



Posicionamiento de la Sociedade Galega da Dor e Coidados Paliativos (SGADOR) ante el establecimiento de visado para el medicamento VERSATIS® (apósito de lidocaína al 5%)

Con fecha 31 de agosto del 2018, la Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, registró la siguiente resolución respecto al medicamento VERSATIS® (apósito de lidocaína al 5%):

A partir del 1 de octubre la dispensación del medicamento Versatis ® requerirá visado en el ámbito del SNS. Con la medida se pretende limitar la dispensación a la única indicación autorizada en su ficha técnica "Alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia postherpética) en adultos".

INTRODUCCIÓN

Los apósitos adhesivos de lidocaína están indicados en el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zóster (neuralgia postherpética o NPH) en adultos¹.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque aún no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se cree que actúa interrumpiendo el potencial de acción de las neuronas A δ y C, uniéndose y bloqueando los canales del sodio dependientes de voltaje². Su efecto a largo plazo

en el alivio del dolor puede deberse tanto a la reducción de la señal de los nervios periféricos (contrarrestando la sensibilidad central) como a la disminución de la densidad de las fibras nerviosas de la epidermis^{3,4}. Gracias a ello el fármaco tiene una acción analgésica no anestésica, con menor riesgo de interacciones y de efectos adversos sistémicos⁵⁻⁷.

La lidocaína tópica consiste en apósitos adhesivos que contienen 700 mg de lidocaína (un 5% p/p) en una base de hidrogel, lo que permite aplicar un máximo de tres apósitos a la vez cada 12 horas durante un periodo de 24 horas¹. Estos apósitos pueden recortarse para ajustarse a la zona dolorosa y aplicarlos el mismo paciente, aunque se recomienda una reevaluación cada 2-4 semanas para comprobar que continúan proporcionando un beneficio analgésico. De toda la lidocaína presente en el apósito, solo un 3 % es absorbida de forma sistémica¹.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Este fármaco se aprobó tras los resultados positivos obtenidos en varios ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con, principalmente, neuralgia posherpética. En estos estudios se comprobó que la lidocaína tópica era efectiva y bien tolerada⁸⁻¹⁴. En concreto, un estudio aleatorizado controlado con placebo llevado a cabo en 40 pacientes con dolor neuropático periférico demostró que los apósitos de lidocaína al 5 % eran capaces de aliviar de forma significativa el dolor ($p = 0,017$) y la alodinia ($p = 0,023$) 8 horas después de su aplicación y mantenían su eficacia hasta 1 semana después¹³. A pesar de estos resultados, la NeuPSIG expuso que el nivel de evidencia era bajo, por lo que el fármaco solo pudo aprobarse en segunda línea.

Hasta la fecha solo un estudio ha comparado la lidocaína tópica con el tratamiento estándar¹⁵, un estudio abierto y multicéntrico en el que 311 pacientes con neuralgia posherpética y neuropatía diabética fueron aleatorizados a recibir pregabalina o apósitos de lidocaína al 5 %. La tasa de respuestas a las 4 semanas, definida como una reducción del dolor en los 3 últimos días desde un valor basal

de la *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) ≥ 2 y alcanzando un valor inferior a 4 puntos, fue del 66,4 % para la lidocaína tópica y del 61,5 % para la pregabalina ($p < 0,007$), lo que demostró la no inferioridad de la lidocaína tópica. Sin embargo, la tasa de respuestas en 48 pacientes con neuralgia posherpética (para la que el fármaco tiene la aprobación) resultó mucho mayor para la lidocaína tópica que para la pregabalina (62,2 frente al 46,5 %, respectivamente)¹⁵. En cuanto a la tolerancia y seguridad, el tratamiento con lidocaína tópica generó menor número de efectos adversos que con la pregabalina, tanto relacionados con el tratamiento (18,7 frente al 46,4 %; $p < 0,0001$) como con el propio fármaco (5,8 frente al 41,2 %; $p < 0,0001$). Los efectos adversos más frecuentes con la lidocaína tópica fueron dolor de cabeza (1,3 %) e irritación en la zona de aplicación (1,3 %) y para la pregabalina mareos (11,8 %), fatiga (8,5 %) y vértigos (7,8 %).

