

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Versatis 700 mg emplastru medicamentos

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare emplastru cu dimensiunile 10 cm x 14 cm conține 700 mg de lidocaină (echivalent cu 5% în procente de masă).

Excipienți cu efect cunoscut:

p-hidroxibenzoat de metil (E 218) 14 mg

p-hidroxibenzoat de propil (E 216) 7 mg

Propilenglicol (E 1520) 700 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emplastru medicamentos

Emplastru alcătuit din strat adeziv format din hidrogel alb care este aplicat pe un strat de susținere sintetic din fibră nețesută de tereftalat de polietilenă, tipărit cu "Lidocaină 5%", și acoperit cu o folie protectoare din tereftalat de polietilenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Versatis este indicat pentru ameliorarea durerii neuropate asociată cu o infecție anterioară cu herpes zoster (nevralgie postherpetică, NPH) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți adulți și vârstnici

Zona dureroasă trebuie acoperită cu un emplastru o dată pe zi, care trebuie menținut timp de maxim 12 ore în interval de 24 ore. Trebuie utilizat numai acel număr de emplastre care este necesar pentru un tratament eficient. Dacă este necesar, emplastrele pot fi tăiate cu ajutorul unei foarfece în bucăți mai mici, înainte de îndepărtarea foliei protectoare. În total, nu trebuie utilizate mai mult de 3 emplastre în același timp.

Emplastrul trebuie aplicat pe tegument indemn, uscat, neiritat (după vindecarea veziculelor).

Fiecare emplastru trebuie purtat pe o perioadă de cel mult 12 ore. Între 2 aplicații succesive de emplastre trebuie păstrat un interval liber de cel puțin 12 ore. Emplastrul poate fi aplicat pe timpul zilei sau pe timpul nopții.

Emplastrul trebuie aplicat pe tegument imediat după scoaterea acestuia din plic și după îndepărtarea foliei protectoare de pe suprafața cu gel. Părul de pe zona afectată trebuie îndepărtat cu ajutorul unei foarfece (nu trebuie ras).

Rezultatul tratamentului trebuie reevaluat după 2-4 săptămâni. Dacă nu s-a înregistrat niciun răspuns terapeutic la Versatis după această perioadă (în perioada în care emplastrul este purtat și/sau în intervalul liber), tratamentul trebuie întrerupt deoarece, în acest context, riscurile potențiale ar putea depăși beneficiile (vezi pct. 4.4 și 5.1). Utilizarea de lungă durată a Versatis în studii clinice a arătat că numărul de emplastre utilizate a scăzut în timp. Prin urmare, tratamentul trebuie reevaluat periodic pentru a decide posibilitatea reducerii suprafeței de emplastru necesară pentru a acoperi zona dureroasă, sau dacă poate fi extins intervalul de timp fără emplastru.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Versatis trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Versatis trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Versatis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. De asemenea, emplastrul este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alte anestezice locale de tip amidic, de exemplu bupivacaină, etidocaină, mepivacaină și prilocaină.

Emplastrul nu trebuie aplicat pe tegumente inflamate sau lezate, cum sunt leziuni determinate de infecția herpes zoster activ, dermatită atopică sau plăgi.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Emplastrul nu trebuie aplicat pe mucoase. Trebuie evitat contactul emplastrului cu ochii. Emplastrul conține propilenglicol (E 1520), care poate cauza iritație cutanată. De asemenea, conține para-hidroxibenzoat de metil (E 218) și para-hidroxibenzoat de propil (E 216), care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate). Emplastrul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

S-a dovedit că unul dintre metaboliții lidocainei, 2,6-xilidina, determină efecte genotoxice și carcinogene la șobolan (vezi pct. 5.3). S-a dovedit că metaboliții secundari prezintă efecte mutagene. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestor constatări. Ca urmare, tratamentul de lungă durată cu Versatis este justificat numai dacă există un beneficiu terapeutic pentru pacient (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile. În cadrul studiilor clinice în care a fost utilizat emplastrul nu au fost observate interacțiuni relevante din punct de vedere clinic. Deoarece concentrațiile plasmatice maxime de lidocaină observate în cadrul studiilor clinice în care a fost utilizat emplastrul au fost mici (vezi pct. 5.2), este puțin probabilă o interacțiune farmacocinetică relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate că, în mod obișnuit, absorbția lidocainei la nivel cutanat este mică, emplastrul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează antiaritmice din clasa I (de exemplu tocainidă, mexiletină) și alte anestezice locale, deoarece riscul de apariție a unor efecte sistemice aditive nu poate fi exclus.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Lidocaina traversează bariera feto-placentară. Cu toate acestea, nu există date adecvate privind utilizarea lidocainei la gravide.

