

TOPERMA[®]

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Emplastros

lidocaína 5%

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Toperma

lidocaína 5%

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 2 ou 6 Envelopes com 5 emplastros em cada.

USO TÓPICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada emplastro de 10 cm x 14 cm contém 700 mg (5% p/p) de lidocaína (50 mg de lidocaína por grama de base adesiva).

Excipientes: água purificada, glicerol, sorbitol, ácido poliacrílico, poliacrilato de sódio, caramelo sódico, propilenoglicol, uréia, caulin, ácido tartárico, gelatina, álcool polivinílico, glicinato de alumínio, edetato dissódico, metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Toperma (lidocaína 5%) é indicado para o tratamento da dor neuropática associada à infecção anterior por herpes zoster (neuralgia pós-herpética, NPH).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Toperma tem sido demonstrada em estudos de Neuralgia pós-herpética.

Dois estudos principais foram realizados para avaliar a eficácia do emplastro de lidocaína a 5%.

No primeiro estudo, os pacientes foram recrutados de uma população que se considerava já responder ao produto. Foi um estudo com o desenho “cross-over” de 14 dias de tratamento com emplastro de lidocaína 5% seguido por placebo, ou vice-versa. O ponto final (endpoint) primário foi o momento de saída, onde os pacientes eram descontinuados porque o seu alívio da dor era de dois pontos inferior à sua resposta normal, em uma escala de seis pontos (variando de piora a alívio completo). De um total de 32 pacientes, 30 concluíram. O tempo médio de saída para o placebo foi de 4 dias e para princípio ativo foi de 14 dias ($p <0,001$); nenhum paciente do grupo do ativo descontinuou o tratamento durante o período de duas semanas.

No segundo estudo, 265 pacientes com neuralgia pós-herpética foram recrutados e tratados em um ensaio aberto de tratamento com emplastro de lidocaína 5% durante 8 semanas. Neste cenário não controlado, aproximadamente 50% dos pacientes responderam ao tratamento, medido por dois pontos a menos do que suas respostas normais em uma escala de seis pontos (variando de piora a alívio completo). Um total de 71 pacientes foi randomizado para receber placebo ou emplastro de lidocaína 5% administrados por 2-14 dias. O ponto final (endpoint) primário foi definido como a falta de eficácia em dois dias consecutivos levando a interrupção do tratamento. Houve 9/36 pacientes com o ativo e 16/35 com placebo que descontinuaram por causa da falta de benefício do tratamento.

Análise post hoc do segundo estudo demonstrou que a resposta inicial foi independente do período de pré-existência da neuralgia pós-herpética. No entanto, a noção de que pacientes com neuralgia pós-herpética há mais tempo (> 12 meses) se beneficiam mais do tratamento com o ativo, é suportado pela descoberta de que esse grupo de pacientes foi mais provável à descontinuação do tratamento devido à falta de eficácia, quando alternado para placebo durante a parte duplo-cega do estudo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A aplicação de lidocaína tópica na forma de emplastro demonstrou nos estudos produzir um efeito analgésico local. O mecanismo pelo qual este efeito ocorre é devido à estabilização das membranas neuronais, que se acredita causar retro regulação dos canais de sódio, resultando na diminuição da dor.

Farmacocinética

Absorção

Quando o emplastro medicamentoso de lidocaína 5% é utilizado de acordo com a dose máxima recomendada (3 emplastros aplicados simultaneamente durante 12 horas), aproximadamente $3 \pm 2\%$ da dose total de lidocaína aplicada está disponível de forma sistêmica, e similar para administração única e múltipla.

Uma análise cinética da população nos estudos de eficácia clínica, em pacientes com NPH, revelou uma concentração máxima média de lidocaína de 45 ng/mL, após a aplicação de 3 emplastros simultaneamente durante 12 horas/dia, após aplicação repetida durante até um ano. Esta concentração está de acordo com a observação realizada nos estudos de farmacocinética, em pacientes com

NPH (52 ng/mL) e em voluntários sadios (84 ng/mL e 125 ng/mL).

Não se observou tendência à acumulação da lidocaína e seus metabólitos MEGX, GX e 2,6-xilidina e concentrações plasmáticas estáveis foram alcançadas dentro dos primeiros 4 dias.

