

# Loxonin<sup>®</sup> Flex

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA

Adesivos transdérmicos

100 mg

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

### **Loxonin® Flex**

loxoprofeno sódico

### **APRESENTAÇÕES**

Loxonin® Flex é apresentado em envelope “abre-fecha” contendo 3 ou 7 adesivos de 100 mg cada.

### **USO TÓPICO**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada adesivo contém:

loxoprofeno sódico diidratado (equivalente a 100 mg de loxoprofeno sódico)..... 113,4 mg

excipientes q.s.p.....1 g

Excipientes: copolímero em bloco de estireno, isopreno e estireno, poli-isobutileno, dióxido de silício, ésteres glicérficos de rosina hidrogenados, butil-hidroxitolueno, ácido fosfórico, l-mentol, parafina líquida.

## **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Loxonin® Flex é indicado como um anti-inflamatório e analgésico local no tratamento da dor, em processos inflamatórios musculoesqueléticos e em condições pós-traumáticas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia clínica de Loxonin® Flex foi avaliada em um estudo duplo-cego, randomizado, de não-inferioridade e comparativo a comprimidos de loxoprofeno sódico. Foram randomizados 242 indivíduos. O esquema de doses dos indivíduos do grupo Experimental – Adesivo Ativo consistiu em 1 adesivo de loxoprofeno sódico 100 mg e 3 comprimidos de placebo ao dia. Para o grupo Controle – Comprimido Ativo, foram administrados 1 adesivo placebo e 3 comprimidos de loxoprofeno sódico 60 mg ao dia. A eficácia foi analisada utilizando o grupo de Análise Por Protocolo, composto por 207 pacientes.

O estudo demonstrou com sucesso a não-inferioridade entre os grupos Experimental - Adesivo Ativo (-50,47) e Controle - Comprimido Ativo (-48,11) para a alteração da linha basal de pontuação no teste VAS no Dia 8 para níveis gerais de dor (desfecho primário). O limite superior do IC 95% (-6,161, 1,449) foi inferior à margem de não-inferioridade de 10%. A análise de sensibilidade executada considerando a categorização discreta das respostas dos indivíduos demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre os grupos de tratamento ( $p=0,1195$ ). A proporção de pacientes que responderam ao tratamento após 7 dias foi de 89% no grupo Experimental – Adesivo Ativo e 81,6% no grupo Controle – Comprimido ativo e a diferença estimada entre os grupos de tratamento foi de 0,076 e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,1195$ ).

Os medicamentos do estudo foram bem tolerados e seguros, em geral. Dezessete de 120 pacientes

(14,2%) do grupo Experimental - Adesivo Ativo e 36 de 117 indivíduos (30,8%) do grupo Controle – Comprimido Ativo apresentaram pelo menos 1 evento adverso emergente do tratamento. Não foram observados eventos adversos graves ou fatais. Os eventos adversos que resultaram em descontinuação do estudo foram incomuns. Em geral, os eventos adversos possivelmente e provavelmente relacionados aos medicamentos do estudo apresentaram menor incidência no grupo Experimental – Adesivo Ativo comparado com o grupo Controle – Comprimido Ativo. Os eventos adversos mais frequentemente reportados e considerados relacionados aos medicamentos do estudo foram distúrbios gastrointestinais, com menor incidência no grupo Experimental – Adesivo Ativo em comparação com o grupo Controle – Comprimido Ativo. Foi observada uma incidência menor de cefaleia (4,2% vs 6,8%) e náusea (0% vs 5,1%) no grupo Experimental – Adesivo Ativo quando comparado ao grupo Controle – Comprimido Ativo. Dois pacientes do grupo Experimental – Adesivo Ativo apresentaram leve eritema no local da aplicação, que levaram à descontinuação do estudo. Não foram observadas alterações clínicas significativas em exames laboratoriais e sinais vitais.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **Mecanismo de ação**

Loxoprofeno sódico é um agente anti-inflamatório não esteroideal (AINE). Após a absorção transdérmica, o loxoprofeno sódico diidratado é biotransformado na forma trans-OH do metabólito ativo (coordenação SRS), o qual é responsável por exercer os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos em inflamações agudas e crônicas e na dor.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Concentração plasmática**

Quatorze voluntários do sexo masculino, adultos e saudáveis receberam doses repetidas de loxoprofeno sódico em formulação tópica nas costas, uma vez ao dia por 5 dias, apresentando loxoprofeno e sua forma trans-OH (metabólito ativo) no plasma imediatamente após o início da administração do medicamento. As concentrações plasmáticas aumentaram gradualmente durante o período de tratamento até atingir o platô da concentração no 4º ou 5º dia com concentrações baixas se comparadas às concentrações atingidas com a dose oral equivalente de loxoprofeno sódico. As concentrações plasmáticas caíam rapidamente para níveis abaixo do Limite de Quantificação após a interrupção do tratamento.

##### **Metabolismo**

Um teste *in vitro* de inibição metabólica utilizando microsoma hepático humano demonstrou que o loxoprofeno sódico diidratado não inibiu o metabolismo de substratos para enzimas do citocromo P450 (CYP1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), mesmo na concentração de 200 µM, equivalente a 1000 vezes ou mais a concentração plasmática máxima observada com a administração de loxoprofeno sódico em formulação tópica na dose de 1 adesivo por dia.

##### **Excreção urinária**

Quatorze voluntários do sexo masculino, adultos e saudáveis receberam doses repetidas de loxoprofeno sódico em formulação tópica nas costas, uma vez ao dia por 5 dias, demonstrando que a excreção urinária diária de loxoprofeno, da forma trans-OH (metabólito ativo) e da forma

cis-OH permaneceu praticamente constante após 24h da administração do medicamento. A taxa de excreção cumulativa foi de 2,67% considerando o período entre o início do tratamento até 48h após a descontinuação do medicamento.

