

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Versatis 700 mg apósito adhesivo medicamentoso

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada apósito adhesivo de 14 cm x 10 cm contiene 700 mg (equivalente a 5% en p/p) de lidocaína.

Excipiente(s) con efecto conocido

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 14 mg

Parahidroxibenzoato de propilo (E216) 7 mg

Propilenglicol (E1520) 700 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Apósito adhesivo medicamentoso

Apósito 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 de liberación hecha de una película de tereftalato de polietileno.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Versatis está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zóster (neuralgia posherpética, NPH) en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Pacientes adultos y de edad avanzada

El área dolorosa debe cubrirse con el apósito una vez al día hasta 12 horas dentro de un periodo de 24 horas. Sólo debe usarse el número de apósitos que sean necesarios para un tratamiento eficaz. Cuando sea necesario, los apósitos pueden cortarse en tamaños más pequeños, con tijeras, antes de retirar la lámina de liberación. En total, no deben usarse más de tres apósitos al mismo tiempo.

El apósito debe ponerse en la piel intacta, seca y no irritada (después de la curación del herpes).

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

El apósito debe ponerse en la piel inmediatamente después de extraerse del sobre y de retirar la lámina de liberación de la superficie del gel. Deben cortarse con unas tijeras (no afeitarse) los pelos que haya en el área afectada.

El resultado del tratamiento debe reevaluarse después de 2-4 semanas. Si no ha habido respuesta a Versatis después de este periodo (durante el tiempo de uso del apósito y/o durante el intervalo sin apósito), el

tratamiento debe suspenderse, porque los riesgos potenciales pueden superar a los beneficios en este contexto (ver secciones 4.4 y 5.1). El uso prolongado de Versatis en estudios clínicos ha demostrado que el número de apósitos utilizados fue disminuyendo con el tiempo. Por consiguiente, el tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos para decidir si la cantidad de apósitos necesarios para cubrir el área dolorosa se puede reducir o si se puede ampliar el periodo sin apósito.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no se precisa un ajuste de la dosis. Versatis deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no se precisa un ajuste de la dosis. Versatis deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Versatis en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. El apósito está también contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales de tipo amida, p. ej., bupivacaína, etidocaína, mepivacaína y prilocaína.

No debe ponerse el apósito en la piel inflamada o lesionada, como lesiones de herpes zóster activas, dermatitis atópica o heridas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

El apósito contiene propilenglicol (E1520), que puede producir irritación de la piel. También contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216), que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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

Se ha demostrado que uno de los metabolitos de la lidocaína, la 2,6 xilidina, es genotóxico y carcinógeno en ratas (ver sección 5.3). Se ha demostrado que los metabolitos secundarios son mutagénicos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En consecuencia, el tratamiento a largo plazo con Versatis sólo está justificado si hay un beneficio terapéutico para el paciente (ver sección 4.2).

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 apósito.

Como las concentraciones plasmáticas máximas de lidocaína observadas en ensayos clínicos con el apósito fueron bajas (ver sección 5.2), es poco probable una interacción farmacocinética clínicamente relevante.

Aunque normalmente la absorción de lidocaína por la piel es baja, el apósito debe usarse con precaución en los pacientes que reciben medicamentos antiarrítmicos de clase I (p. ej., tocainida, 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 la utilización de 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 seres humanos. Por tanto, Versatis no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles sobre la fertilidad. Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto sobre la fertilidad femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Es poco probable un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, 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 experimenten reacciones adversas. Se trata de reacciones localizadas debidas a la naturaleza del medicamento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron reacciones en el lugar de administración (tales como quemazón, dermatitis, eritema, prurito, erupción, irritación cutánea y vesículas).

La tabla siguiente enumera las reacciones adversas que se han comunicado en estudios de pacientes con neuralgia posherpética que recibieron el apósito. Se enumeran por clasificación de órganos sistémicos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema corporal	Reacción adversa medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Lesión cutánea
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes	Lesiones cutáneas traumáticas
Trastornos generales y alteraciones en el	

lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de administración

Se han observado las siguientes reacciones en pacientes que recibieron el apósito adhesivo en condiciones de poscomercialización:

Sistema corporal	Reacción adversa medicamentosa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy raras	Herida abierta
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Todas las reacciones adversas fueron fundamentalmente de intensidad leve y moderada. De ellas, menos del 5% condujeron a suspensión del tratamiento.

Son poco probables las reacciones adversas sistémicas si se usa adecuadamente el apósito, 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis con el apósito es poco probable, pero no puede descartarse que un uso inadecuado, como el uso de un número mayor de apósitos al mismo tiempo, con un periodo de aplicación prolongado, o el uso del apósito 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 lidocaína como agente anestésico local y pueden incluir los siguientes signos y síntomas:

mareos, vómitos, somnolencia, convulsiones, midriasis, bradicardia, arritmia y shock.

Además, las interacciones medicamentosas conocidas relacionadas con las concentraciones sistémicas de lidocaína con los betabloqueantes, los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., derivados del imidazol, macrólidos) y los agentes antiarrítmicos podrían hacerse relevantes con una sobredosis.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos locales, amidas

Código ATC: N01 BB02

Mecanismo de acción

Versatis tiene un mecanismo de acción doble: la acción farmacológica de la lidocaína difundida y la acción mecánica del apósito de hidrogel que protege el área hipersensibilizada.

La lidocaína contenida en el apósito de Versatis se difunde de manera continua en la piel, produciendo un efecto analgésico local. El mecanismo por el que se produce este efecto se debe a una estabilización de las membranas neuronales, que se piensa que causa disminución del funcionamiento de los canales del sodio, conduciendo a una reducción del dolor.

