

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Versatis 700 mg emplâtre médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque emplâtre médicamenteux de 10 cm x 14 cm contient 700 mg de lidocaïne (5% m/m)

Excipients à effet notoire:

Parahydroxybenzoate de méthyle 14 mg

Parahydroxybenzoate de propyle 7 mg

Propylène glycol 700 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emplâtre médicamenteux

Emplâtre blanc d'hydrogel contenant une base adhésive, collé à un support non-tissé de téréphtalate de polyéthylène embossé "LIDOCAINE 5%" et recouvert d'un film protecteur de téréphtalate de polyéthylène.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Versatis est indiqué dans le soulagement symptomatique des douleurs neuropathiques associées à une infection antérieure par herpes zoster (névralgie post-herpétique, NPH) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et sujets âgés

La zone douloureuse doit être couverte d'un emplâtre médicamenteux une fois par jour, pendant une période maximale de 12 heures par périodes de 24 heures.

N'utilisez que le nombre d'emplâtres nécessaires à l'efficacité du traitement. Si nécessaire, les emplâtres peuvent être découpés à la taille requise avec des ciseaux avant d'enlever le film protecteur. Au total, n'utilisez pas plus de 3 emplâtres en même temps.

L'emplâtre doit être appliqué tel quel, sur une peau intacte, sèche et non irritée (après dessiccation des vésicules de zona).

Chaque emplâtre ne doit pas être appliqué plus de 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle d'au minimum 12 heures sans emplâtre. L'emplâtre peut être appliqué en journée ou pendant la nuit.

L'emplâtre doit être appliqué sur la peau immédiatement après la sortie du sachet et après avoir enlevé le film protecteur. Les poils de la zone affectée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).

Le résultat du traitement sera réévalué au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement sera interrompu en cas d'inefficacité de Versatis (pendant la période avec l'emplâtre et/ou sans l'emplâtre) étant donné que les risques éventuels pourraient surpasser les bénéfices dans ce contexte (voir rubrique 4.4 et 5.1). Une utilisation à long terme de Versatis dans des études cliniques a démontré que le nombre d'emplâtres utilisés diminue au fur et à mesure. C'est pourquoi, le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires pour recouvrir la zone douloureuse, ou bien pour allonger la période sans emplâtre.

Insuffisance rénale:

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire. Versatis doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique:

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire. Versatis doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de Versatis chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'emplâtre est également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres anesthésiques locaux de type amide comme par exemple la bupivacaïne, l'étidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne.

L'emplâtre ne doit pas être appliqué sur une peau enflammée ou lésée, telle que des lésions actives d'herpes zoster, de dermatites atopiques ou des plaies.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'est pas recommandé d'appliquer l'emplâtre sur des membranes muqueuses. Éviter le contact de l'emplâtre avec l'œil.

L'emplâtre contient du propylène glycol (E1520) qui peut causer une irritation de la peau. Il contient également du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216), qui peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois retardées).

L'emplâtre doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère.

Un des métabolites de la lidocaïne, la 2,6 xylidine s'est révélé génotoxique et carcinogène chez le rat (voir rubrique 5.3). Des métabolites secondaires se sont révélés mutagènes. La signification clinique de ces données n'est pas connue. Par conséquent, un traitement au long cours avec Versatis n'est justifié que dans le cas où un bénéfice thérapeutique est observé pour le patient (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée au cours des études cliniques avec l'emplâtre.

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne observées au cours des études cliniques avec l'emplâtre étant faibles (voir rubrique 5.2), une interaction pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable.

Bien que l'absorption de la lidocaïne par la peau soit faible, l'emplâtre doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des anti-arythmiques de la classe I (par exemple tocaïnide, méxilétine) ou d'autres anesthésiques locaux étant donné que les risques d'effets systémiques additifs ne peuvent être exclus.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Néanmoins, il n'y a aucune donnée adéquate relative à l'utilisation de la lidocaïne chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal n'ont pas révélé de potentiel tératogène pour la lidocaïne. (voir rubrique 5.3).

