

**VERSATIS® 5%, emplâtre médicamenteux**  
**Boîte de 5, 20 et 30 emplâtres**  
Mentions légales intégrales

## **DENOMINATION**

VERSATIS® 5%, emplâtre médicamenteux

## **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque emplâtre médicamenteux (10 cm x 14 cm) contient 700 mg (5% m/m) de lidocaïne (50 mg de lidocaïne par gramme de base adhésive).

Excipients :

Parahydroxybenzoate de méthyle 14 mg

Parahydroxybenzoate de propyle 7 mg

Propylène glycol 700 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

## **FORME PHARMACEUTIQUE**

Emplâtre médicamenteux

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

## **DONNEES CLINIQUES**

### **Indications thérapeutiques**

VERSATIS® 5% est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ).

### **Posologie et mode d'administration**

#### **Adultes et sujets âgés**

Appliquer les emplâtres de VERSATIS® 5% sur la zone douloureuse une fois par jour, pendant une période maximale de 12 heures par 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, utilisez 3 emplâtres au maximum en même temps.

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

L'emplâtre ne doit pas être appliqué plus de 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de l'emplâtre suivant.

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

L'efficacité du traitement sera évaluée au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement sera interrompu en cas d'inefficacité ou si l'amélioration n'est due qu'au seul effet protecteur de l'emplâtre sur la peau (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires ou bien pour allonger la période de 12 heures sans emplâtre.

En l'absence de données, l'utilisation de VERSATIS 5% n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans

### **Contre-indications**

Hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients.

VERSATIS 5% 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.

VERSATIS 5% ne doit pas être appliqué sur une peau inflammatoire ou lésée, telle que des lésions actives de zona, des dermatites ou des plaies.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

VERSATIS 5% ne doit pas être appliqué sur des muqueuses. Eviter le contact de l'emplâtre avec l'œil.

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

VERSATIS 5% 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 Données de sécurité préclinique). Des métabolites secondaires se sont révélés mutagènes. La signification clinique de ces données est inconnue.

Un traitement à long cours avec VERSATIS® 5% n'est justifié que dans le cas où un bénéfice thérapeutique est observé pour le patient (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec VERSATIS 5%. Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée au cours des études cliniques.

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne observées au cours des études cliniques avec VERSATIS 5% étant faibles (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques), une interaction pharmacocinétique cliniquement significative est peu probable.

Bien que l'absorption de la lidocaïne par la peau soit faible, VERSATIS 5% doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des anti-arythmiques de la classe I (par exemple tocainide, méxilétine) ou d'autres anesthésiques locaux. Le risque d'addition des effets systémiques ne peut être exclu.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Néanmoins, en clinique, il n'y a pas de donnée pertinente concernant l'utilisation de la lidocaïne chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal sur la grossesse, le développement foeto-embryonnaire, l'accouchement ou le développement postnatal sont insuffisantes (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Chez la femme, le risque potentiel n'est pas connu. Par conséquent, VERSATIS® 5% ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité.

### **Allaitement**

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Néanmoins, il n'y a aucune étude chez les femmes allaitantes. Compte tenu d'un métabolisme rapide de la lidocaïne essentiellement hépatique, de très faibles taux de lidocaïne sont susceptibles d'être retrouvés dans le lait maternel.

### **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/ou utiliser des machines est peu probable du fait d'une absorption systémique minimale (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

### **Effets indésirables**

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

Des effets indésirables ont été observés chez environ 16% des patients, essentiellement à type 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 : érythème, rash, prurit au niveau du site d'application, sensation de brûlure au niveau du site d'application, dermatite au niveau du site d'application, érythème au niveau du site d'application, vésicules, dermatites, irritation de peau et prurit.

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes et traités par VERSATIS 5% sont classés par système de classe d'organe et par fréquence: très fréquent (>1/10) ; fréquent (≥1/100 ; <1/10), peu fréquent (≥1/1000 ; <1/100), rare (≥1/10 000 ; <1/1000), très rare (<1/10 000) ; inconnu (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

<b>Système de classe d'organe / fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections de la peau et des tissus sous cutanés <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu fréquentes</li> </ul>	Lésions cutanées
Blessures, empoisonnement et complications procédurales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu fréquentes</li> </ul>	Blessures
Réactions au niveau du site d'application et troubles de l'état général <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très fréquentes</li> </ul>	Réactions au niveau du site d'application

Autres réactions observées chez des patients traités par VERSATIS 5% dans des conditions normales d'utilisation :

<b>Système de classe d'organe / fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Blessures, empoisonnement et complications procédurales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très rares</li> </ul>	Blessures
Troubles du système immunitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• Très rare</li> </ul>	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 est peu probable compte tenu des faibles concentrations circulantes de lidocaïne (voir la rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux observés avec les autres agents anesthésiques locaux de type amide (voir la rubrique Surdosage).