Eficacia clínica y seguridad

El manejo del dolor en la NPH es difícil. Hay pruebas de eficacia con Versatis en el alivio sintomático del componente alodínico de la NPH en algunos casos (ver sección 4.2).

Se ha demostrado la eficacia de Versatis en estudios de neuralgia posherpética.

Se han realizado dos estudios controlados principales para evaluar la eficacia del apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína 700 mg.

En el primer estudio, los pacientes fueron reclutados de una población que ya se consideraba que respondía al producto. Fue un estudio de diseño cruzado de 14 días de tratamiento con apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína 700 mg seguido por placebo o viceversa. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la retirada, que se producía cuando los pacientes experimentaron un alivio del dolor dos puntos menor que la respuesta normal en una escala de seis puntos (que va desde el peor control del dolor a alivio completo). Hubo 32 pacientes, de los cuales 30 completaron el estudio. La mediana de tiempo hasta la retirada con placebo fue de 4 días y con el tratamiento activo fue de 14 días (valor de $p < 0,001$); ninguno de los pacientes en tratamiento activo abandonó el estudio durante el periodo de tratamiento de dos semanas.

En el segundo estudio, se reclutaron 265 pacientes con neuralgia posherpética y se les asignó que recibieran ocho semanas de tratamiento activo abierto con apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína 700 mg. En este contexto no controlado, aproximadamente el 50% de los pacientes respondieron al tratamiento en una medida de al menos cuatro puntos en una escala de seis puntos (que iba desde el peor control del dolor a alivio completo). Se aleatorizó a un total de 71 pacientes a que recibieran placebo o apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína 700 mg, administrado durante 2-14 días. El criterio de valoración principal se definió como falta de eficacia en dos días consecutivos debido a que su alivio del dolor era dos puntos menos que su respuesta normal en una escala de seis puntos (que iba desde el peor control del dolor a alivio completo) que condujo a la retirada del tratamiento. Hubo 9/36 pacientes en tratamiento activo y 16/35 pacientes con placebo que se retiraron por falta de beneficio del tratamiento.

Los análisis post hoc del segundo estudio demostraron que la respuesta inicial fue independiente de la duración de la NPH preexistente. Sin embargo, la idea de que los pacientes con mayor duración de la NPH (> 12 meses) se benefician más del tratamiento activo se ve respaldada por el hallazgo de que este grupo de pacientes tenía más tendencia a abandonar por falta de eficacia cuando cambiaron a placebo durante la parte de retirada a doble ciego de este estudio.

En un ensayo abierto y controlado, Versatis sugirió una eficacia comparable a pregabalina en 98 pacientes con NPH, con un perfil favorable de seguridad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando el apósito adhesivo medicamentoso de lidocaína 700 mg se usa de acuerdo con la dosis máxima recomendada (3 apósitos utilizados 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 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 utilización de 3 apósitos simultáneamente 12 h al día después de la aplicación repetida hasta durante un año. Esta concentración está de acuerdo con la observación en estudios de farmacocinética en pacientes con NPH (52 ng/ml) y en voluntarios sanos (85 ng/ml y 125 ng/ml).

Para la lidocaína y sus metabolitos MEGX, GX y 2,6-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 apósitos utilizados simultáneamente, la exposición sistémica aumentó menos que proporcionalmente al número de apósitos empleados.

Distribución

Después de la administración intravenosa de lidocaína a voluntarios sanos, se observó que el volumen de distribución era $1,3 \pm 0,4$ l/kg (media \pm D.E., n = 15). El volumen de distribución de la lidocaína no mostró dependencia respecto a la edad, disminuye en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y aumenta en los pacientes con enfermedad hepática. A las concentraciones plasmáticas producidas por la utilización del apósito, aproximadamente el 70% de la lidocaína se une a proteínas plasmáticas. La lidocaína atraviesa las barreras placentaria y hematoencefálica, presumiblemente por difusión pasiva.

Metabolismo o Biotransformación

La lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado a varios metabolitos. La principal vía metabólica de la lidocaína es la N-desalquilación a monoetilglicinexilidida (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, que 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 cinética de poblaciones reveló una concentración máxima media de 2,6-xilidina de 9 ng/ml después de aplicaciones diarias repetidas hasta durante 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 encuentran en la orina en forma de metabolitos o principio activo. Menos del 10% de la dosis de lidocaína se excreta inalterada. El principal metabolito en la orina es un conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, que representa alrededor del 70% al 80% de la dosis excretada en la orina. La 2,6-xilidina se excreta en la orina en el ser humano a una concentración de menos del 1% de la dosis. La vida media de eliminación de la lidocaína después de la utilización del apósito adhesivo en voluntarios sanos es de 7,6 horas. La excreción de lidocaína y sus metabolitos puede retrasarse en la insuficiencia cardiaca, renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

La lidocaína HCl no ha mostrado genotoxicidad cuando se ha investigado *in vitro* o *in vivo*. Su producto y metabolito de 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 carcinogénesis 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 tumorígenos también en el hígado y el tejido subcutáneo. Como 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

carmelosa sódica

propilenglicol (E1520)

urea

caolín pesado

ácido tartárico

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 procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura: 14 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.

Después de la primera apertura: Mantener el sobre herméticamente cerrado para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobre con cierre hermético compuesto de papel/polietileno/aluminio/copolímero etileno ácido metacrílico con 5 apósitos adhesivos.

Cada caja contiene 5, 10, 20, 25 ó 30 apósitos adhesivos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después del uso, el apósito todavía contiene principio activo. Después de la retirada, los apósitos adhesivos usados deben doblarse por la mitad, con el lado adhesivo hacia dentro, de modo que la capa autoadhesiva no se vea expuesta y debe desecharse el apósito.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71848

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 Marzo 2010

Fecha de la última renovación: 05 Enero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018