

FOLLETO DE INFORMACION LA PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Versatis 5% parche adhesivo medicamentoso

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche adhesivo de 14 cm x 10 cm contiene 700 mg (5% en p/p) de lidocaína (50 mg de lidocaína por gramo de base adhesiva)

Excipientes con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo 14 mg

Parahidroxibenzoato de propilo 7 mg

Propilenglicol 700 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche adhesivo medicamentoso

Parche blanco de hidrogel con material adhesivo que se aplica a un soporte de tereftalato de polietileno no tejido con la grabación "Lidocaine 5%" y cubierto con una lámina despegable de tereftalato de polietileno

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Versatis está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado con una infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética, NPH).

Versatis está indicado para el tratamiento del dolor neuropático localizado (DNL).

4.2 Posología y forma de administración

Pacientes adultos y de edad avanzada

El área dolorosa debe cubrirse con el parche una vez al día hasta 12 horas dentro de un período de 24 horas. Sólo debe utilizarse el número de parches que sean necesarios para un tratamiento eficaz. Cuando sea necesario, los parches pueden

cortarse en tamaños más pequeños, con tijeras, antes de retirar la lámina despegable. En total, no deben utilizarse más de tres parches al mismo tiempo.

El parche debe aplicarse en la piel intacta, seca y no irritada (p.ej., después de la curación del herpes zoster en el caso de neuralgia postherpética, NPH).

Cada parche debe llevarse durante un tiempo no superior a 12 horas. El intervalo posterior sin parche debe ser de al menos 12 horas. El parche puede aplicarse durante el día o durante la noche.

El parche debe aplicarse en la piel inmediatamente después de extraerse del sobre y de retirar la lámina despegable de la superficie del gel. Los vellos en el área afectada deben cortarse con unas tijeras (no afeitarse).

El resultado del tratamiento debe reevaluarse después de 2-4 semanas. Si no ha habido respuesta a Versatis después de este periodo o si un posible efecto de alivio sólo pueda relacionarse con las propiedades protectoras de la piel del parche, el tratamiento debe suspenderse (ver secciones 4.4 y 5.1). El uso prolongado de Versatis en estudios clínicos ha demostrado que el número de parches utilizados fue disminuyendo con el tiempo. Por consiguiente, el tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos para determinar si la cantidad de parches necesarios para cubrir el área dolorosa se puede reducir o si se puede ampliar el periodo sin parche.

No se recomienda el uso en pacientes menores a los 18 años de edad debido a la falta de datos en este grupo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El parche está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales de tipo amida, p. ej., bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína.

No debe aplicarse el parche en piel inflamada o lesionada, como lesiones de herpes zoster activas, dermatitis atópica o heridas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

El parche no debe aplicarse en las membranas mucosas. Debe evitarse el contacto de los ojos con el parche.

El parche contiene propilenglicol, que puede producir irritación cutánea. También contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo, los cuales pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

El parche debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se han observado interacciones clínicamente relevantes en estudios clínicos con el parche.

Debido a que las concentraciones plasmáticas máximas de lidocaína observadas en ensayos clínicos con el parche eran bajas (ver sección 5.2), una interacción farmacocinética clínicamente relevante es poco probable.

A pesar de que la absorción de lidocaína por la piel es baja normalmente, el parche debe utilizarse con precaución en los pacientes que reciben medicamentos antiarrítmicos de clase I (p. ej., tocaínida, mexiletina) y otros anestésicos locales, porque no puede descartarse el riesgo de efectos sistémicos aditivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La lidocaína atraviesa la placenta. Sin embargo, no existen datos suficientes sobre el uso de la lidocaína en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican que la lidocaína tenga potencial teratogénico (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. Por lo tanto, Versatis no debería utilizarse durante el embarazo a menos que fuera claramente necesario.

Lactancia

La lidocaína se excreta en la leche materna. Sin embargo, no hay estudios acerca del parche adhesivo en mujeres en la lactancia. Como el metabolismo de la lidocaína ocurre de forma relativamente rápida y casi por completo en el hígado, se espera que sólo se excreten niveles muy bajos de lidocaína en la leche materna.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles acerca de la fertilidad. Estudios en animales no mostraron efectos en la fertilidad femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad de conducir y operar máquinas. Un efecto en la capacidad para conducir y operar máquinas es poco probable porque la absorción sistémica es mínima (ver sección 5.2).