En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle (E128) ou de parahydroxybenzoate de propyle (E216), il y a un risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasme peuvent survenir.

### **Surdosage**

Un surdosage au cours de l'utilisation de VERSATIS 5% est peu probable mais il ne peut être exclu en cas de mésusage, comme par exemple, en cas d'application simultanée 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 celles normalement observées. Les signes attendus d'intoxication systémique seront semblables à ceux observés après une administration de lidocaïne en tant qu'agent anesthésique local et comprennent les manifestations suivantes : 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 pourraient être observées en cas de surdosage.

En cas de surdosage, les emplâtres devront être retirés et des mesures cliniquement adaptées devront être prises. Il n'y a pas d'antidote connu à la lidocaïne.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Anesthésique local, amides - Code ATC : N01BB02**

#### **Mécanisme d'action**

Au cours des études cliniques, la lidocaïne appliquée localement avec VERSATIS 5% a montré un effet antalgique local. Le mécanisme d'action serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur.

#### **Données Cliniques**

La prise en charge de la douleur post-zostérienne (DPZ) est difficile. VERSATIS 5% a prouvé son efficacité dans le traitement symptomatique de l'allodynie liée aux douleurs neuropathiques post-zostériennes (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

L'efficacité de VERSATIS 5% a été démontrée au cours d'études dans la douleur neuropathique post-zostérienne. Les autres modèles de douleurs neuropathiques n'ont pas été étudiés.

Deux principales études contrôlées ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de VERSATIS 5%.

Dans la première étude, les patients ont été sélectionnés parmi une population considérée comme répondeuse au produit. Il s'agissait d'un essai croisé randomisé au cours duquel les patients ont été traités avec VERSATIS 5%, suivis de 14 jours 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. 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 VERSATIS 5% ( $p < 0.001$ ). Aucun des patients recevant VERSATIS 5% n'est sorti prématurément de l'étude au cours des 2 semaines de traitement.

Dans la deuxième étude, 265 patients souffrant de douleurs post-zostériennes ont été sélectionnés et ont reçu VERSATIS 5% pendant 8 semaines. Au cours de cet essai en ouvert, non contrôlé, environ 50% de patients ont présenté un soulagement de leur douleur supérieur à 2 points sur une échelle de 6 points.

A l'issue de cette période, 71 patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo, soit VERSATIS 5% pendant 2 à 14 jours. Le critère principal était le manque d'efficacité pendant 2 jours consécutifs entraînant l'arrêt prématuré du traitement.

9 patients sur 36 (groupe 'traitement actif') sont sortis prématurément de l'essai pour 16 patients sur 35 (groupe 'placebo') ( $p < 0.001$ ).

Des analyses à posteriori de cette étude ont montré que la réponse initiale est indépendante de la durée des douleurs neuropathiques post-zostériennes pré-existantes. Cependant, dans la deuxième phase de l'étude après randomisation du traitement actif versus placebo, les patients qui souffraient de douleurs neuropathiques post-zostériennes depuis plus de 12 mois maintenaient un bénéfice avec le traitement actif, alors que ceux qui étaient sous placebo sortaient plus rapidement de l'étude par manque d'efficacité.

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Aux doses maximales recommandées (3 emplâtres appliqués simultanément pendant 12 heures),  $3 \pm 2$  % de la dose totale de lidocaïne est retrouvé au niveau plasmatique après administrations unique ou répétée.

Une analyse en cinétique de population des études cliniques d'efficacité chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes ont révélé une concentration maximale moyenne de lidocaïne de 45 ng/ml après application simultanée de 3 emplâtres, 12 heures par jour, jusqu'à un an. Cette concentration est similaire à celle observée dans des études pharmacocinétiques chez des patients souffrant de douleurs post-zostériennes (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.

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 ( $n = 15$ ). 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.