Chez la femme, le risque potentiel n'est pas connu. Par conséquent, Versatis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, excepté en cas de nécessité clairement avérée.

Allaitement

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Néanmoins, il n'y a aucune étude avec l'emplâtre chez les femmes allaitantes. Compte tenu de la métabolisation rapide de la lidocaïne essentiellement hépatique, seulement de très faibles taux de lidocaïne seront excrétés dans le lait maternel.

Fécondité

Aucune donnée clinique concernant la fertilité n'est disponible. Des études animales n'ont pas démontré d'effets sur la fertilité féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude spécifique sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Un effet sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines est peu probable du fait que l'absorption systémique est minimale (voir rubrique 5.2).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence et par ordre de sévérité décroissante.

Des effets indésirables ont été observés chez environ 16% des patients. Il s'agit de réactions locales dues à la forme pharmaceutique du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application (tels que sensation de brûlure, dermatites, érythème, prurit, rash, irritation de la peau, et vésiculeuses).

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez des patients souffrant de névralgies post-herpétiques et traités par l'emplâtre sont classés par système de classe d'organe et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Peu fréquent	Lésion cutanée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au niveau du site d'application

Autres réactions observées chez des patients après la commercialisation de l'emplâtre:

Système d'organe	Effet indésirable
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très rare	Blessure ouverte
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Tous les effets indésirables étaient essentiellement d'intensité légère à modérée, et moins de 5% d'entre eux ont entraîné l'arrêt du traitement.

La survenue d'effets indésirables systémiques après l'usage correcte de l'emplâtre est peu probable compte tenu des faibles concentrations circulantes de lidocaïne (voir la rubrique 5.2). Les effets indésirables systémiques rapportés avec la lidocaïne sont semblables à ceux observés avec les autres agents anesthésiques locaux de type amide (voir la rubrique 4.9).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. www.afmps.be. Division Vigilance : Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Pour le Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage au cours de l'utilisation est peu probable mais il ne peut être exclu en cas de mésusage, comme par exemple en cas d'application d'un nombre élevé d'emplâtres pendant une période prolongée d'application, ou lors d'une application sur une peau lésée. Un tel emploi inadapté pourrait entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées que la normale. Les signes attendus d'intoxication systémique seront semblables à ceux observés après une administration de lidocaïne en tant qu'agent anesthésique local: vertige, vomissement, somnolence, convulsions, mydriase, bradycardie, arythmie et choc.

Des interactions médicamenteuses connues lors de l'utilisation de lidocaïne par voie systémique avec un bêta-bloquant ou des inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. dérivés imidazole, macrolides) ou des agents antiarythmiques peuvent devenir significatives en cas de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, l'emplâtre doit être retiré et des mesures cliniquement adaptées devront être prises. Il n'y a pas d'antidote connu à la lidocaïne.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anesthésique local, amides

Code ATC: N01 BB02

Mécanisme d'action

Versatis associe deux modes d'action : l'action pharmacologique de la diffusion de lidocaïne et l'action mécanique de l'emplâtre d'hydrogel qui protège la zone hypersensible.

La lidocaïne contenue dans l'emplâtre Versatis est diffusée continuellement dans la peau en apportant un effet analgésique locale.

Le mécanisme d'action est lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur.

Efficacité clinique

La prise en charge de la névralgie post-herpétique est difficile. L'efficacité de Versatis a été prouvée dans le traitement symptomatique de l'allodynie liée aux névralgies post-herpétiques dans certains cas (voir rubrique 4.2).

L'efficacité de Versatis a été démontrée au cours d'études dans la névralgie post-herpétique.

Deux principales études contrôlées ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de lidocaïne 700 mg emplâtre médicamenteux.