Debido a la escasez de estudios aleatorizados sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado con lidocaína tópica, la base de datos Cochrane hizo una revisión de 12 estudios (508 pacientes) en los que se comparó la lidocaína tópica con el placebo¹⁶. Aunque eran estudios con pocos participantes y muchos con enfermedades neuropáticas fuera de indicación, se emplearon distintas formulaciones de lidocaína tópica, como apósitos adhesivos, geles y cremas (con un 5 % de lidocaína) y pulverizadores (con un 8 %). Además, se trataba de estudios de corta duración, por lo que no serían útiles para determinar el efecto del tratamiento a largo plazo. Sin embargo, los autores concluyeron que los estudios disponibles avalan el uso de apósitos de lidocaína tópica al 5 % para el tratamiento de pacientes con neuralgia posherpética, con una buena tolerabilidad a corto plazo¹⁶.

Para comprobar la eficacia y tolerabilidad de los apósitos de lidocaína al 5 % en la práctica clínica se ha llevado a cabo un estudio observacional en 467 pacientes con dolor neuropático de distintos tipos¹⁷. El 20,6 % de los pacientes presentaba neuralgia posherpética y el 76,3 % otros tipos de dolor neuropático periférico, como el posquirúrgico o la neuropatía por cáncer. El tratamiento con

lidocaína tópica permitió reducir en más de un 50% la intensidad del dolor en el 46 % de los pacientes y el 30 % en un 82 % de los pacientes. Además, gracias a este

tratamiento tópico se consiguió disminuir de forma significativa el consumo de analgésicos y coanalgésicos. Todos estos resultados fueron similares tanto en la población general como en pacientes mayores de 70 años de alto riesgo que reciben habitualmente numerosos fármacos.

Este tratamiento también se ha evaluado a largo plazo. Un estudio fase III multicéntrico incluyó más de 200 pacientes con dolor neuropático posherpético de más de 3 meses de duración y una intensidad basal de 4 en la *Numerical Rating Scale* (NRS, 0-10). Estos pacientes se trataron inicialmente con apósitos de lidocaína al 5% durante 1 año¹⁸. Posteriormente se evaluó la eficacia y seguridad de este tratamiento en 102 pacientes que decidieron continuar con él 4 años más, con evaluaciones periódicas de 6 meses¹⁹. Tras un periodo total de 5 años, un 80 % de los pacientes experimentó alivio del dolor, que fue calificado como «mejorado» o «muy mejorado» tanto por los médicos como por los mismos pacientes. El alivio del dolor conseguido alcanzó un valor de 4,3 según la escala Likert (1=empeoramiento del dolor, 2 = sin alivio, 3 = ligero alivio, 4 = alivio moderado,

5=gran alivio, 6=alivio completo). Además, al final del estudio el tratamiento fue valorado como «bueno» por el 91 % de los médicos y el 89 % de los pacientes. Solo se notificaron eventos adversos en el 18,6 % de los pacientes, principalmente reacciones leves o moderadas en la zona de aplicación. Aunque un 54,9 % de los pacientes abandonó el estudio por causas ajenas al tratamiento, solo un 9,8 % lo hizo por falta de eficacia y un 8,8 % por eventos adversos relacionados con el tratamiento. El estudio concluyó que el tratamiento del dolor neuropático posherpético con apósitos de lidocaína al 5 % es eficaz y seguro en periodos superiores a 1 año, lo que apoya la recomendación de utilizarlo como tratamiento base del dolor neuropático localizado después de una infección por herpes zóster¹⁹.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos realizados frente a placebo, las reacciones adversas asociadas al uso de lidocaína fueron leves y con incidencia similar al placebo²⁰. En un estudio de extensión abierto durante 12 meses, la mayoría de las reacciones adversas asociadas al uso de lidocaína notificadas fueron tóxicas -leves o moderadas- y se resolvieron al retirar el tratamiento¹.

Se estima que un 16% de los pacientes experimentan reacciones adversas, siendo las más frecuentes las reacciones en el lugar de aplicación: eritema, erupción, prurito, quemazón, irritación y dermatitis. Normalmente son de intensidad leve y moderada y solo en menos del 5% de los casos motivaron la interrupción del tratamiento.

Uso en situaciones especial¹.