Lors de l'application de VERSATIS 5%, approximativement 70 % de lidocaïne est lié aux protéines plasmatiques. La lidocaïne passe les barrières placentaires et hémato-encéphalique vraisemblablement par diffusion passive.

### **Métabolisme**

La lidocaïne est transformée rapidement par le foie en un certain nombre de métabolites. La lidocaïne est métabolisée par N-déalkylation en monoethylglycinoxylidide (MEGX) et en glycinoxylidide (GX), 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.

La 2,6-xylidine, a une activité pharmacologique mal connue mais présente un potentiel carcinogène chez le rat (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Une analyse pharmacocinétique de population a montré une concentration maximale moyenne en 2,6-xylidine de 9 ng/ml après applications quotidiennes répétées de l'emplâtre jusqu'à un an. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique de phase I. Aucune donnée n'est disponible concernant le métabolisme de la lidocaïne dans la peau.

### **Elimination**

La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. Plus de 85% de la dose administrée est retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites ou inchangée. Moins de 10% de la dose de lidocaïne excrétée est inchangée.

Le principal métabolite excrété est un conjugué de 4-hydroxy-2,6-xylidine, représentant 70 à 80% de la dose totale 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.

### **Données de sécurité précliniques**

Des effets ont été observés chez l'animal à des doses nettement supérieures à celles utilisées chez l'Homme et sont peu pertinents par rapport à l'utilisation en clinique.

Dans des études toxicologiques décrites dans la littérature utilisant l'administration systémique de la lidocaïne, des effets cardiovasculaires (tachycardie ou bradycardie, diminution du débit cardiaque et de la tension artérielle, arrêt cardiaque) et des effets sur le système nerveux central (convulsion, coma, arrêt respiratoire) ont été observés lors d'expositions à des doses nettement supérieures à celles d'un traitement par VERSATIS 5%. Ceci explique le peu de pertinence de ces effets en ce qui concerne l'utilisation de VERSATIS 5% en 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. De telles 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 également été retrouvées 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 reproduction ou sur la fertilité chez le rat femelle à des concentrations plasmatiques jusqu'à 130 fois supérieures à celles observées chez l'Homme. Aucun effet délétère n'a été observé dans une étude d'embryo-foeto-térogénicité chez le rat à des concentrations plasmatiques de plus de 200 fois supérieures à celles observées chez l'Homme.

Les études chez l'animal sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal sont incomplètes.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **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, édétate disodique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acide polyacrylique, polyacrylate de sodium et eau purifiée.

#### **Tissu de support et film protecteur :**

Polyéthylène téréphtalate (PET)

## **Durée de conservation**

3 ans

Après la première ouverture du sachet, les emplâtres doivent être utilisés dans les 14 jours.

## **Précautions particulières de conservation**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas le congeler.

Bien refermer le sachet après ouverture.

Après 1<sup>ère</sup> ouverture : conserver le sachet soigneusement fermé.

## **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Sachet refermable composé de papier/polyéthylène/aluminium/copolymère acide méta-acrylique contenant 5 emplâtres.

Chaque boîte contient 30 emplâtres.

## **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Après son 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 inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Emplâtre médicamenteux en sachet (Papier/PE/Aluminium/Copolymère acide méta acrylique)

AMM 382 856-7 : boîte de 30

Agrément provisoire aux Coll. au titre du relais des Autorisations Temporaires d'Utilisation (rétrocédable, non classé en réserve hospitalière). Non remboursable à la date du 8 janvier 2008 (remboursement à l'étude).

AMM 382 852-1 : boîte de 5 - AMM 382 854-4 : boîte de 20

Non remboursable à la date du 8 janvier 2008 (remboursement à l'étude).

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Décembre 2007

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II. Respecter les doses prescrites. Ne pas avaler.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

LABORATOIRES GRÜNENTHAL  
100-102, rue de Villiers  
92309 LEVALLOIS-PERRET CEDEX  
Tél : 01 41 49 45 80

*Le fichier que nous utilisons pour vous communiquer le présent document est déclaré à la CNIL. En application des dispositions des articles 32 et suivants de la loi « Informatique et Liberté » du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre Laboratoire.*

*Selon les principes édictés par la Charte de la visite médicale, pour toute question ou observation sur le déroulement de la visite, merci de contacter l'Information Scientifique et Médicale des Laboratoires Grünenthal.*