A análise cinética da população indicou que quando se aumentou o número de emplastros utilizados simultaneamente de 1 para 3, a exposição sistêmica aumentou menos do que proporcionalmente ao número de emplastros utilizados.

Distribuição e ligação com proteínas plasmáticas

Após a administração i.v. de lidocaína em voluntários sadios, encontrou-se um volume de distribuição de $1,3 \pm 0,4$ L/kg (média ± SD; n = 15; variação de 0,9 L/kg a 2,3 L/kg). O volume de distribuição de lidocaína não mostrou dependência de idade (Fukuda et al. 2000). O volume de distribuição foi reduzido em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e aumentado em pacientes com doenças hepáticas (Benowitz e Meister 1978). A ligação da lidocaína à proteína plasmática é dependente de concentração. Nas concentrações plasmáticas produzidas pela aplicação do emplastro, aproximadamente 70% da lidocaína é ligada às proteínas plasmáticas (Tucker et al. 1970). A lidocaína atravessa as barreiras placentária e cerebral, possivelmente por difusão passiva (Keenaghan e Boyes 1972, Morishima e Covino 1981).

Metabolismo

Após a aplicação do emplastro, a lidocaína é metabolizada rapidamente no fígado, resultando em diversos metabólitos. A rota metabólica primária da lidocaína é a N-desalquilação em MEGX e GX, sendo ambos menos ativos que a lidocaína e disponíveis em baixas concentrações. Estes são hidrolisados em 2,6-xilidina, a qual é convertida no conjugado 4-hidroxi-2,6-xilidina.

O metabólito 2,6-xilidina tem atividade farmacológica desconhecida, porém demonstrou potencial carcinogênico em ratos. A análise cinética da população revelou uma concentração máxima média de 2,6-xilidina de 9 ng/mL após aplicações diárias repetidas durante o período de até um ano. Estas descobertas foram confirmadas por um estudo de farmacocinética de Fase I. Dados sobre o metabolismo da lidocaína na pele não estão disponíveis.

Excreção e eliminação

A lidocaína e seus metabólitos são excretados pelos rins. Mais de 85% da dose é encontrada na urina na forma de metabólitos ou substância ativa. Menos de 10% da dose de lidocaína é excretada de forma inalterada. O metabólito principal na urina é um conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, representando cerca de 70% a 80% da dose excretada na urina. A 2,6-xilidina é excretada na urina humana, em uma quantidade menor de 1% da dose.

A meia-vida de eliminação da lidocaína, após a aplicação do emplastro, em 20 voluntários sadios é de 7,6 horas.

A excreção da lidocaína e seus metabólitos pode ser demorada na insuficiência cardíaca, renal ou hepática.

Farmacocinética relacionada a fatores intrínsecos

Idade e sexo

Nenhum estudo de farmacocinética formal foi realizado para a detecção da influência potencial do sexo na farmacocinética da lidocaína após aplicação do emplastro medicamentoso de lidocaína 5%. Entretanto, tanto homens quanto mulheres foram incluídos em todos os estudos de farmacocinética. Uma análise de farmacocinética com relação à idade dos sujeitos de pesquisa não apresentou nenhuma indicação de que sujeitos de pesquisa mais velhos tivessem uma absorção maior de lidocaína devido a diferentes propriedades da pele (HP10004/H14). Por outro lado, parece haver uma tendência geral para a área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo (AUC, representando a absorção de lidocaína) de diminuição em idades mais avançadas, como indicado pela análise de variância (ANOVA). Assim, sujeitos de pesquisa mais velhos parecem apresentar uma absorção sistêmica menor da droga a partir do emplastro de lidocaína 5%.

Pediatria

Não há dados disponíveis sobre o uso do emplastro medicamentoso de lidocaína 5% em crianças.

Raça/grupo étnico

Diferenças entre raça/grupo étnico com relação à farmacocinética da lidocaína não são conhecidas. Portanto, nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido para detectar a influência potencial da raça ou origem étnica sobre a farmacocinética da lidocaína após a aplicação do emplastro medicamentoso de lidocaína 5%. Os estudos incluíram principalmente sujeitos de pesquisa brancos ou caucasianos, mas também alguns afro-americanos e hispânicos. Nenhuma sub-análise sobre as diferenças étnicas de farmacocinética foi realizada.

