

**IN** FOCUS

Anno XXI, N. 13, Ottobre 2018

**Lidocaina cerotto 700 mg  
nel trattamento della  
nevralgia postoperatoria:  
l'esperienza clinica italiana**



**Springer** Healthcare

Communications

**IN** FOCUS

## Lidocaina cerotto 700 mg nel trattamento della nevralgia postherpetica: l'esperienza clinica italiana

Anno XXI, N. 13, Ottobre 2018

ISBN 978 88 6756 423 1

ISSN 2035-0252

### Redazione

Giulia Barbagiovanni, Elena Bernacchi, Massimo Chiesa, Sara Di Nunzio, Raffaella Fontana, Claudio Oliveri

### Produzione

Mara Anelli, Loredana Biscardi, Francesca Piras, Mary Rusconi, Valentina Salvo



Communications

Via Decembrio, 28  
20137 Milano

[www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997.

Direttore Responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di ottobre 2018 da Geca Industrie Grafiche s.r.l. – San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Si ringrazia *Grünenthal Italia S.r.l.* per il contributo alla diffusione del presente fascicolo.

GRTITDM500431

---

---

# **Lidocaina cerotto 700 mg nel trattamento della nevralgia posterpetica: l'esperienza clinica italiana**

## **Indice**

<b>INTRODUZIONE - Lidocaina cerotto 700 mg nel trattamento della nevralgia posterpetica .....</b>	<b>2</b>
<b>ESPERIENZA CLINICA ITALIANA - Utilizzo di lidocaina cerotto 700 mg presso il Polo Ospedaliero di Perugia .....</b>	<b>4</b>
<b>ESPERIENZA CLINICA ITALIANA - Uno studio retrospettivo su 101 pazienti trattati con lidocaina cerotto 700 mg .....</b>	<b>6</b>
<b>ESPERIENZA CLINICA ITALIANA - Efficacia e sicurezza di lidocaina cerotto 700 mg in uno studio prospettico osservazionale e di pratica clinica .....</b>	<b>8</b>
<b>CASI CLINICI ITALIANI .....</b>	<b>10</b>

---

## INTRODUZIONE

# Lidocaina cerotto 700 mg nel trattamento della nevralgia postherpetica

### Nevralgia postherpetica e terapia topica

La nevralgia postherpetica (NPE) è una complicanza frequente dell'herpes zoster (HZ), che colpisce entrambi i sessi e la cui incidenza aumenta con l'età. È una neuropatia dolorosa che può portare a una rilevante compromissione fisica, sociale ed emotiva<sup>[1]</sup>. Si ritiene che il dolore nella NPE derivi dalla degenerazione neuronale causata dalla riattivazione del virus varicella zoster, che causa un'iperecibilità nocicettiva centrale e periferica di vario grado<sup>[1]</sup>. La diagnosi di NPE è clinica nella maggior parte dei casi, in quanto i pazienti lamentano un dolore che segue o persiste a seguito della guarigione di un episodio di HZ, che si manifesta come eruzione cutanea vescicolare a distribuzione dermatomica. Il dolore, la cui distribuzione anatomica coincide con i dermatomeri colpiti da HZ, può essere continuo urente o lancinante, acuto e intermittente, può associarsi ad altre alterazioni sensoriali come parestesie, o essere provocato da stimoli banali (allodinia). Solo in assenza di una chiara manifestazione clinica di HZ la diagnosi può richiedere l'esecuzione di test sierologici<sup>[1]</sup>. Numerosi sono i trattamenti volti alla cura della NPE: antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), antiepilettici, analgesici oppioidi, lidocaina cerotto. Per molti anni gli antidepressivi triciclici hanno rappresentato il trattamento standard della nevralgia postherpetica<sup>[1]</sup>. Tuttavia, questi farmaci, come pure gli oppioidi, sono gravati da numerosi effetti collaterali che ne limitano in maniera significativa l'utilizzo soprattutto da parte dei pazienti anziani, popolazione particolarmente rappresentata in ca-

so di NPE<sup>[1]</sup>. Oggi gli antiepilettici (gabapentin e pregabalin) e lidocaina cerotto rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento sintomatico della NPE e sono approvati per questa indicazione<sup>[1]</sup>.

Essendo la NPE un dolore neuropatico localizzato, è razionale utilizzare un trattamento topico che presenta numerosi vantaggi rispetto alla terapia sistemica, in particolare<sup>[2]</sup>:

- eventi avversi minimizzati;
- ridotto rischio di sovradosaggio e interazioni farmacologiche;
- nessuna necessità di titolazione;
- nessuna alterazione delle funzioni cognitive.

Lidocaina cerotto 700 mg è il trattamento topico con il maggior numero di evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo nel dolore neuropatico localizzato quale la NPE<sup>[2]</sup>.

### Proprietà e meccanismo d'azione di lidocaina cerotto 700 mg

Lidocaina cerotto 700 mg è stato approvato in Italia per il trattamento sintomatico della NPE. È un cerotto adesivo di 10 cm × 14 cm, costituito da una base di tessuto morbido in polietilene tereftalato (PET) su cui è posto un idrogel adesivo contenente lidocaina al 5% (50 mg di lidocaina/grammo di base adesiva). Questa tecnologia permette di sfruttare:

- **l'azione di barriera meccanica:** il tessuto in PET protegge da stimoli esterni, potenziali trigger del dolore, ed è particolarmente utile in caso di allodinia o di iperalgesia<sup>[3]</sup>;
- **l'azione farmacologica:** lidocaina, rilasciata in modo lento e costante dalla base idrogel,

raggiunge gli strati cutanei dell'epidermide e del derma, agendo localmente sui canali del sodio iperespressi nelle fibre sensoriali A $\delta$  e C danneggiate stabilizzandone il potenziale di membrana e quindi riducendone l'eccitabilità, mentre non interferisce con le fibre A $\beta$  non danneggiate<sup>[3,4]</sup>.

Pertanto, grazie alle proprietà farmacologiche di lidocaina e alla galenica del cerotto, lidocaina cerotto 700 mg esercita un effetto analgesico ma non anestetico<sup>[3]</sup>.

Dopo l'applicazione del cerotto, lidocaina viene lentamente assorbita, raggiungendo comunque una C<sub>max</sub> (0,052 mg/L) molto inferiore rispetto alle concentrazioni antiaritmiche (2-5 mg/L) e a quelle tossiche (>6 mg/L) di lidocaina<sup>[5]</sup>. Per la bassa esposizione sistemica dopo applicazione del cerotto, il rischio di reazioni avverse sistemiche e di interazioni farmacologiche con lidocaina cerotto 700 mg risulta trascurabile e il profilo di tollerabilità e sicurezza è eccellente<sup>[3]</sup>.