Dans la première étude, les patients ont été sélectionnés parmi une population considérée comme répondeuse au produit. Il s'agissait d'un essai croisé de 14 jours de traitement par lidocaïne 700 mg emplâtre médicamenteux, suivis de placebo ou inversement. Le critère principal était le délai de sortie de l'essai pour aggravation de la douleur; les patients sortaient de l'essai si le score de soulagement de la douleur diminuait d'au moins 2 points sur une échelle d'évaluation en 6 points (classé de pire à un soulagement complet). 32 patients ont participé, dont 30 ont terminé l'étude. Le délai de sortie moyen pour le groupe placebo est de 4 jours et de 14 jours pour le groupe recevant la substance active ($p < 0.001$). Aucun des patients recevant la substance active n'est sorti de l'étude au cours des 2 semaines de traitement.

Dans la deuxième étude, 265 patients souffrant de névralgie post-herpétique ont été recrutés et ont reçu lidocaïne 700 mg emplâtre médicamenteux pendant 8 semaines lors d'un traitement actif en ouvert. Au cours de cet essai non contrôlé, environ 50% des patients ont répondu au traitement, mesuré par un score d'au moins 4 points sur une échelle de 6 points (classé de pire à un soulagement complet).

Au total, 71 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit lidocaïne 700 mg emplâtre médicamenteux pendant 2 à 14 jours. Le critère principal était le manque d'efficacité pendant 2 jours consécutifs car leur soulagement de la douleur connaissait une diminution de 2 points par rapport à leur réponse normale sur une échelle de 6 points (classé de pire à un soulagement complet) entraînant l'arrêt du traitement. 9 patients sur 36 (groupe 'traitement actif') sont sortis prématurément de l'essai pour 16 patients sur 35 (groupe 'placebo') en raison du manque d'avantages du traitement.

Des analyses post hoc de la deuxième étude ont montré que la réponse initiale est indépendante de la durée préexistante de névralgie post-herpétique. Cependant, la notion que les patients qui souffrent de névralgies post-herpétiques (> 12 mois) ont plus de bénéfices du traitement actif est soutenue par la constatation que ce groupe de patients est plus susceptible de quitter l'étude pour manque d'efficacité lors du passage au placebo dans la partie double-aveugle de cette étude.

Dans une étude ouverte contrôlée, il a été suggéré que Versatis avait une efficacité comparable à la prégabaline chez 98 patients souffrant de NPH avec un profil de sécurité favorable.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Si lidocaïne 700 mg emplâtre médicamenteux est utilisé aux doses maximales recommandées (3 emplâtres appliqués simultanément pendant 12 heures), 3 ± 2 % de la dose totale de lidocaïne est retrouvé au niveau plasmatique lors d'administrations uniques ou multiples.

Une analyse pharmacocinétique des études cliniques d'efficacité chez des patients souffrant de névralgies post-herpétiques a révélé une concentration maximale moyenne de lidocaïne de 45 ng/ml après application simultanée de 3 emplâtres, 12 heures par jour, pendant plus d'une année. Cette concentration est similaire à celle observée dans des études pharmacocinétiques chez des patients souffrant de névralgies post-herpétiques (52 ng/ml) et chez des volontaires sains (85 ng/ml et 125 ng/ml).

Aucune tendance à l'accumulation n'est observée pour la lidocaïne et ses métabolites MEGX, GX et 2,6 xylidine, l'état d'équilibre pour ces concentrations étant atteint dans les 4 premiers jours.

Une analyse pharmacocinétique a montré qu'en augmentant le nombre d'emplâtres de 1 à 3 appliqués simultanément, le passage systémique augmente proportionnellement moins que le nombre d'emplâtres utilisés.

Distribution

Après une administration intraveineuse de lidocaïne à des volontaires sains, le volume de distribution observé est de $1,3 \pm 0,4$ l/kg (moyen +/- S.D.; n = 15). Le volume de distribution de la lidocaïne n'est pas lié à l'âge. Le volume de distribution est diminué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive et augmenté chez les patients présentant une affection hépatique.

Aux concentrations plasmatiques atteintes, lors de l'application de l'emplâtre approximativement 70 % de lidocaïne est lié aux protéines plasmatiques. La lidocaïne passe la barrière placentaire et hémato-encéphalique vraisemblablement par diffusion passive.