Studiile la animale nu indică un potențial teratogen pentru lidocaină (vezi pct. 5.3).

Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ca urmare, Versatis nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Lidocaină se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, nu există studii privind utilizarea emplastrului la femeile care alăptează. Deoarece metabolizarea lidocainei este relativ rapidă și se realizează aproape complet la nivel hepatic, este de așteptat ca numai cantități foarte mici de lidocaină să fie excretate în laptele uman.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la fertilitate. Studiile efectuate la animale nu au arătat efecte asupra fertilității femelelor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este puțin probabil să apară efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece absorbția sistemică este minimă (vezi pct. 5.2).

4.8 Reacții adverse

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

La aproximativ 16% din pacienți sunt așteptate să apară reacții adverse. Acestea sunt reacții adverse locale, datorate căii de administrare.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost reacțiile la locul de administrare (cum sunt senzație de arsură, dermatită, eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, iritație cutanată și vezicule).

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor efectuate la pacienți cu nevralgie postherpetică la care s-au utilizat emplastre. Aceste reacții adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele de apariție sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
mai puțin frecvente	Leziuni cutanate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
mai puțin frecvente	Leziuni cutanate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
foarte frecvente	Reacții la locul de administrare

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului, la pacienți la care s-au utilizat emplastre :

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
foarte rare	Plagă deschisă
Tulburări ale sistemului imunitar	
foarte rare	Reacție anafilactică Hipersensibilitate

Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară sau moderată. Dintre acestea, mai puțin de 5% au determinat întreruperea tratamentului.

În cazul utilizării adecvate a emplastrului, este puțin probabilă apariția reacțiilor adverse sistemice, deoarece concentrația sistemică de lidocaină este foarte scăzută (vezi pct. 5.2). Reacțiile adverse sistemice determinate de lidocaină sunt similare celor observate în cazul altor anestezice locale de tip amidic (vezi pct. 4.9).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu emplastre este puțin probabil să se producă, dar nu poate fi exclus în cazul utilizării neadecvate, cum este aplicarea unui număr mai mare de emplastre concomitent, cu menținerea emplastrului la locul de aplicare pentru o perioadă mai lungă de timp decât cea recomandată sau aplicarea emplastrului pe tegumente lezate, ceea ce duce la concentrații plasmatice mai mari decât în mod normal. Reacțiile adverse care pot să apară în caz de toxicitate sistemică sunt similare celor observate în cazul utilizării lidocainei ca anestezic local, și pot să includă următoarele semne și simptome:

amețeli, vărsături, somnolență, convulsii, midriază, bradicardie, tulburări de ritm și șoc.

În plus, unele interacțiuni medicamentoase cunoscute, determinate de concentrațiile sistemice de lidocaină și beta-blocante, inhibitori ai izoenzimei CYP 3A4 (de exemplu, derivați de imidazol, macrolide) și antiaritmice pot deveni relevante în cazul supradozajului.

În cazul în care se suspectează supradozajul, emplastrul trebuie îndepărtat și trebuie instituite măsuri de susținere a funcțiilor vitale în funcție de starea clinică. Nu există antidot în caz de supradozaj cu lidocaină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice locale, amide, codul ATC: N01BB02

Mecanism de acțiune

Versatis are un mod dual de acțiune: acțiunea farmacologică a difuziei de lidocaină și acțiunea mecanică a emplastrului cu hidrogel care protejează zona hipersensibilă.

Lidocaina conținută în Versatis emplastru difuzează continuu în piele, asigurând un efect analgezic local. Mecanismul prin care apare acest efect se datorează stabilizării membranelor neuronale, despre care se consideră că determină fenomenul de down regulation a canalelor de sodiu, rezultând ameliorarea durerii.

Eficacitate clinică

Tratamentul durerii din NPH este dificil. Există dovezi privind eficacitatea tratamentului cu Versatis în ameliorarea simptomatică a componentei alodinice a NPH în unele cazuri (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea Versatis a fost evaluată în cadrul unor studii privind nevralgia postherpetică.

Au fost efectuate două studii controlate pentru a evalua eficacitatea emplastrului medicamentos cu 700 mg de lidocaină.