## La letteratura internazionale sull'impiego di lidocaina cerotto 700 mg

L'efficacia di lidocaina cerotto 700 mg (di seguito indicata nel testo come "lidocaina cerotto 5%") nella NPE è stata dimostrata in studi sia a breve sia a lungo termine. Gli studi a breve termine hanno confrontato lidocaina cerotto 5% con placebo oppure con pregabalin (PGB)<sup>[5]</sup>.

Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, hanno dimostrato dopo 2 settimane di trattamento la maggiore efficacia di lidocaina cerotto 5% rispetto al placebo sull'endpoint primario dello studio, rappresentato dal *time to exit* dal trattamento per mancanza di efficacia. Nel terzo studio, randomizzato, in aperto, della durata di 4 settimane, lidocaina cerotto 5% è stata confrontata con PGB in pazienti con NPE o

dolore da polineuropatia diabetica. Lidocaina cerotto 5% si è dimostrata più efficace di PGB nei pazienti con NPE, associandosi anche a una maggiore soddisfazione nei confronti del trattamento. Inoltre la qualità della vita correlata alla salute è significativamente migliorata con lidocaina cerotto 5%, ma non con PGB<sup>[5]</sup>.

L'efficacia a lungo termine di lidocaina cerotto 5% è stata valutata in uno studio della durata di 12 mesi, effettuato in 247 pazienti con NPE. Il farmaco si è dimostrato efficace a lungo termine, fino a 5 anni di osservazione<sup>[5]</sup>.

Negli studi clinici, nei pazienti affetti da NPE lidocaina cerotto 5% è risultata ben tollerata e la maggior parte degli eventi avversi (reazioni locali in sede di applicazione) è stata di gravità lieve o moderata. Il trattamento topico con lidocaina ha dimostrato una tollerabilità simile a quella del placebo e migliore di quella di PGB. Il favorevole profilo di tollerabilità si è mantenuto anche a lungo termine: in un periodo di 12 mesi sono stati osservati solo eventi avversi di grado lieve-moderato e solo il 4% dei pazienti ha interrotto il trattamento per eventi avversi<sup>[5]</sup>.

## Bibliografia

1. Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:396-411
2. Allegri M, Baron R, Hans G et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2016;32:377-84
3. Provinciali L, Lattanzi S, Chiarlone R et al. Approccio farmacologico topico con lidocaina cerotto 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato. *Minerva Med* 2014;105:515-27
4. Fogliardi A, Brunori C. Esperienza con lidocaina cerotto 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato. *Minerva Med* 2013;104:631-7
5. Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009;69:2149-65

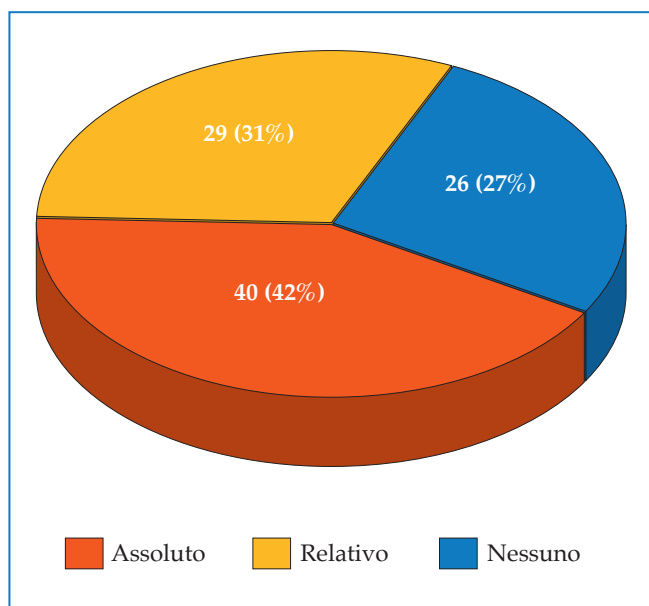
## ESPERIENZA CLINICA ITALIANA

### Utilizzo di lidocaina cerotto 700 mg presso il Polo Ospedaliero di Perugia

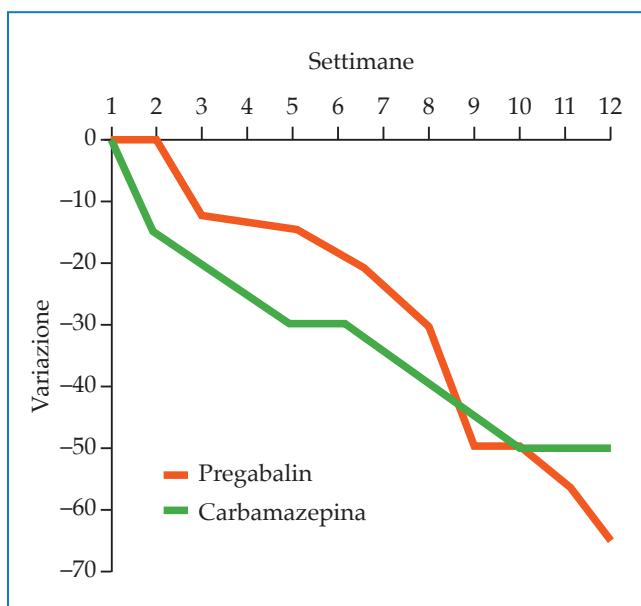
Paoletti F. Nevralgia postoperatoria. Tre anni di esperienza clinica con lidocaina cerotto 5%. Estratto modificato da *AlgosFlogos* 2013;3:1-8

Prima della commercializzazione in Italia di lidocaina cerotto 5%, da novembre 2009 fino al 30 marzo 2013, presso il Centro di Medicina del Dolore del Polo Unico Ospedaliero Universitario di Perugia sono stati trattati 95 pazienti: 52 sono stati inseriti in un programma di trattamento a “uso compassionevole” e 43 sono stati trattati ricorrendo alla prescrizione diretta del farmaco tramite il canale delle farmacie internazionali. Dei 95 pazienti trattati, 44 (46,3%) erano maschi e 51 (53,7%) femmine; l’età media alla prima visita era di 69,6 anni, anche se la fascia più rappresentata era quella compresa tra 61 e 80 anni (58 pazienti). La NPE era insorta mediamente da

16,6 mesi (range 6-46 mesi), l’intensità media del dolore alla prima visita, misurata mediante VAS (*Visual Analogue Scale*) [espressa in cm], era 6,3. Alla prima visita, l’87% dei pazienti assumeva almeno un farmaco come terapia della NPE, soprattutto antiepilettici (44,2% dei pazienti), antinfiammatori e antipiretici al bisogno (circa 100% dei pazienti) e antidepressivi triciclici, SSRI e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) [18,9% dei pazienti]. Riguardo al trattamento con lidocaina cerotto 5%, sono stati applicati fino a un massimo di 3 cerotti *die*, quando necessario, per un tempo massimo di 12 ore al giorno.