Biotransformation

La lidocaïne est transformée rapidement par le foie en un certain nombre de métabolites. La route métabolique primaire pour la lidocaïne est la N-déalkylation en monoethylglycinexylidide (MEGX) et en glycinexylidide (GX), tous deux moins actifs que la lidocaïne et présentes à de faibles concentrations. Celles-ci sont hydrolysées en 2,6-xylidine, elle-même transformée en 4-hydroxy-2,6-xylidine conjuguée.

Le métabolite 2,6-xylidine a une activité pharmacologique inconnue mais présente un potentiel carcinogène chez le rat (voir rubrique 5.3). Une analyse pharmacocinétique a montré une concentration maximale moyenne en 2,6-xylidine de 9 ng/ml après applications quotidiennes répétées de l'emplâtre sur plus d'un an. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique de phase I. La métabolisation de la lidocaïne dans la peau n'est pas connue.

Elimination

La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. Plus de 85% des doses retrouvées dans l'urine le sont sous forme de métabolites ou substance active. Moins de 10% de la dose de lidocaïne est excrétée inchangée.

Le principal métabolite excrété est un conjugué de 4-hydroxy-2,6-xylidine, représentant 70 à 80% de la dose excrétée dans l'urine. Chez l'homme, la 2,6-xylidine est excrétée dans l'urine à une concentration inférieure à 1% de la dose appliquée. La demi-vie d'élimination de la lidocaïne après application de l'emplâtre chez des volontaires sains est de 7,6 heures. L'élimination de la lidocaïne et de ses métabolites peut être retardée en cas d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des effets lors d'études de toxicité générale non-cliniques ont seulement été observés à une exposition suffisamment en excès par rapport à l'exposition maximale humaine indiquant une faible relevance par rapport à l'usage clinique.

Le chlorhydrate de lidocaïne n'a montré aucune génotoxicité *in vitro* ou *in vivo*. Son produit d'hydrolyse et son métabolite, 2,6-xylidine, ont montré une activité génotoxique dans plusieurs études en particulier après activation métabolique.

La carcinogénicité n'a pas été étudiée avec la lidocaïne. Des études réalisées avec le métabolite 2,6-xylidine mélangé dans la nourriture de rats mâles et femelles ont montré une cytotoxicité et une hyperplasie de l'épithélium olfactif nasal, et une apparition de carcinomes et d'adénomes de la cavité nasale. Des modifications tumorales ont aussi été trouvées dans le foie et dans les tissus sous-cutanés. Le risque chez l'homme étant inconnu, un traitement à long terme à fortes doses de lidocaïne devra être évité.

La lidocaïne n'a aucun effet sur la performance générale de reproduction, la fertilité femelle ou sur le développement embryonnaire et fœtal/ tératogénicité chez le rat à des concentrations plasmatiques jusqu'à plus de 50 fois supérieures à celles observés chez les patients.

Les études chez l'animal sont incomplètes en ce qui concerne la fertilité chez le mâle, la parturition ou le développement postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche auto-adhésive:

glycérol
sorbitol liquide cristallisable
carmellose sodique
propylène glycol (E1520)
urée
kaolin lourd
acide tartrique
gélatine
alcool polyvinylique
glycinate d'aluminium
edetate disodique
parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
parahydroxybenzoate de propyle (E216)
acide polyacrylique
polyacrylate de sodium
eau purifiée

Couche de support:

Polyéthylène téréphthalate (PET)

Film protecteur:

Polyéthylène téréphthalate

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du sachet: 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après première ouverture: conserver le sachet soigneusement fermé, à l'abri de la lumière..

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet refermable composé de papier/polyéthylène/aluminium/copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique contenant 5 emplâtres.

Chaque boîte en carton contient 5, 10, 20, 25 ou 30 emplâtres. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après utilisation, l'emplâtre contient encore de la substance active. L'emplâtre usagé doit être plié en 2 par la moitié, côté adhésif vers l'intérieur afin que la couche auto-adhésive ne soit pas à l'extérieur, puis jeté.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-1932 Sint-Stevens-Woluwe

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE312462
LU : 2008040037 (0478491 (10) / 0478537 (30))

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/01/2008
Date de dernier renouvellement : 10/04/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025