În primul studiu, pacienții au fost recrutați dintr-o populație considerată ca responsabilă la medicament. Studiul a fost încrucișat, timp de 14 zile s-a aplicat emplastru medicamentos cu 700 mg de lidocaină urmat de placebo, sau invers. Criteriul de evaluare final principal a fost timpul până la oprirea tratamentului, retragerea pacientului din studiu producându-se atunci când gradul de ameliorare a durerii a fost cu două trepte mai mic decât răspunsul normal pe o scală de la 1 la 6 (mergând de la înrăutățire până la ameliorare completă). Au fost înrolați 32 de pacienți, dintre care 30 au încheiat studiul. Valoarea mediană a timpului până la oprirea tratamentului a fost de 4 zile pentru placebo și de 14 zile pentru medicația activă (valoarea $p < 0,001$); niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat medicația activă nu a întrerupt tratamentul pe durata celor două săptămâni de tratament.

În cel de-al doilea studiu au fost recrutați 265 de pacienți cu nevralgie postherpetică, care au fost tratați cu emplastru medicamentos cu 700 mg de lidocaină. Studiul a fost deschis și a avut durata de opt săptămâni. În cadrul acestui studiu clinic necontrolat, aproximativ 50% dintre pacienți au avut răspuns la tratament, răspuns măsurat prin ameliorarea durerii cu cel puțin patru trepte pe o scală de la unu la șase (mergând de la înrăutățire la ameliorare completă). 71 de pacienți au fost randomizați fie în grupul placebo, fie în grupul de tratament cu emplastru medicamentos cu 700 mg de lidocaină aplicat timp de 2-14 zile. Criteriul de evaluare final principal a fost definit ca lipsa eficacității timp de două zile consecutiv deoarece ameliorarea durerii în cazul acestor pacienți a fost cu două trepte mai jos decât răspunsul lor normal pe o scală de la unu la șase (mergând de la înrăutățire la ameliorare completă), determinând oprirea tratamentului. Au fost 9 din 36 de pacienți în grupul cu medicație activă și 16 din 35 de pacienți în grupul placebo care s-au retras din studiu din cauza lipsei unui beneficiu al tratamentului.

Evaluarea ulterioară a datelor provenind din cel de-al doilea studiu a arătat că răspunsul inițial a fost independent de durata NPH preexistentă. Cu toate acestea, ipoteza conform căreia pacienții cu NPH cu durata > 12 luni prezintă beneficii mai mari ca urmare a medicației active este susținută de constatarea că acest grup de pacienți a prezentat o probabilitate mai mare de întrerupere a tratamentului ca urmare a lipsei de eficacitate la trecerea de la medicația activă la placebo, în partea de retragere cu regim dublu-orb a acestui studiu.

În cadrul unui studiu deschis, controlat, Versatis a sugerat o eficacitate comparabilă cu pregabalin la 98 de pacienți cu NPH, cu un profil favorabil al siguranței.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În cazul în care emplastrul medicamentos cu 700 mg de lidocaină este utilizat conform dozei maxime recomandate (3 emplastre aplicate concomitent timp de 12 ore), aproximativ $3 \pm 2\%$ din doza totală de lidocaină administrată se regăsește la nivel sistemic; observația este similară în caz de administrare unică sau multiplă.

O analiză populațională a parametrilor farmacocinetici în cadrul studiilor clinice de eficacitate la pacienți cu NPH a indicat o valoare medie a concentrațiilor maxime de lidocaină de 45 ng/ml după aplicarea concomitentă a 3 emplastre, timp de 12 ore pe zi, după aplicări repetate timp de cel mult un an. Această valoare a concentrației este concordantă cu valorile observate în cadrul studiilor farmacocinetice efectuate la pacienți cu NPH (52 ng/ml) și la voluntari sănătoși (85 ng/ml și 125 ng/ml).

Nu s-a observat tendința de acumulare a lidocainei și a metaboliților săi, MEGX, GX și 2,6-xilidină; concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse în cursul primelor patru zile.

Analiza populațională a parametrilor farmacocinetici a indicat faptul că, în cazul creșterii numărului de emplastre aplicate concomitent de la 1 la 3, expunerea sistemică a crescut mai puțin decât proporțional cu numărul de emplastre utilizate.

Distribuție

S-a constatat că după administrarea intravenoasă a lidocainei la voluntari sănătoși volumul de distribuție a fost de $1,3 \pm 0,4$ l/kg (valoare medie \pm D.S., $n = 15$). Volumul de distribuție pentru lidocaină nu a fost dependent de vârstă, este scăzut la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă și crescut la pacienți cu afecțiuni hepatice. La concentrațiile plasmatice care apar după aplicarea emplastrului, aproximativ 70% din lidocaină este legată pe proteinele plasmatice. Lidocaina traversează barierele hematoplacentară și hemoencefalică, probabil prin difuziune pasivă.