**Figura 1.** Pazienti con sollievo dal dolore dopo 1 settimana di trattamento con lidocaina cerotto 5%. Elaborata graficamente dall’originale



**Figura 2.** Riduzione del dosaggio di pregabalin e carbamazepina nelle prime 12 settimane di trattamento con lidocaina cerotto 5%. Elaborata graficamente dall’originale

Alla visita di controllo dopo 1 settimana, 69 pazienti su 95 (72,6%) hanno riportato beneficio dal trattamento con lidocaina cerotto 5%; per 29 pazienti il beneficio è stato relativo (VAS 2,0-2,8) e per 40 è stato assoluto (VAS 0-1,8) [Figura 1]. Tale situazione si è mantenuta praticamente stabile nelle visite settimanali effettuate durante il primo mese e in quelle mensili, effettuate successivamente. Nei pazienti che hanno tratto beneficio dal trattamento con lidocaina cerotto 5%, dopo 3 mesi dalla prima visita si è constatato un ragguardevole “effetto risparmio”, ovvero una riduzione del dosaggio medio di pregabalin (pari al 63,7%), di carbamazepina (pari al 50%) e, in generale, di tutti i farmaci sistemici (Figura 2). Tutti i pazienti si sono dichiarati soddisfatti o molto soddisfatti del trattamento con lidocaina cerotto 5%.

Non sono stati segnalati eventi avversi severi correlati al farmaco: 5 pazienti (5,2%) hanno riferito eritema cutaneo, bruciore, prurito e formicolio, ma di questi solo 2 hanno interrotto il trattamento.

In conclusione, lidocaina cerotto 5% ha dimostrato un'ottima efficacia nel controllo della componente periferica del dolore posterpetico, confermando i dati favorevoli già presenti in letteratura. Lidocaina cerotto 5% si è dimostrata maneggevole e sostanzialmente priva di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali importanti. Anche utilizzando il numero massimo di cerotti consigliato, non sono stati rilevati effetti sistemici né interazioni con le altre terapie prescritte per le comorbidità, spesso presenti nella popolazione target.

## Key points

- ◆ Dei 95 pazienti trattati con lidocaina cerotto 5%, 69 (72,6%) avevano trovato un notevole beneficio già dopo 1 settimana
- ◆ Dopo 3 mesi dalla prima visita si è constatato un “effetto risparmio” con riduzione ragguardevole del dosaggio di pregabalin (media -63,7%), carbamazepina (media -50%) e in generale di tutti i farmaci sistemici
- ◆ Non sono stati segnalati eventi avversi severi dovuti alla terapia con lidocaina cerotto 5%: in 5 pazienti sono stati osservati eritema cutaneo, bruciore, prurito e formicolio, ma di questi solo 2 hanno interrotto il trattamento

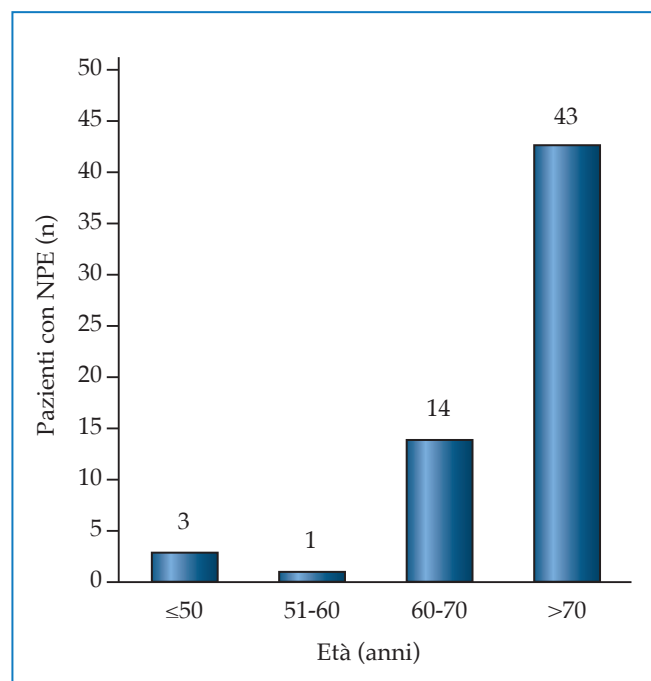
## ESPERIENZA CLINICA ITALIANA

### Uno studio retrospettivo su 101 pazienti trattati con lidocaina cerotto 700 mg

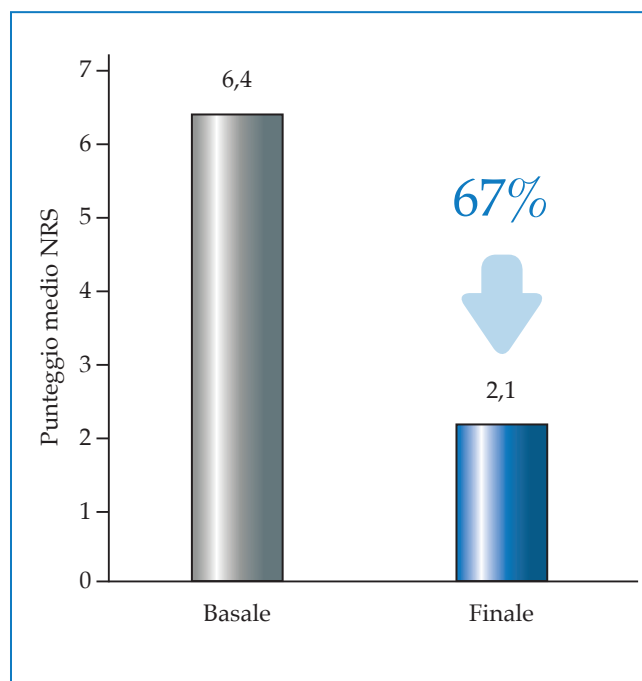
Fogliardi A, Brunori C. Esperienza con lidocaina 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato. *Minerva Medica* 2013;104:631-7

Allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di lidocaina cerotto 5% nella pratica clinica, nel periodo 2006-2012 è stato effettuato uno studio retrospettivo su 101 pazienti affetti da dolore neuropatico localizzato, di cui il 60,4% era affetto da NPE. Sono state raccolte informazioni relative a: dati demografici e anamnestici, inizio del trattamento con lidocaina cerotto 5% e ultima osservazione effettuata, intensità del dolore espressa come *Numerical Rating Scale* (NRS, scala a 11 punti, da 0 a 10), sintomi riferiti dal paziente, farmaci concomitanti ed eventi avversi imputabili al trat-

tamento. Il 70,5% dei pazienti affetti da NPE aveva un'età media >70 anni (**Figura 3**), presentava un'intensità del dolore al basale, valutata mediante NRS, di 6,4, assumeva antiepilettici nell'82% dei casi e oppioidi forti (60,6%) o deboli (19,7%). Lidocaina cerotto 5% è stata utilizzata alla posologia media di 1,3 cerotti *die* (range 0,5-3) e per un tempo mediano di 45 giorni. Nei pazienti affetti da NPE, l'intensità del dolore valutata con NRS si è ridotta del 67%, passando da un valore basale medio di 6,4 (DS±1,3) a 2,1 (DS±1,0) al termine del trattamento (**Figura 4**). In particolare,



**Figura 3.** Caratteristiche demografiche dei pazienti (n=101). *Elaborata graficamente dall'originale*



**Figura 4.** Variazione dell'intensità del dolore (NRS) dal basale alla fine del trattamento con lidocaina cerotto 5% nei pazienti con NPE. *Elaborata graficamente dall'originale*



una riduzione del dolore superiore al 50% è stata registrata nel 77% dei pazienti. L'allodinia, presente nella maggior parte dei pazienti in condizioni basali, si è risolta o è migliorata nell'82% dei casi. Un migliore *trend* di riduzione dell'intensità del dolore è stato osservato nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con lidocaina cerotto 5%

fin dalla prima visita rispetto ai pazienti cui il farmaco è stato prescritto in tempi successivi.

In conclusione, il trattamento con lidocaina cerotto 5% ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa nei pazienti affetti da NPE. La tollerabilità è risultata buona con pochi eventi avversi in sede di applicazione.

## Key points

- ◆ Durante il trattamento con lidocaina cerotto 5% è stata rilevata una diminuzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore
- ◆ L'allodinia si è risolta o è migliorata nell'82% dei casi
- ◆ Una riduzione del dolore superiore al 50% è stata registrata nel 77% dei pazienti affetti da NPE
- ◆ La tollerabilità di lidocaina cerotto 5% è risultata buona

## ESPERIENZA CLINICA ITALIANA

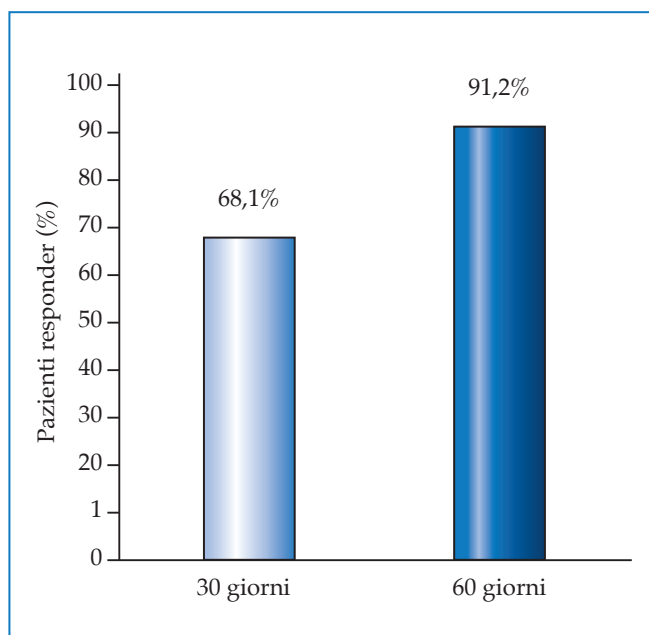
# Efficacia e sicurezza di lidocaina cerotto 700 mg in uno studio prospettico osservazionale e di pratica clinica

Amato F, Duse G, Consoletti L et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine medicated plasters in localized pain with neuropathic and/or inflammatory characteristics: an observational, real-world study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:4228-35

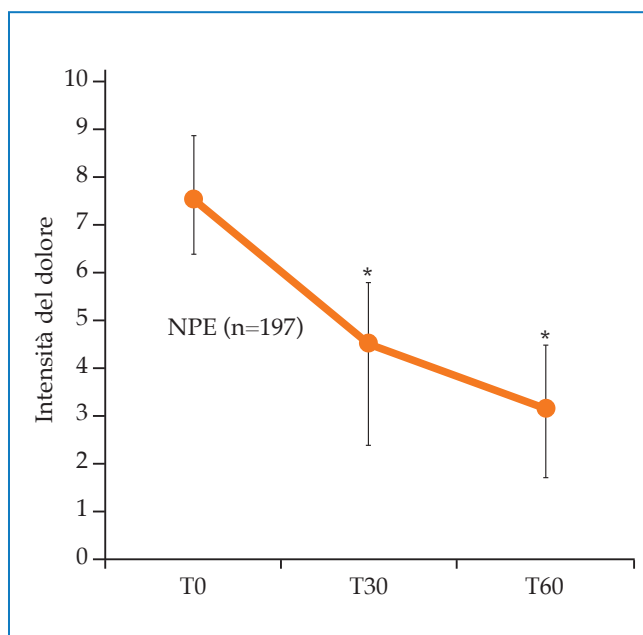
L'efficacia e la sicurezza di lidocaina cerotto 5% sono state valutate in 503 pazienti adulti con dolore neuropatico localizzato di cui 208 (41,4%) affetti da NPE, in uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, condotto presso 10 Centri italiani specializzati nella terapia del dolore. I pazienti sono stati osservati al basale (T0) e dopo 30 (T30) e 60 giorni (T60).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti responder, ossia pazienti in cui l'intensità del dolore valutata

mediante la NRS si riduceva di almeno il 30% da T0 a T60. In questo studio, nei pazienti affetti da NPE, la percentuale di pazienti responder al trattamento con lidocaina cerotto 5% era del 68,1% dopo 30 giorni ed è aumentata a 91,2% proseguendo il trattamento fino a 60 giorni (**Figura 5**); l'intensità media del dolore si è ridotta significativamente del 41% a T30 e del 59% a T60 (**Figura 6**); nel corso dello studio sono diminuite significativamente l'estensione dell'area dolente, la percentuale di pazienti con allodinia



**Figura 5.** Percentuale di soggetti, affetti da NPE, responder. *Modificata graficamente dall'originale*



**Figura 6.** Variazioni nell'intensità del dolore nel sottogruppo della popolazione con NPE. \* $p < 0,01$ . *Modificata graficamente dall'originale*

dinamica meccanica (82,4% al basale, 43,6% a T30, 18,1% a T60;  $p < 0,01$  per entrambi i confronti vs il basale) e la percentuale di pazienti con punteggio  $\geq 4$  al questionario *Douleur Neuropathique 4* (DN4) [95,1% al basale, 57,4% a T30, 16,7% a T60;  $p < 0,01$  per entrambi i confronti vs il basale]. Parallelamente è migliorata significativamente la qualità del sonno, si è ridotto il numero di trattamenti analgesici concomitanti ed è aumentata la percentuale di pazien-

ti che non richiedevano ulteriori trattamenti per controllare il dolore.