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se puede esperar que aproximadamente el 16% de los pacientes experimente reacciones adversas. Se trata de reacciones localizadas que se deben a la naturaleza del medicamento.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente eran reacciones en el lugar de administración incluyendo eritema, erupción cutánea, prurito en el lugar de aplicación, ardor en el lugar de aplicación, dermatitis en el lugar de aplicación, eritema en el lugar de aplicación, vesículas en el lugar de aplicación, dermatitis, irritación cutánea y prurito.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas que se reportaron en estudios de pacientes con neuralgia posherpética que recibieron el parche. Se enumeran por clase de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$; $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1,000$; $< 1/100$); raras ($> 1/10,000$; $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse con base en los datos disponibles).

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas que se reportaron en estudios de pacientes quienes recibieron el parche. Se enumeran por clase de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$; $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1,000$; $< 1/100$); raras ($> 1/10,000$; $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse con base en los datos disponibles).

Sistema corporal	Reacción adversa al Medicamento
<u>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</u>	
Poco frecuente	Lesión cutánea
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	
Poco frecuente	Herida cutánea
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	
Muy frecuente	Reacciones en el lugar de administración

Las siguientes reacciones se observaron en pacientes quienes reciben el parche bajo condiciones postcomercialización:

Sistema corporal	Reacción adversa al medicamento
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Muy raras	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	
Muy raras	Herida abierta

Todas las reacciones adversas eran predominantemente de intensidad leve y moderada. Menos del 5% de ellas condujeron a una suspensión del tratamiento.

Son poco probables las reacciones adversas sistémicas después del uso adecuado del parche porque la concentración sistémica de lidocaína es muy baja (ver sección 5.2). Las reacciones adversas sistémicas a la lidocaína son similares en naturaleza a las observadas con otros agentes anestésicos locales de tipo amida (ver sección 4.9).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con el parche es poco probable, pero no puede descartarse que un uso inadecuado, como el uso de un número mayor de parches al mismo tiempo, con un periodo de aplicación prolongado, o el uso del parche en piel con lesiones pueda conducir a concentraciones plasmáticas más elevadas de lo normal. Los posibles signos de toxicidad sistémica serán de naturaleza similar a los observados después de la administración de la lidocaína como agente anestésico local y pueden incluir los siguientes signos y síntomas:

mareo, vómito, somnolencia, convulsiones, midriasis, bradicardia, arritmia y shock.

Además, las interacciones medicamentosas conocidas relacionadas con las concentraciones sistémicas de la lidocaína con los beta bloqueadores, los inhibidores de CYP3A4 (p.ej., derivados de imidazol, macrólidos) y los agentes antiarrítmicos podrían llegar a ser relevantes con una sobredosis.

En el caso de una sospecha de sobredosis, debería retirarse el parche adhesivo y deberían tomarse medidas de soporte según sea clínicamente necesario. No existe ningún antídoto para la lidocaína.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos locales, amidas

Código ATC: N01 BB02

Mecanismo de acción

El parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% tiene un doble mecanismo de acción: la acción farmacológica de la lidocaína y la acción mecánica del parche que protege el área hipersensibilizada.

Estudios demostraron que la lidocaína contenida en el parche, cuando se difunde de manera continua en la piel, produce un efecto analgésico local. El mecanismo por el que se produce este efecto se debe a una estabilización de las membranas neuronales, la cual es considerada la causa de una regulación a la baja de los canales del sodio, conduciendo así a una reducción del dolor.

Eficacia clínica

El manejo del dolor en la NPH es difícil. La eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% en el tratamiento de NPH se demostró en algunos estudios clínicos. Además, ofrece alivio sintomático del componente alodínico en algunos casos.

El manejo del dolor en la DNL es difícil. La eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% en el tratamiento de DNL se demostró en algunos estudios clínicos. Además, ofrece alivio sintomático del componente alodínico en algunos casos.