- - *Insuficiencia cardíaca, renal o hepática grave*: se aconseja utilizar lidocaína con precaución.
- - *Embarazo*: no existen datos suficientes sobre la utilización de lidocaína en embarazadas por lo que se desaconseja su uso en mujeres gestantes, excepto si fuese claramente necesario su uso.
- - *Lactancia*: lidocaína se excreta en leche materna aunque se espera que los niveles excretados sean muy bajos.

Interacciones

- - No se han observado interacciones clínicamente relevantes en los estudios clínicos realizados con lidocaína.

- - Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas con lidocaína son bajas, por lo que es poco probable una interacción farmacocinética relevante. No obstante, lidocaína debe emplearse con precaución en pacientes con *antiarrítmicos de clase I* (tocainida, mexiletina) *u otros anestésicos locales* ya que no puede descartarse el riesgo de efectos sistémicos aditivos.

CRITERIOS DE USO

Conviene recordar que **los parches de lidocaína no sirven para tratar cualquier tipo de dolor**. La evidencia científica pone de manifiesto cierta eficacia en el dolor causado por neuropatía postherpética. En otras neuropatías periféricas la evidencia es incierta, y en dolor musculoesquelético no hay datos consistentes que apoyen este uso, ni en monoterapia ni como coadyuvante.

Con la finalidad de optimizar el uso de los parches de lidocaína y conseguir un mayor beneficio en la analgesia de los pacientes, la SGADOR ha revisado la evidencia científica disponible y ha definido unos criterios de uso y recomendaciones.

RECOMENDACIONES

1.La única indicación autorizada y que dispone de evidencia científica es la neuralgia postherpética. En otros tipos de neuralgia periférica el uso de apósitos de lidocaína no está indicado, pero existe suficiente evidencia científica para su uso en condiciones muy concretas.

2.En pacientes con neuropatía periférica que no toleren la vía oral o pacientes vulnerables (ancianos, pluripatológicos, polimedicados, etc.) que no toleren los efectos adversos de los tratamientos de primera línea, podría ser una alternativa.

3.El uso de apósitos de lidocaína en condiciones diferentes a las autorizadas (off label) será excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de

alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento (Real Decreto 1015/2009).

4. En dolor músculo esquelético no se deben utilizar los parches de lidocaína; no se dispone de evidencia científica consistente para apoyar este uso.

5. Al inicio del tratamiento monitorizar la respuesta cada 2-4 semanas y si no hay beneficio suspender. Reevaluar periódicamente el tratamiento.

6. Comprobar que el paciente está usando el apósito correctamente. No se debe llevar más de 12h al día.

7. Revisar los pacientes en tratamiento con parches de lidocaína y comprobar que se ajusta a los criterios de uso establecidos. En caso contrario, valorar tratamientos alternativos más efectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Versatis® (lidocaína 5% apósito adhesivo). Laboratorios Grünenthal Pharma, 2010 marzo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el: 04-03-2011].

2. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):11.

3. Wehrfritz A, Leffler A, Namer B, Müller C, Koppert W. Topical lidocaine in a human pain model reduces pain sensation and quantity of epidermal nerve fibres. *Eur J Pain.* 2009;13(Suppl):S128 (Abstract 425).

4. Bhaskar A, Mittal R. Local therapies for localised neuropathic pain. *Rev Pain.* 2011;5(2):12-20.

5. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S3-14.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237-51.
7. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16(8):445-67.
8. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bosl I, Baron R. Topical 5 % lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig.* 2009;29(6):393-408.
9. Bischoff JM, Petersen M, Uceyler N, Sommer C, Kehlet H, Werner MU. Lidocaine patch (5 %) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1444-52.
10. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden III JD, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer.* 2009;17(4):451-60.
11. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5 % effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the Neuropathic Pain Scale. *Clin J Pain.* 2002;18(5):297-301.
12. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80(3):533-8.
13. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of

lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106(1-2):151-8.

14. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65(1):39-44.

15. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1663-76.

16. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD010958.

17. Delorme C, Navez ML, Legout V, Deleens R, Moyse D. Treatment of neuropathic pain with 5 % lidocaine-medicated plaster: Five years of clinical experience. *Pain Res Manag*. 2011;16(4):259-63.

18. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5 % lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1295-305.

19. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5 % lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1337-46.

20. Hans G, Joukes E, Verhulst J, Vercauteren M. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(5): 1295-305.