Nel corso dello studio, 24 su 503 pazienti (5%) hanno manifestato eventi avversi, ma solo 2 hanno interrotto il trattamento per *rash* cutaneo in sede di applicazione del cerotto.

In conclusione, questo studio ha confermato l'efficacia e la sicurezza di lidocaina cerotto 5% utilizzata nella reale pratica clinica in pazienti con NPE.

## Key points

- ◆ Lo studio conferma l'efficacia e la sicurezza di lidocaina cerotto 5% nella NPE
- ◆ I dati suggeriscono che, nonostante risultati significativi possano essere ottenuti già dopo 30 giorni di trattamento, il prosieguo della terapia per almeno 60 giorni consolida e migliora l'esito clinico del paziente
- ◆ La riduzione dell'intensità del dolore si è tradotta in un miglioramento della qualità del sonno
- ◆ Durante lo studio è diminuita in modo significativo anche l'estensione dell'area dolente

## CASI CLINICI ITALIANI

### Caso 1 (Sintesi da: Paoletti C. *AlgosFlogos* 2013;3:4-5)

#### Anamnesi patologica/terapie precedenti

Uomo, 79 anni, affetto da epatite C, nonché ipertensione e cardiopatia farmacologicamente controllate. Nell'agosto 2009, HZ a livello della prima branca trigeminale sinistra trattato con aciclovir e pregabalin (fino a 600 mg/die) con parziale regressione della sintomatologia algica (da VAS 10 a VAS 5/6) con residua iperalgesia, disestesia e scadente qualità di vita.

#### Percorso diagnostico-terapeutico

Nel febbraio 2010, diagnosi di NPE della branca oftalmica sinistra. In associazione a pregabalin si prescrive lidocaina cerotto 5% da applicare nelle 12 ore notturne previa istruzione del paziente sul corretto utilizzo del cerotto (radersi i capelli e tagliare il cerotto in funzione della grandezza dell'area dolente) [Figura].

#### Decorso clinico

Il paziente riferisce scomparsa del dolore a distanza di 2 giorni dall'inizio della terapia (VAS 1,4), normale riposo notturno, possibilità di passeggiare, ma permane sonnolenza. Dopo 2 settimane, poiché la situazione rimane invariata, si riduce la dose di pregabalin (75 mg × 2/die). Al successivo follow-up, viene confermata l'assenza di dolore e si prosegue il trattamento con 1 cerotto di lidocaina 5% notturno per 12 ore associato a pregabalin.



### Caso 2 (Sintesi da: Paoletti C. *AlgosFlogos* 2013;3:5)

#### Anamnesi patologica/terapie precedenti

Uomo, 73 anni, in buone condizioni cliniche generali. Nel maggio 2011 HZ in zona temporo-frontale e palpebrale sinistra, trattato con aciclovir, analgesici e vitamina B.

#### Percorso diagnostico-terapeutico

Nel novembre 2011 comparsa di NPE, con notevole sintomatologia algica (VAS 10) in zona temporo-frontale e palpebrale sinistra con *shootings* elevatissimi, compromissione dell'attività fisica e intellettuale e del riposo notturno. Sono presenti anche prurito, iperestesia e allodinia tattile. Si prescrive lidocaina cerotto 5% previa istruzione del paziente sul corretto utilizzo del cerotto (sagomare il cerotto secondo la zona dolorosa e applicarlo per 12 ore durante la notte) [Figura].

#### Decorso clinico

Dopo 1 settimana: riduzione del dolore e scomparsa delle esacerbazioni, che consentono il riposo per qualche ora. Alla terapia con lidocaina cerotto 5% si associa pregabalin (300 mg/die) e in seguito anche duloxetina (30 mg/die), fino a ottenere un buon controllo del dolore (VAS 2), un soddisfacente riposo notturno e la ripresa delle attività. Dopo 18 mesi la situazione permane positiva, con riduzione di pregabalin (150 mg/die), sospensione di duloxetina e proseguimento del trattamento con lidocaina cerotto 5%.



**Caso 3** (Sintesi da: Vellucci R et al. *Geriatrics* 2014;26:69)**Anamnesi patologica/terapie precedenti**

Donna, 82 anni, con ipertensione farmacologicamente controllata. Nel luglio 2000, HZ in sede sottomammaria e sottoascellare sinistra, seguito da NPE con dolore severo trattato con amitriptilina (fino a 15 gtt/die) e carbamazepina (400 mg/die), in seguito sostituita, per scarsa efficacia, con gabapentin (1200 mg/die). Nel gennaio 2003 nuovo episodio di HZ e NPE nella stessa sede, trattato, con modesta efficacia, con tramadolo (150 mg/die), venlafaxina (75 mg al mattino), amitriptilina (5 gtt prima di dormire) e gabapentin (1200 mg/die). Sono presenti allodinia e iperalgesia.

**Percorso diagnostico-terapeutico**

La paziente si ripresenta nel marzo 2013 con NPE caratterizzata da dolore severo continuo, allodinia, iperalgesia e anestesia in regione sottomammaria e sottoascellare sinistra (NRS punteggio medio 8, *Pain detect* 24, DN4 5/10). Si imposta terapia con pregabalin (450 mg/die), tramadolo (200 mg/die, cpr) e lidocaina cerotto per un totale di 2 cerotti applicati a copertura dell'area dolente, dalle h 8 alle h 20 (Figura).

**Decorso clinico**

Dopo 6 mesi la paziente riferisce riduzione del dolore (NRS punteggio medio 1, *Pain detect* 7, DN4 2/10) associata però a sonnolenza e difficoltà a concentrarsi. Si riduce la dose di pregabalin a 150 mg/die e si sospende tramadolo. A tutt'oggi, si mantiene l'effetto analgesico con netto miglioramento della sonnolenza e della capacità di concentrazione.

**Caso 4** (Sintesi da: Provinciali L et al. *Minerva Medica* 2014;105:523-4)**Anamnesi patologica/terapie precedenti**

Uomo, 77 anni, affetto da diabete mellito insulino-dipendente con neuropatia periferica agli arti inferiori, ipertensione arteriosa, iperuricemia, IPB, ipercolesterolemia. Nell'aprile 2013, HZ in sede lombare destra con NPE, con disestesia, iperalgesia e allodinia (NRS 10). Si inizia terapia con pregabalin (fino a 300 mg/die) e antidolorifici oppioidi deboli e forti. Si avvia un ciclo di 4 + 4 blocchi paravertebrali con bupivacaina + metilprednisolone a livello L2-L5 dx con cadenza settimanale.