Se realizaron dos estudios doble ciego principales para evaluar la eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%.

Se realizaron dos estudios doble ciego principales para evaluar la eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% en la NPH.

En el primer estudio, se seleccionaron pacientes que habían respondido producto. Fue un estudio de diseño cruzado de 14 días de tratamiento con el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% seguido por placebo o viceversa. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la salida. La mediana de tiempo hasta la salida del estudio debido a ineficacia para pacientes tratados con placebo fue de 4 días, y para pacientes tratados con el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% fue de 14 días (valor de $p < 0.001$); ninguno de los pacientes en tratamiento con el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% abandonó el estudio durante el período de tratamiento de dos semanas.

En el segundo estudio, se reclutaron 265 pacientes con neuralgia posherpética a los cuales se les asignaron ocho semanas de tratamiento activo abierto con el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%. En este contexto no controlado, aproximadamente el 50% de los pacientes respondieron al tratamiento. Se aleatorizó a un total de 71 pacientes a que recibieran placebo o el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%, administrado durante 2-14 días. El criterio de valoración principal se definió como falta de eficacia en dos días consecutivos lo cual condujo a la retirada del tratamiento. Hubo 9/36 pacientes en tratamiento con el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% y 16/35 pacientes con placebo que se retiraron por una falta de beneficio del tratamiento.

En otro estudio abierto controlado se encontró una eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% comparable a la pregabalina en 98 pacientes con NPH con un perfil de seguridad favorable para el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%.

En otro estudio abierto controlado se encontró una eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% comparable a la pregabalina en 98 pacientes con NPH y 213 pacientes con polineuropatía diabética (PND) con un perfil de seguridad favorable para el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5%. La eficacia del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% en DNL asociado con diferentes condiciones clínicas, que no fueran NPH, se investigó en 23 ensayos adicionales. Los resultados de estos estudios aleatorizados controlados y abiertos de-mostraron un alivio de dolor clínicamente relevante y respaldan el uso del parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% para el tratamiento del dolor en sujetos con varias condiciones de DNL tales como DPN, el componente neuropático de la osteoartritis de la rodilla o el síndrome del túnel carpiano, dolor neuropático postraumático quirúrgico o crónico, dolor neuropático localizado periférico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando el parche adhesivo medicamentoso de lidocaína al 5% se utiliza conforme a la dosis máxima recomendada (3 parches aplicados simultáneamente durante 12 h), alrededor de $3 \pm 2\%$ de la dosis de lidocaína total aplicada está disponible sistémicamente y es similar para las administraciones únicas y múltiples.

Un análisis de la cinética de poblaciones de los estudios de eficacia clínica en pacientes con NPH reveló una concentración máxima media de lidocaína de 45 ng/ml después de la aplicación de 3 parches simultáneamente 12 h al día después de la aplicación repetida durante hasta un año. Esta concentración coincide con la observación en estudios de farmacocinética en pacientes con NPH (52 ng/ml) y en voluntarios sanos (84 ng/ml y 125 ng/ml).

Para la lidocaína y sus metabolitos MEGX, GX y 12,6-xilidina, no se encontró tendencia a la acumulación y se alcanzaron las concentraciones en el equilibrio en los primeros cuatro días.

El análisis cinético de poblaciones indicó que al aumentar el número de 1 a 3 parches aplicados simultáneamente, la exposición sistémica aumentó menos que proporcionalmente al número de parches empleados.

Distribución

Después de la administración intravenosa de lidocaína a voluntarios sanos, se observó que el volumen de distribución era 1.3 ± 0.4 l/kg (media \pm D.E., $n = 15$; rango 0.9 – 2.3 l/kg). El volumen de distribución de la lidocaína no mostró dependencia respecto a la edad, disminuye en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y aumenta en los pacientes con enfermedad hepática. A las concentraciones plasmáticas producidas por la aplicación del parche, aproximadamente el 70% de la lidocaína se une a proteínas plasmáticas. La lidocaína atraviesa la barrera placentaria y hematoencefálica, probablemente por difusión pasiva.