Comprometimento renal/hepático e insuficiência cardíaca congestiva

Dados de farmacocinética após a aplicação do emplastro medicamentoso de lidocaína 5% em pacientes com comprometimento renal ou hepático ou em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não estão disponíveis.

O clearance de lidocaína após administração i.v. ou intramuscular da medicação pode ser reduzido em sujeitos de pesquisa com comprometimento hepático e insuficiência cardíaca congestiva (Benowitz e Meister 1978). Aumentos clinicamente relevantes nas

concentrações plasmáticas de lidocaína ou seus metabólitos com a administração do emplastro medicamentoso de lidocaína 5% não podem ser descartados, mas são altamente improváveis devido à baixa disponibilidade sistêmica do princípio ativo.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer excipiente da fórmula. O emplastro também é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a anestésicos locais do tipo amida (ex.: bupivacaína, etidocaína, mepivacaína e prilocaina).

O emplastro não deve ser aplicado na pele inflamada ou lesionada, como com lesões ativas de herpes zoster, dermatites atópicas ou feridas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O emplastro não deve ser aplicado às membranas mucosas. Evite o contato do emplastro com a área dos olhos.

O emplastro contém propilenoglicol, que pode causar irritação a pele. Ele também contém metilparabeno e propilparabeno, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

O emplastro deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave.

Dados pré-clínicos

A lidocaína não demonstrou ser genotóxica, quando investigada in vitro e in vivo. O seu metabólito 2,6-xilidina demonstrou atividade genotóxica em diversos ensaios, particularmente após a ativação metabólica.

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com lidocaína. Estudos realizados com o metabólito 2,6-xilidina, misturados na dieta de ratos fêmea e machos, resultaram em citotoxicidade relacionada ao tratamento e hiperplasia do epitélio olfatório nasal e carcinomas e adenomas na cavidade nasal. Alterações tumorais também foram encontradas no fígado e na subcutis. Como o risco para humanos não é claro, o tratamento de longo-prazo com altas doses de lidocaína deve ser evitado.

A lidocaína não apresentou efeito na performance reprodutiva geral ou na fertilidade feminina em ratos, em concentrações plasmáticas de até 130 vezes aquela observada em pacientes. Não foram observados ainda efeitos embriofetais / teratogenicidade em um estudo com ratos, em concentrações plasmáticas de mais de 200 vezes daquela observada em humanos.

Os estudos em animais, com respeito a efeitos na gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto e desenvolvimento pós-natal não estão completos.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas são improváveis porque a absorção sistêmica é mínima.

Gravidez

A lidocaína atravessa a placenta. No entanto, não há dados adequados para o uso de lidocaína em mulheres grávidas. O risco potencial para humanos não é conhecido. Desta forma, o emplastro de lidocaína 5% não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A lidocaína é excretada no leite materno. No entanto, não há estudos específicos usando o emplastro em mulheres amamentando. Após a administração sistêmica, a lidocaína é excretada no leite humano. Uma vez que o metabolismo da lidocaína acontece de forma relativamente rápida e quase que completamente no fígado, esperam-se apenas níveis muito pequenos de lidocaína no leite humano.

O uso deste medicamento em pacientes com idade inferior a 18 anos não é recomendado devido à falta de dados clínicos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram efetuados estudos de interação. Nenhuma interação clinicamente relevante foi observada nos estudos clínicos realizados com Toperma.

Considerando que as concentrações plasmáticas máximas de lidocaína observadas nos estudos clínicos com o emplastro foram baixas, uma interação farmacocinética clinicamente relevante é improvável.

Embora normalmente a absorção da lidocaína pela pele seja pequena, o emplastro deve ser utilizado com cautela em pacientes recebendo medicamentos antiarrítmicos Classe I (ex.: tocaina e mexiletina) e outros medicamentos anestésicos locais, pois o efeito aditivo sistêmico não pode ser descartado.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Toperma tem um prazo de validade de 3 anos (36 meses). Toperma não deve ser colocado sob refrigeração e nem congelado. Manter em temperatura ambiente (15° C - 30° C). Após aberto pela primeira vez, manter o envelope firmemente fechado.

Após abertura do envelope, o emplastro é válido por 14 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O emplastro Toperma apresenta cor branca a amarelo claro, o material adesivo apresenta um leve odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A área dolorida deve ser coberta com o emplastro uma vez por dia por até 12 horas, dentro de um período de 24 horas. Apenas o número de emplastros necessários para o tratamento eficaz deve ser utilizado. Quando necessário, os emplastros podem ser cortados em pedaços menores com tesoura, antes da remoção da película protetora. No total, não mais que 3 emplastros devem ser utilizados ao mesmo tempo.