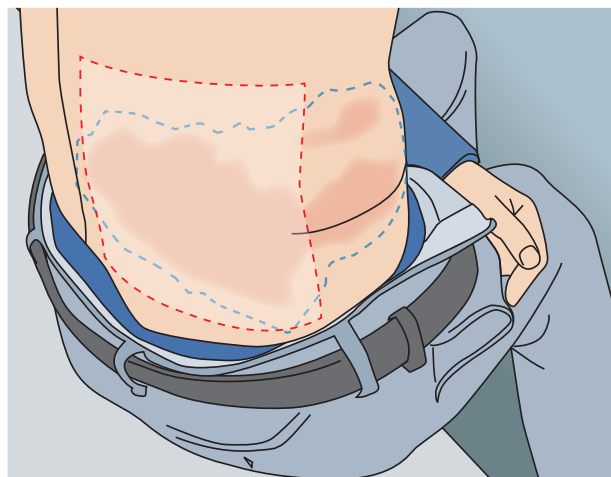
**Percorso diagnostico-terapeutico**

Nell'ottobre 2013, ricomparsa di intensa sintomatologia dolorosa, disestesia urente e allodinia nonostante la terapia in atto (NRS 8). Si avvia trattamento con lidocaina cerotto, con applicazione di un cerotto nelle 12 ore diurne sull'area cutanea disestesica (Figura).

**Decorso clinico**

Dopo 1 mese si rileva riduzione del dolore (NRS 2) e residua lieve disestesia urente episodica. Si sospende la terapia con oppioidi e si mantiene pregabalin e cerotto di lidocaina.

All'inizio di gennaio 2014 si rileva ulteriore riduzione del dolore (NRS 1) con risoluzione della disestesia urente; si sospende quindi la terapia sistemica analgesica. L'unico disturbo residuo è rappresentato dal prurito episodico trattato con lidocaina cerotto applicato "al bisogno". Non vengono riferite reazioni avverse né fenomeni di sensibilizzazione cutanea.



**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Versatis 700 mg cerotto medicato. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ciascun cerotto da 10 cm x 14 cm contiene 700 mg di lidocaina (equivalenti a 5% p/p). Eccipienti con effetto noto: metile paraidrossibenzoato 14 mg, propile paraidrossibenzoato 7 mg, glicole propilenico 700 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Cerotto medicato. Cerotto idrogel bianco, contenente materiale adesivo applicato su un supporto non tessuto di polietilene tereftalato riportante la dicitura in rilievo "Lidocaina 5%" e ricoperto da una pellicola protettiva di polietilene tereftalato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Versatis è indicato per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da herpes zoster (nevralgia post-erpetica, NPH) in adulti. **4.2 Posologia e modo di somministrazione. Adulti ed anziani.** L'area dolente deve essere ricoperta dal cerotto, applicato una volta al giorno per non più di 12 ore nell'arco delle 24 ore. Devono essere applicati solo i cerotti necessari per un trattamento efficace. Se necessario, il cerotto può essere tagliato con le forbici in parti più piccole prima di rimuovere la pellicola protettiva. In totale, non devono essere applicati contemporaneamente più di tre cerotti. Il cerotto deve essere applicato su cute intatta, asciutta e non irritata (dopo la guarigione delle lesioni erpetiche). Ciascun cerotto non può essere applicato per oltre 12 ore. L'intervallo libero dalla successiva applicazione deve essere di almeno 12 ore. Il cerotto può essere applicato durante il giorno o durante la notte. Il cerotto deve essere applicato sulla cute immediatamente dopo averlo tolto dalla busta ed aver rimosso la pellicola protettiva dalla superficie idrogel. Peli e capelli nella zona di applicazione devono essere tagliati con un paio di forbici (non rasati). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 2-4 settimane. Se non vi è stata risposta terapeutica a Versatis dopo questo periodo (durante il periodo in cui il cerotto è stato applicato e/o durante il periodo senza cerotto, il trattamento deve essere interrotto, poiché, in questa situazione, i rischi potenziali potrebbero superare i benefici (vedi punti 4.4 e 5.1). L'utilizzo a lungo termine di Versatis, nel corso di studi clinici, ha dimostrato che il numero di cerotti da utilizzare diminuisce nel tempo. Di conseguenza il trattamento deve essere rivalutato ad intervalli regolari al fine di decidere se il numero di cerotti necessari per coprire l'area dolente possa essere ridotto o se l'intervallo libero dall'applicazione del cerotto possa essere aumentato. **Compromissione renale.** In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti del dosaggio. Versatis deve essere utilizzato con cautela in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.4). **Compromissione epatica.** In pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti del dosaggio. Versatis deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di Versatis in pazienti al di sotto dei 18 anni d'età non è stata stabilita. Non vi sono dati disponibili. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il cerotto è inoltre controindicato in pazienti con ipersensibilità nota verso altri anestetici locali di tipo ammidico, come per esempio bupivacaina, etidocaina, mepivacaina e prilocaina. Il cerotto non deve essere applicato su cute infiammata o lesa, come ad esempio lesioni da herpes zoster in fase attiva, dermatite atopica, ferite. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** Il cerotto non deve essere applicato sulle mucose. Il contatto del cerotto con gli occhi deve essere evitato. Il cerotto contiene glicole propilenico (E1520) che può causare irritazione cutanea. Inoltre contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Il cerotto deve essere utilizzato con cautela in pazienti con gravi danni cardiaci, renali o epatici. È stato osservato che uno dei metaboliti della lidocaina, la 2,6-xilidina ha effetto genotossico e carcinogenico nei ratti (vedi sezione 5.3). I metaboliti secondari hanno mostrato di essere mutagenici. Il significato clinico di questo riscontro non è noto. Di conseguenza, il trattamento a lungo termine con Versatis è giustificato solo da un effettivo beneficio terapeutico per il paziente (vedi punto 4.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Finora non sono disponibili studi di interazione. Nel corso degli studi clinici effettuati con il cerotto, non sono state segnalate interazioni clinicamente rilevanti. Dato che le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina osservate nel corso degli studi clinici con il cerotto sono risultate basse (vedere punto 5.2), sono improbabili interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti. Anche se di norma l'assorbimento di