Biotransformación

La lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado a varios metabolitos. La principal vía metabólica de la lidocaína es la N-desalquilación a monoetilglucinexilidida (MEGX) y glucinexilidida (GX), que son ambos menos activos que la lidocaína y están disponibles en concentraciones bajas. Estos metabolitos se hidrolizan a 2,6-xilidina, la cual se convierte en 4-hidroxi-2,6-xilidina conjugada.

El metabolito, 2,6-xilidina, tiene una actividad farmacológica desconocida, pero muestra potencial carcinógeno en ratas (ver sección 5.3). Un análisis de la cinética de poblaciones reveló una concentración máxima media de 2,6-xilidina de 9 ng/ml después de aplicaciones diarias repetidas durante hasta un año. Este hallazgo se confirmó en un estudio de farmacocinética de fase I. No se dispone de datos sobre el metabolismo de la lidocaína en la piel.

Eliminación

La lidocaína y sus metabolitos se excretan por los riñones. Más del 85% de la dosis se encuentra en la orina en forma de metabolitos o principio activo. Menos del 10% de la dosis de lidocaína se excreta de forma inalterada. El principal metabolito en la orina es un conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, el cual representa alrededor del 70% a 80% de la dosis excretada en la orina. En el ser humano, la 2,6-xilidina se excreta en la orina a una concentración de menos del 1% de la dosis. La vida media de eliminación de la lidocaína después de la aplicación del parche adhesivo en 20 voluntarios sanos es de 7.6 horas. La excreción de lidocaína y sus metabolitos puede retrasarse en la insuficiencia cardíaca, renal o hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos se observaron efectos solamente a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición humana máxima, lo cual indica poca relevancia para su uso clínico.

La lidocaína HCl no ha mostrado genotoxicidad cuando se investiga in vitro o in vivo. Su producto y metabolito de la hidrólisis, la 2,6-xilidina, mostró una actividad genotóxica mixta en varios ensayos, especialmente después de la activación metabólica.

No se han realizado estudios de carcinogenia con la lidocaína. Los estudios realizados con el metabolito 2,6-xilidina mezclado en la dieta de ratas macho y hembra condujeron a citotoxicidad relacionada con el tratamiento y se observaron hiperplasia del epitelio olfativo nasal y carcinomas y adenomas de la cavidad nasal. Se encontraron cambios tumorigenos también en el hígado y el tejido subcutáneo. Debido a que el riesgo para los seres humanos no está claro, debe evitarse el tratamiento a largo plazo con dosis altas de lidocaína.

La lidocaína no tuvo efecto sobre la capacidad reproductiva general, sobre la fertilidad de las hembras o el desarrollo embriofetal/teratogenicidad en ratas a concentraciones plasmáticas de hasta 50 veces superiores a las observadas en los pacientes.

Los estudios en animales son incompletos en relación con la fertilidad de los machos, el parto o el desarrollo postnatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Capa autoadhesiva: glicerol, sorbitol líquido (E420), cristalizante, carmelosa sódica (E466), propilenglicol (E1520), urea, caolín pesado, ácido tartárico (E334), gelatina, alcohol polivinílico, glicinato de aluminio, edetato disódico, parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), ácido poliacrílico, poliacrilato sódico, agua purificada,

Tejido de soporte: Tereftalato de polietileno (PET)

Lámina de liberación: Tereftalato de polietileno

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Caducidad

El periodo de caducidad del medicamento en el sobre cerrado es de 3 años.
Después de abrir por primera vez el sobre, los parches deben utilizarse dentro de 14 días siguientes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.
Después de primera apertura: Mantener el sobre herméticamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre resellable compuesto de papel/polietileno/aluminio/copolímero etileno ácido metacrílico con 5 parches adhesivos.
Cada caja contiene 5 parches adhesivos empacados en 1 sobre respectivamente.

6.6 Precauciones especiales de desecho

Después del uso, el parche todavía contiene principio activo. Después de la retirada, los parches adhesivos utilizados deben doblarse por la mitad, con el lado adhesivo hacia dentro, de modo que la capa autoadhesiva no esté expuesta, y debe desecharse el parche.

Todo producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.