prilocaine pleister
prijs per pleister of 1 tube crème ^a	€5,50 per pleister^b	€4,39 per tube^c	€1,95 per pleister^d

^a Bron = Z-index (maart 2013)

^b De fabrikant heeft een prijs voorgesteld van €11 voor een verpakking (2 pleisters; excl. BTW). De afmeting van de pleister is ongeveer 8,5 bij 6,0 cm (51 cm²).

^c Een tube bevat 5 gram. Volgens de 1B-tekst wordt bij kinderen circa 1 gram gebruikt bij 10 cm² en bij volwassenen circa 1,5 gram per 10 cm².

^d De omvang van de pleister is onbekend.

Voorstel FK-advies:

10

Bij oppervlakteanesthesie van de huid in verband met naaldpuncties (bij kinderen vanaf 3 jaar en volwassenen) en bij oppervlakkige chirurgische ingrepen (bij volwassenen) is de effectiviteit van de lidocaïne/tetracaïne pleister vergelijkbaar met die van de lidocaïne/prilocaine crème en pleister. Indien uitstel van de naaldpunctie of oppervlakkige chirurgische ingreep met 60 minuten niet aanvaardbaar is, dan gaat de voorkeur uit naar de lidocaïne/tetracaïne pleister, omdat hierbij een inwerkijd van 30 minuten kan worden aangehouden.

Literatuur

- ¹ De Waard-van der Spek FB, van den Berg GM, Oranje PM. Lidocaïne-prilocaïne-crème; een aanwinst bij lokale anesthesie. NTVG 1991; 135: 1343-5.
- ² Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen. Utrecht, 2007. Beschikbaar via: www.cbo.nl
- ³ Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Conceptrichtlijn postoperatieve pijn. Utrecht, 2012. Beschikbaar via: www.2nvza.nl.
- ⁴ Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Richtlijn postoperatieve pijn. Utrecht, 2003. Beschikbaar via: www.anesthesiologie.nl.
- ⁵ Conceptrichtlijn sedatie en/of analgesie (PSA) op locaties buiten de operatiekamer. Deel III: Bij kinderen. Utrecht, 2009. Beschikbaar via <http://www.nva-ska.org>.
- ⁶ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van productkenmerken EMLA, hydrofiele crème 5%. Utrecht, 2012. Beschikbaar via: www.cbg-meb.nl.
- ⁷ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van productkenmerken EMLA, pleister. Utrecht, 2012. Beschikbaar via: www.cbg-meb.nl.
- ⁸ European Medicine Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London, 2003. Beschikbaar via www.ema.europa.eu
- ⁹ Sethna NF, Verghese ST, Hannallah RS, et al. A randomized controlled trial to evaluate S-Caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology*. 2005; 102: 403-8.
- ¹⁰ Curry SE, Finkel JC. Use of the Synera patch for local anesthesia before vascular access procedures: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Med* 2007; 8: 497-502.
- ¹¹ EUSA Pharma (Europe) Ltd. Clinical Overview. Rapydan 70mg/70mg Medicated Plaster.
- ¹² Sawyer J, Febbraro S, Masud S, et al. Heated lidocaine/tetracaine patch (Synera, Rapydan) compared with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for topical anaesthesia before vascular access. *Br J Anaesth* 2009; 102: 210-5.
- ¹³ Robieux I, Eliopoulos C, Hwang P, et al. Pain perception and effectiveness of the eutectic mixture of local anesthetics in children undergoing venipuncture. *Pediatr Res* 1992; 32: 520-3.
- ¹⁴ Vaghadia H, al-Ahdal OA, Nevin K. EMLA patch for intravenous cannulation in adult surgical outpatients. *Can J Anaesth* 1997; 44: 798-802.
- ¹⁵ Shaikh FM, Naqvi SA, Grace PA. The influence of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaïne on minor surgical procedures: a randomized controlled double-blind trial. *Dermatol Surg* 2009; 35: 948-51.
- ¹⁶ Shomaker TS, Zhang J, Love G, et al. Evaluating skin anesthesia after administration of a local anesthetic system consisting of an S-Caine patch and a controlled heat-aided drug delivery (CHADD) patch in volunteers. *Clin J Pain* 2000; 16: 200-4.
- ¹⁷ Wallace MS, Kopecky EA, Ma T, et al. Evaluation of the depth and duration of anesthesia from heated lidocaine/tetracaine (Synera) patches compared with placebo patches applied to healthy adult volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 507-13.
- ¹⁸ Soltesz S, Dittrich K, Teschendorf P, et al. Topical anesthesia before vascular access in children. Comparison of a warmth-producing lidocaine-tetracaine patch with a lidocaine-prilocaïne patch. *Anaesthesist* 2010; 59: 519-23.
- ¹⁹ Läkemedelsverket. PAR Scientific discussion. Rapydan, medicated patch Lidocaine 70 mg/Tetracaine 70 mg. Upsalla, 2007.
- ²⁰ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van productkenmerken Rapydan 70mg/70 mg medicinale pleister. Utrecht, 2011. Beschikbaar via: www.cbg-meb.nl.