O emplastro deve ser aplicado à pele intacta, seca e não irritada (após a cicatrização das lesões de herpes).

Cada emplastro deve ser utilizado por no máximo 12 horas. O intervalo subsequente sem emplastro deve ser de pelo menos 12 horas.

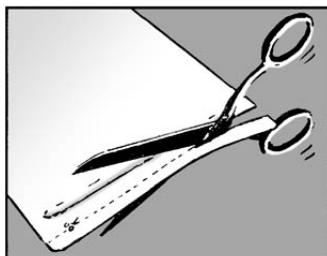
O emplastro deve ser aplicado à pele imediatamente após sua retirada do envelope e remoção da película protetora da superfície do gel. Pelos presentes na área afetada devem ser removidos com tesoura (e não depilados).

Os resultados do tratamento devem ser reavaliados após um período de 2 a 4 semanas. Se não houver resposta a Toperma após este período ou se o alívio proporcionado estiver somente relacionado às propriedades do emplastro de proteger a pele, o tratamento deve ser descontinuado. O tratamento deve ser reavaliado em intervalos regulares, para avaliar se a quantidade de emplastros necessários para cobrir a área afetada pode ser reduzida, ou se o período sem emplastro pode ser aumentado.

Modo de usar

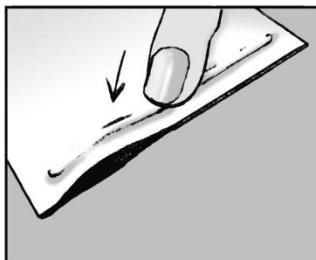
Colagem do emplastro

Passo 1: abrir o envelope e remover um ou mais emplastros.

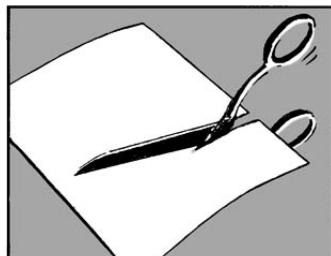


- Cortar o envelope ao longo da linha pontilhada;
- Caso utilização de uma tesoura, ser cuidadoso no corte para não danificar os emplastros;
- Retirar da embalagem um ou mais emplastros, dependendo do tamanho da região afetada da pele.

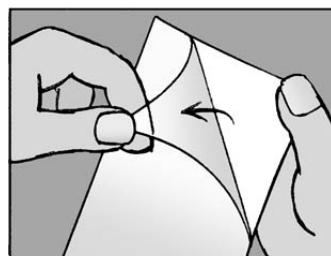
Passo 2: Fechar o envelope.



- Fechar fortemente o envelope após a utilização;
- Os emplastros contém água, e se o envelope não for fechado corretamente, podem secar.

Passo 3: Cortar o emplastro, se necessário.

- Caso necessário, o emplastro pode ser cortado para adaptar-se ao tamanho adequado da região afetada da pele, antes de remover a película protetora.

Passo 4: Remoção da película protetora.

- Remover a película transparente do emplastro;
- Tentar não tocar a parte colante do emplastro.

Passo 5: Aplicar o emplastro e pressionar firmemente contra a pele.

- Aplicar até três (3) emplastos na área afetada da pele;
- Pressionar o emplastro contra a pele;
- Pressionar por pelo menos 10 segundos para assegurar que o emplastro está bem colado;
- Garantir que o emplastro esteja completamente colado à pele, inclusive os cantos.

Deixar o emplastro na pele apenas durante 12 horas.



É importante que Toperma esteja em contato com a pele somente durante 12 horas. Por exemplo, se o paciente tiver mais dores à noite, pode-se recomendar a aplicação do emplastro às 19h00 e sua remoção às 07h00 da manhã.

Se o paciente tiver mais dores durante o dia do que a noite, pode-se recomendar a aplicação do emplastro de Toperma às 07h00 da manhã e sua remoção às 19h00min.

Contato com a água

Se possível, o contato com a água deve ser evitado durante a utilização de Toperma. Tomar banho ou nadar podem ser realizados durante o período em que o paciente não estiver utilizando o emplastro. Caso o paciente tenha acabado de tomar banho ou nadar, deve-se esperar que o corpo esfrie e seque para então aplicar o emplastro.