lidocaina attraverso la cute è basso, il cerotto deve essere utilizzato con cautela nei pazienti in terapia con antiaritmici di classe I (es: tocainide, mexiletina) o con altri anestetici locali, dal momento che il rischio di un effetto sistemico da addizione non può essere escluso. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** La lidocaina passa la barriera placentare. In ogni caso non vi sono dati sufficienti sull'uso di lidocaina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali non indicano un potenziale teratogeno della lidocaina (vedi punto 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto, Versatis non deve essere usato in gravidanza a meno di accertata necessità. **Allattamento al seno.** Lidocaina è escreta nel latte materno. In ogni caso, per il cerotto, non vi sono studi clinici su donne in allattamento. Dato che il metabolismo della lidocaina è relativamente veloce ed avviene quasi completamente nel fegato, si presume che solo una piccolissima quantità di lidocaina possa essere escreta nel latte materno. **Fertilità.** Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità femminile. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sugli effetti relativi alla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Dato che l'assorbimento sistemico è minimo (punto 5.2), sono improbabili degli effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** I seguenti effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità all'interno di ciascun gruppo di frequenza. Circa il 16% dei pazienti in trattamento può presentare reazioni avverse. Queste sono reazioni locali dovute alle caratteristiche del farmaco. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state reazioni nella sede di applicazione, (come sensazione di bruciore, dermatite, eritema, prurito, rash, irritazione cutanea e vescicole). La tabella sottostante elenca le reazioni avverse riportate dai pazienti che hanno utilizzato il cerotto in studi sulla nevralgia post-erpetica. Sono elencati per classe e frequenza nei diversi apparati. La loro frequenza viene definita come: molto comune  $\geq 1/10$ ; comune da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; non comune: da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; rara: da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ; molto rara:  $< 1/10.000$ ; non nota (la sua frequenza non può essere stimata dai dati a disposizione).

Apparato	Effetti indesiderati
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune</i>	Lesione cutanea
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
<i>Non comune</i>	Danno cutaneo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto comune</i>	Reazioni nella sede di applicazione

Le seguenti reazioni sono state osservate in pazienti che hanno utilizzato il cerotto in situazione post-marketing.

Apparato	Effetti indesiderati
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
<i>Molto raro</i>	Ferita aperta
Patologie del sistema immunitario	
<i>Molto raro</i>	Reazione anafilattica, ipersensibilità

Tutte le reazioni avverse sono state, generalmente, di lieve o moderata intensità. Meno del 5% di esse ha portato all'interruzione del trattamento. Con un uso appropriato del cerotto, reazioni avverse sistemiche sono improbabili dato che la concentrazione sistemica di lidocaina è molto bassa (vedere punto 5.2). Le reazioni avverse sistemiche da lidocaina sono simili a quelle osservate per altre ammidi utilizzate come anestetici locali (vedere punto 4.9). **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. **4.9 Sovradosaggio.** Il sovradosaggio con il cerotto è improbabile, ma non si può escludere che un uso non appropriato del cerotto, come ad esempio l'utilizzo contemporaneo di un elevato numero di cerotti, per un periodo di applicazione più lungo o l'utilizzo su cute lesa, possa portare a livelli plasmatici di lidocaina più elevati del normale. Possibili segni di tossicità sistemica sono simili, per natura, a quelli osservabili dopo

somministrazione di lidocaina come anestetico locale e possono includere i seguenti segni e sintomi: vertigine, vomito, sonnolenza, convulsioni, midriasi, bradicardia, aritmia e shock. Inoltre, le interazioni note tra concentrazioni sistemiche di lidocaina con beta-bloccanti, inibitori del CYP3A4 (es. derivati imidazolici, macrolidi) e farmaci antiaritmici possono diventare rilevanti in caso di sovradosaggio. In caso di sospetto sovradosaggio, il cerotto deve essere rimosso e vanno intraprese misure di supporto se clinicamente necessarie. Non esiste un antidoto alla lidocaina. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: anestetici locali, ammidi. Codice ATC: N01BB02. **Meccanismo d'azione.** Versatis ha un duplice meccanismo d'azione: l'attività farmacologica della lidocaina e l'azione meccanica del cerotto idrogel che protegge la zona ipersensibile. Lidocaina contenuta nei cerotti di Versatis diffonde in modo continuo nella cute, procurando un effetto analgesico locale. Il meccanismo d'azione è legato alla stabilizzazione delle membrane neuronali, che si ritiene determini una *down regulation* dei canali del sodio e quindi la riduzione del dolore. **Efficacia clinica.** Il trattamento del dolore nella NPH è difficile. Esistono evidenze dell'efficacia di Versatis nel sollievo sintomatico della componente allodinica della NPH in alcuni casi (vedi punto 4.2). L'efficacia di Versatis è stata dimostrata negli studi sulla nevralgia post-erpetica. Sono stati condotti 2 studi controllati principali per valutare l'efficacia dei cerotti medicati di lidocaina 700 mg. Nel primo studio i pazienti furono reclutati da una popolazione già ritenuta "responder" al farmaco. Si è trattato di uno studio con disegno cross over, che prevedeva 14 giorni di trattamento con i cerotti medicati di lidocaina 700 mg seguiti da placebo o viceversa. L'obiettivo primario era il "time to exit", cioè il momento in cui i pazienti uscivano dallo studio perché il sollievo dal dolore era di 2 punti inferiore rispetto alla loro usuale risposta su una scala a 6 punti (da peggioramento a completo sollievo del dolore). Dei 32 pazienti reclutati 30 hanno terminato lo studio. Il "time to exit" medio per il placebo è stato di 4 giorni mentre per il farmaco attivo è stato di 14 giorni ( $p < 0,001$ ). Nessun paziente sotto trattamento attivo ha interrotto lo studio durante il periodo delle 2 settimane di trattamento. Nel secondo studio sono stati reclutati 265 pazienti affetti da nevralgia post-erpetica, per un trattamento in aperto di 8 settimane con cerotto medicato di lidocaina 700 mg. In questo studio non controllato, circa il 50% dei pazienti ha risposto al trattamento con una riduzione di almeno quattro punti su una scala a 6 punti (da peggioramento a completo sollievo). Un totale di 71 pazienti erano stati randomizzati per ricevere placebo o cerotti medicati di lidocaina 700 mg, somministrati per 2-14 giorni. L'end point primario era definito come mancanza di efficacia per 2 giorni consecutivi perché il sollievo dal dolore era di due punti inferiore alla risposta normale sulla scala a sei punti (compresa fra peggioramento e totale remissione) tale da portare alla sospensione del trattamento. La sospensione per inefficacia è occorsa in 9/36 pazienti trattati con il farmaco e in 16/35 pazienti trattati con placebo. Le analisi a posteriori (*post-hoc*) del secondo studio hanno dimostrato che la risposta iniziale era indipendente dalla durata della preesistente condizione di NPH. Tuttavia, il fatto che i pazienti con NPH di maggior durata (> 12 mesi) beneficiano maggiormente del trattamento attivo è supportato dal risultato che questo gruppo di pazienti è uscito più frequentemente dallo studio per inefficacia, quando è passato al trattamento con placebo durante la fase in doppio cieco dello studio. In uno studio controllato in aperto, Versatis sembra avere un'efficacia paragonabile a pregabalin in 98 pazienti con PHN, con un favorevole profilo di sicurezza. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** Quando il cerotto medicato di lidocaina 700 mg è utilizzato rispettando la dose massima raccomandata (3 cerotti applicati contemporaneamente per 12 ore) circa il  $3 \pm 2\%$  della dose totale di lidocaina applicata è disponibile a livello sistemico sia per somministrazioni singole che multiple. L'analisi di cinetica di popolazione effettuata durante gli studi clinici di efficacia in pazienti affetti da NPH ha dimostrato una concentrazione media massima di lidocaina pari a 45 ng/ml dopo applicazione contemporanea di 3 cerotti, 12 ore al giorno, ripetuta fino a un anno. Tale valore concorda con quanto riscontrato negli studi di farmacocinetica in pazienti con NPH (52 ng/ml) e in volontari sani (85 ng/ml e 125 ng/ml). Non è stato riscontrata alcuna tendenza all'accumulo di lidocaina e dei suoi metaboliti MEGX, GX e 2,6-xilidina; le concentrazioni allo *steady state* vengono raggiunte nei primi 4 giorni. L'analisi di cinetica di popolazione ha indicato che l'esposizione sistemica presenta un incremento proporzionalmente inferiore al numero di cerotti applicati contemporaneamente, quando il loro numero aumenta da 1 a 3. **Distribuzione.** Dopo somministrazione endovenosa di lidocaina in volontari sani, il volume di distribuzione è risultato di  $1,3 \pm 0,4$  l/kg (media  $\pm$  S.D.,  $n=15$ ). Il volume di distribuzione non è età dipendente, è ridotto in pazienti con cardiopatia congestizia ed è aumentato in pazienti con malattia epatica. Alle concentrazioni plasmatiche determinate dall'applicazione del cerotto, risulta che circa il 70% di lidocaina si lega alle proteine plasmatiche. Lidocaina attraversa la barriera placentare ed emato-encefalica verosimilmente per diffusione passiva. **Biotrasformazione.** Lidocaina è rapidamente metabolizzata nel fegato in un certo numero di metaboliti. La principale via metabolica di lidocaina la N-dealchilazione a monoetilglicinxilidide (MEGX) e