## **Dados pré-clínicos de segurança**

### **Teste de toxicidade - Toxicidades específicas**

Testes de irritação local, sensibilização da pele, fotossensibilização da pele e fototoxicidade foram conduzidos utilizando a base de loxoprofeno sódico em formulação tópica e concentrações de 1, 2 e 4% de loxoprofeno sódico em formulação tópica. Não foi observado nenhum achado de toxicidade.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Loxonin<sup>®</sup> Flex é contraindicado em:

- Pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula de Loxonin<sup>®</sup> Flex;
- Pacientes com histórico de asma induzida por aspirina (indução de crise asmática com anti-inflamatórios não-esteroidais, etc.);

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Loxonin<sup>®</sup> Flex deve ser administrado com cautela em pacientes com asma brônquica (uma vez que a doença pode ser exacerbada).

É importante reforçar que o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos é sintomático.

Loxonin<sup>®</sup> Flex pode mascarar os sinais e sintomas de infecção. Portanto, deve ser administrado concomitantemente com um agente antibacteriano ou antifúngico apropriado quando se tratar de processo inflamatório de origem infecciosa. Neste caso, recomenda-se a administração e observação cuidadosa.

Choque anafilático (hipotensão, urticária, edema de laringe, dispneia, etc.) pode ser observado com o uso de Loxonin<sup>®</sup> Flex. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Caso alguma anormalidade seja observada, o uso deste medicamento deve ser suspenso imediatamente e medidas adequadas devem ser tomadas.

### **Idosos**

A condição da pele na área de aplicação de Loxonin<sup>®</sup> Flex deve ser cuidadosamente monitorada em idosos.

### **Crianças e adolescentes**

A segurança de Loxonin<sup>®</sup> Flex não foi estabelecida em crianças e adolescentes.

### **Precauções relacionadas ao uso**

Loxonin<sup>®</sup> Flex não deve ser aplicado em feridas da pele ou em mucosas.

Loxonin<sup>®</sup> Flex não deve ser aplicado em áreas com eczema e exantema.

### **Gravidez e lactação**

Loxonin<sup>®</sup> Flex pode ser administrado em mulheres grávidas ou possivelmente grávidas apenas quando os benefícios terapêuticos esperados superam o risco potencial. A segurança de Loxonin Flex<sup>®</sup> nestas populações não foi estabelecida.

Foi reportado que a constrição do canal arterial fetal é observada quando mulheres utilizam medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos não-esteroidais de uso tópico no final da gravidez.

### **Categoria de risco na gravidez: C**

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

### **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não há dados disponíveis sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Uma vez que a absorção sistêmica do loxoprofeno sódico em formulação tópica é muito baixa, interações medicamentosas com o uso de Loxonin<sup>®</sup> Flex são pouco prováveis.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Loxonin<sup>®</sup> Flex deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade. Seguindo os cuidados de armazenamento, o prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto pela primeira vez, manter o envelope bem fechado. Os adesivos são válidos por 3 meses após a abertura do envelope.

**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.**

Loxonin<sup>®</sup> Flex é um adesivo flexível de aplicação tópica de cor bege coberto por uma película plástica transparente protetora, com um leve odor característico.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Instruções de uso**

Loxonin<sup>®</sup> Flex foi desenvolvido para uso externo. Remova a película protetora do adesivo conforme instruções abaixo e aplique a superfície adesiva na área afetada.

1. Descole a parte central da película transparente.

2. Aplique o adesivo no local afetado e, em seguida, retire as abas laterais da película para colar o restante do adesivo.

Após retirar o adesivo do envelope, mantenha a embalagem fechada corretamente pressionando um lado do fecho contra o outro.

### **Posologia**

Aplique o adesivo na área afetada uma vez ao dia, preferencialmente, após o banho para evitar o descolamento. A pele deve estar bem seca.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em estudo clínico, as seguintes reações adversas foram observadas com o uso de Loxonin<sup>®</sup> Flex:

Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes): cefaleia, eritema no local de aplicação.

Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes): disgeusia, dor no abdômen superior, prurido no local da aplicação, dor no local de aplicação, intolerância ao medicamento, hipotensão.

As seguintes reações adversas também foram observadas com o uso de loxoprofeno sódico tópico:

Incidência entre 0,5% a 3% dos pacientes: prurido, eritema, dermatite de contato, exantema.

Incidência menor que 0,5% dos pacientes: hemorragia subcutânea, irritação da pele, pigmentação da pele, desconforto estomacal, dor no abdômen superior, diarreia, fezes amolecidas, elevação de enzimas hepáticas (AST, ALT,  $\gamma$ -GTP), edema.

Frequência desconhecida: bolhas, inchaço e choque anafilático.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

A ocorrência de superdose é improvável considerando a forma farmacêutica do produto. Não há relatos de superdose, no entanto, em caso de superdose espera-se que os sinais e sintomas sejam semelhantes aos das reações adversas, porém mais acentuados. Não há antídoto específico para o loxoprofeno sódico.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III – DIZERES LEGAIS**

Registro MS – 1.0454.0188

Farm. Resp.: Dr. Pedro de Freitas Fiorante – CRF-SP nº 76.376

**Fabricado por:**

Lead Chemical Company Ltd.

Toyama, Japão

**Importado e embalado por:**

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Alameda Xingu, 766 Alphaville – Barueri – SP

CNPJ 60.874.187/0001-84

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 08000-556596

[www.daiichisankyo.com.br](http://www.daiichisankyo.com.br)

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**

LOX\_ADE\_VPS\_02\_1



Daiichi-Sankyo

**Anexo B**  
**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	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/07/2021	-	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014;	VP/VPS	Todas as apresentações