Caso o emplastro se solte

Muito raramente o emplastro pode se soltar, descolar ou cair. Caso isto ocorra o paciente deve tentar recolar na mesma área. Caso não seja possível, deve-se remover o emplastro e colar um novo na mesma área.

Como remover Toperma

Para substituição, o paciente deve remover o emplastro da pele vagarosamente. Caso não se descole com facilidade, pode-se molhar com água morna durante alguns minutos antes de removê-lo.

Caso o paciente tenha se esquecido de retirar o emplastro após 12 horas de utilização

Assim que se lembrar, o paciente deve remover o emplastro. Um novo emplastro somente deve ser aplicado após 12 horas.

Caso o paciente utilize mais emplastros do que deveria

Caso o paciente utilize mais emplastros do que deveria, ou utilize-os durante muito tempo, pode-se aumentar o risco de reações adversas.

Caso o paciente tenha se esquecido de usar Toperma

Após o período de 12 horas sem utilizar o emplastro, caso o paciente tenha se esquecido de aplicar um novo emplastro, deve-se aplicá-lo assim que se lembrar.

REAÇÕES ADVERSAS

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Aproximadamente em 16% dos pacientes pode-se esperar que ocorram reações adversas. Estas reações são localizadas em decorrência da natureza do medicamento.

As reações adversas mais comumente notificadas foram: reações no local de administração incluindo eritema, erupção cutânea, prurido, queimação, dermatites, eritema ou vesícula no local da aplicação, dermatites, irritação na pele e prurido.

Todas as reações adversas foram predominantemente de leve e moderada intensidade. Destas, menos de 5% levaram à descontinuação do tratamento.

Reações adversas sistêmicas seguidas do uso apropriado do emplastro são improváveis, pois a concentração sistêmica de lidocaína é muito baixa. Reações sistêmicas para a lidocaína são similares àquelas observadas com outros agentes anestésicos locais do tipo amida.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): reações no local da administração.

Reação incomum ($> 1/1.000 \leq 1/100$): lesões na pele, ferimentos na pele.

As reações a seguir foram observadas em pacientes que receberam o emplastro em condições de pós-comercialização:

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): reação anafilática, hipersensibilidade, ferida aberta.

SUPERDOSE

Superdose com emplastro é incomum, mas não pode ser excluído que o uso inapropriado, tais como o uso de um maior número de emplastros ao mesmo tempo, com um período prolongado de aplicação, ou uso na pele ferida, pode resultar em uma concentração plasmática mais alta do que a normal.

Possíveis sinais de toxicidade sistêmica são similares àqueles observados após administração de lidocaína como um agente anestésico local, e pode incluir os seguintes sinais e sintomas: tonturas, vômitos, sonolência, convulsões, midriase, bradicardia, arritmia e choque.

Adicionalmente, as interações medicamentosas relacionadas às concentrações sistêmicas de lidocaína com beta-bloqueadores, inibidores do CYP3A4 (ex. derivados imidazol, macrolídeos) e agentes antiarrítmicos podem se tornar relevantes em casos de superdose.

No caso de uma suspeita de superdose o emplastro deve ser removido e medidas de suporte devem ser tomadas, conforme a necessidade clínica. Não há antídoto para lidocaína.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8610.0002

Farmacêutico responsável: Marcelo Mesquita – CRF-SP nº 31.885
SAC: 0800 205 2050

Fabricado por:
Teikoku Seiyaku Co., Ltd.
567 Sanbonmatsu, Higashikagawa, Kagawa – Japão

Embalado por:
Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6 - Aachen - Alemanha

Importado por:
Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.
Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar – São Paulo - SP
CNPJ: 10.555.143/0001-13

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/09/2014.



R0914/CCDS03.00

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|---|-------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| N/A | N/A | N/A | 15/12/2011 | 898870/11-6 | Registro de Forma Farmacêutica Nova no País | 03/02/2014 | N/A primeira bula | N/A primeira bula | N/A primeira bula |
| N/A | N/A | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/05/2014 | 0371596/14-5 | Alteração na AFE – endereço da sede | 01/09/2014 | DIZERES LEGAIS – Endereço do importador | VP e VPS | 2 Envelopes 6 Envelopes |