glicinxilidide (GX), entrambi meno attivi di lidocaina e disponibili a basse concentrazioni. Questi metaboliti vengono idrolizzati a 2,6-xilidina che viene convertita, per coniugazione, a 4-idrossi-2,6-xilidina. Non è nota l'attività farmacologica del metabolita 2,6-xilidina, ma mostra potenziale cancerogeno nei ratti (vedere punto 5.3). Un'analisi cinetica di popolazione ha rivelato una concentrazione massima media per la 2,6-xilidina di 9 ng/ml dopo applicazioni giornaliere ripetute fino ad 1 anno. Questo dato è confermato da uno studio di farmacocinetica di fase I. I dati relativi al metabolismo di lidocaina a livello cutaneo non sono disponibili. **Eliminazione.** Lidocaina e i suoi metaboliti sono escreti per via renale. Più dell'85% della dose è ritrovata nelle urine sotto forma di metaboliti o di sostanza attiva. Meno del 10% della dose di lidocaina viene escreta immutata. Il metabolita principale nelle urine è un coniugato di 4-idrossi-2,6-xilidina, che rappresenta circa il 70-80% della dose escreta nelle urine. Nell'uomo la 2,6-xilidina è escreta nelle urine in concentrazioni inferiori all'1% della dose. L'emivita di eliminazione media di lidocaina, dopo applicazione del cerotto nei volontari sani, è di 7,6 ore. L'escrezione di lidocaina e dei suoi metaboliti può essere ritardata in caso di insufficienza cardiaca, renale o epatica. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi preclinici di tossicità generale sono stati osservati effetti solo a dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione raggiungibile nell'uomo, indicando una bassa rilevanza clinica. Lidocaina cloridrato non è risultata genotossica negli studi *in vitro* o *in vivo*. Il suo metabolita prodotto per idrolisi, 2,6-xilidina, ha mostrato attività genotossica in diversi test, soprattutto dopo attivazione metabolica. Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi con lidocaina. Gli studi effettuati sul metabolita 2,6-xilidina, mescolata nella dieta di ratti maschi e femmine, hanno dimostrato citotossicità correlata al trattamento: si sono osservati iperplasia dell'epitelio olfattivo nasale, carcinomi ed adenomi nelle cavità nasali. Modificazioni tumorali sono state riscontrate anche a livello del fegato e nel sottocutaneo. Dato che il rischio per l'uomo non è chiaro, il trattamento a lungo termine con lidocaina deve essere evitato. Lidocaina non ha avuto effetto sulla capacità riproduttiva generale, sulla fertilità femminile o sullo sviluppo embrio-fetale/teratogenesi in ratti sottoposti a concentrazioni plasmatiche fino a 50 volte superiori a quelle osservate nei pazienti. Gli studi sugli animali riguardanti la fertilità maschile, il parto o lo sviluppo postnatale non sono completi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Strato auto-adesivo.** Glicerolo, sorbitolo liquido, carmellosa sodica, glicole propilenico (E1520), urea, caolino pesante, acido tartarico, gelatina, polivinile alcool, alluminio glicinato, disodio edetato, metile paradiossibenzoato (E218), propile paradiossibenzoato (E216), acido poliaccrilico, sodio poliaccrilato, acqua purificata. **Supporto.** Polietilene tereftalato (PET). **Pellicola.** Polietilene tereftalato. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. Validità dopo la prima apertura 14 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non refrigerare o congelare. Dopo la prima apertura: tenere la busta chiusa per proteggere dalla luce. **6.5 Natura e contenuto della confezione.** Buste richiudibili composte da carta/polietilene/alluminio/acido etilen-meta-acrilico co-polimero, contenente 5 cerotti. Ogni confezione contiene 5, 10, 20, 25 o 30 cerotti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Dopo l'uso, il cerotto contiene ancora principio attivo. Dopo averlo tolto, il cerotto deve essere piegato a metà, con lo strato adesivo verso l'interno in modo che lo strato autoadesivo non sia esposto e deve essere eliminato. Il cerotto non utilizzato o da eliminare deve essere smaltito secondo le normative locali. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. Via Carlo Bo 11, 20143 Milano. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 10 cerotti medicati 700 mg - AIC n. 040335022 - Euro 36,10 (Classe A - RR). 30 cerotti medicati 700 mg - AIC n. 040335059 - Euro 108,30 (Classe A - RR). **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima registrazione: 09.03.2012. Data dell'ultimo rinnovo: 24.05.2018. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 10 luglio 2018.