Metabolizare

Lidocaina este metabolizată rapid la nivel hepatic, rezultând mai mulți metaboliți. Principala cale de metabolizare a lidocainei este N-dezalchilarea la monoetilglicinxilididă (MEGX) și glicinxilididă (GX), ambii metaboliți fiind mai puțin activi decât lidocaina și având concentrații plasmatiche mai mici. Acești metaboliți sunt hidrolizați la 2,6-xilidină, care este transformată în 4-hidroxi-2,6-xilidină conjugată.

Nu este cunoscută activitatea farmacologică a metabolitului 2,6-xilidină, dar aceasta prezintă potențial carcinogen la șobolani (vezi pct. 5.3). O analiză populațională a parametrilor farmacocinetici a indicat o valoare medie a concentrației plasmatiche maxime a 2,6-xilidinei de 9 ng/ml după aplicări zilnice repetate timp de cel mult un an. Această constatare este confirmată de un studiu farmacocinetic de fază I. Nu sunt disponibile date privind metabolizarea lidocainei la nivelul tegumentului.

Eliminare

Lidocaina și metaboliții săi sunt excretați pe cale renală. Mai mult de 85% din doză se regăsește în urină sub formă de metaboliți sau substanță activă nemetabolizată. Mai puțin de 10 % din lidocaină este excretată sub formă nemodificată. Principalul metabolit urinar este 4-hidroxi-2,6-xilidina conjugată, care reprezintă aproximativ 70 până la 80% din doza excretată în urină. La om, concentrația urinară de 2,6-xilidină excretată reprezintă mai puțin de 1% din doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lidocainei după aplicarea emplastrului la voluntari sănătoși este de 7,6 ore. Excreția lidocainei și a metaboliților săi poate fi întârziată în insuficiența cardiacă, renală și hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate în cadrul studiilor non-clinice de toxicitate generală au apărut numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică din punct de vedere clinic.

Clorhidratul de lidocaină nu a prezentat efecte genotoxice în cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo*.

Metabolitul său, rezultat în urma hidrolizei, 2,6-xilidina, a prezentat activitate genotoxică mixtă în cadrul mai multor evaluări, în special după activarea metabolică.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu lidocaină. În cadrul studiilor efectuate cu metabolitul 2,6-xilidină administrat amestecat în hrana șobolanilor, masculi și femele, au fost observate efecte citotoxice determinate de tratament și hiperplazie a epitelului olfactiv, precum și carcinoame și adenoame la nivelul cavității nazale. De asemenea, au fost observate modificări tumorale și la nivel hepatic și subcutanat. Deoarece riscul pentru om este neclar, trebuie evitat tratamentul de lungă durată cu doze crescute de lidocaină.

La șobolan, lidocaina nu a avut niciun efect asupra capacității generale de reproducere, asupra potențialului fertil la femele sau dezvoltării embrion-fetale/teratogenității, la concentrații plasmatiche de peste 50 de ori mai mari față de cele observate la pacienți.

Studiile la animale au furnizat date insuficiente privind potențialul fertil la masculi, parturiția sau dezvoltarea postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat autoadeziv

Glicerol

Sorbitol lichid

Carmeloză sodică

Propilenglicol (E 1520)

Uree

Caolin greu

Acid tartric

Gelatină

Alcool polivinilic

Glicinat de aluminiu

Edetat disodic
p-hidroxi benzoat de metil (E 218)
p-hidroxi benzoat de propil (E 216)
Acid poliacrilic
Poliacrilat de sodiu
Apă purificată

Strat de susținere:
Tereftalat de polietilenă (PET)
Strat de protecție:
Tereftalat de polietilenă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.
Valabilitate după prima deschidere: 14 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider și a nu se congela.
După prima deschidere: a se păstra plicul bine închis pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic resigilabil fabricat din hârtie/polietilenă/aluminiu/copolimer de acid etilenmetacrilic, conținând 5
emplastre medicamentoase.
Fiecare cutie conține 5, 10, 20, 25 sau 30 emplastre medicamentoase.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

După utilizare, emplastrul medicamentos conține încă substanță activă. După îndepărtare, emplastrul
utilizat trebuie pliat în două, cu partea adezivă spre interior, astfel încât stratul autoadeziv să nu fie
expus; apoi, emplastrul trebuie eliminat.
Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11189/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Iunie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018