ANSM - Mis à jour le : 05/04/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA 5 %, pansement adhésif cutané

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lidocaïne.....0,0250 g
Prilocaïne.....0,0250 g
1 g d'émulsion pour un pansement adhésif de 10 cm^2.
Excipient à effet notoire : un pansement adhésif cutané contient 0,02 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pansement adhésif cutané.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiquée pour :

- Anesthésie topique de la peau saine lors de :
  - l'insertion d'aiguilles, par exemple insertion de cathéters intraveineux ou prélèvements sanguins
  - procédures chirurgicales superficielles.

chez les adultes et dans la population pédiatrique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents

Les détails des indications ou des procédures d'utilisation, ainsi que la dose et la durée d'application sont fournis dans les Tableaux 1 et 2.
Pour plus de renseignements sur l'utilisation appropriée du produit selon de telles procédures, veuillez-vous référer au Mode d'administration.

Tableau 1 : Adultes et adolescents de 12 ans et plus

Indication / Procédure	Dose et durée d'application
Peau	
Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées.	1 ou plusieurs patch(s) sont appliqués sur la (les) zone(s) de la peau sélectionnée(s) pendant 1 à 5 heures[1]

1) Après une période d'application plus longue l'anesthésie diminue.

Population pédiatrique

Tableau 2 Patients pédiatriques âgés de 0 à 11 ans

Groupe d'âge	Procédure	Dosage et temps d'application
	Petites interventions, par exemple insertion d'aiguilles et traitement chirurgical de lésions localisées.	1 ou plusieurs patch(s) pendant 1 heure (voir détails ci-dessous)
Nouveau?nés et nourrissons 0?2 mois 1) 2) 3) 7)		Ne pas dépasser 1 patch pendant 1 heure. 4)
Nourrissons 3?11 mois 1) 2) 7)		Jusqu'à 2 patchs pendant une heure5)
Jeunes enfants et enfants 1?5 ans		Jusqu'à 10 patchs pendant 1?5 heures6)
Enfants 6?11 ans		Jusqu'à 20 patchs pendant 1?5 heures6)
Patients pédiatriques avec dermatite atopique	Avant curetage de molluscum	Temps d'application : 30 minutes

1) Chez les nouveau?nés nés à terme et les nourrissons de moins de 3 mois, une unique dose devra seulement être appliquée sur une période de 24 heures. Pour les enfants âgés de 3 mois et plus, un maximum de 2 doses, séparées d'au moins 12 heures, peut être donné sur une période de 24 heures, voir rubriques 4.4 et 4.8.

2) Lidocaïne/Prilocaïne ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois qui sont traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobinémie pour des raisons de sécurité, voir rubriques 4.4 et 4.8.

3) Lidocaïne/Prilocaïne ne doit pas être utilisé chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel pour des raisons de sécurité voir rubrique 4.4.

4) Un temps d'application > 1 heure n'a pas été étudié.

5) Aucune augmentation cliniquement significative des taux de méthémoglobine n'a été observée après application de 2g de Lidocaïne/Prilocaine crème pendant un maximum de 4 heures sur 16 cm2.

6) Après une période d'application plus longue, l'anesthésie diminue.

7) La taille du patch le rend moins adapté pour l'utilisation sur certaines parties du corps chez les nouveaux nés et les nourrissons.

Patients âgés

Aucune réduction de dose n’est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Atteinte de la fonction hépatique

Une réduction de dose unique n’est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction hépatique (voir rubrique 5.2)

Atteinte de la fonction rénale

Une réduction de dose n’est pas nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée.

Mode d’administration

Voie cutanée.

Après séparation de la couche protectrice et application du patch sur la peau, une pression doit être appliquée uniquement aux bords extérieurs. Ne pas appuyer sur le centre du patch. Cela peut provoquer la propagation de l’émulsion de lidocaïne/prilocaïne sous l'adhésif et diminuer l'adhérence.

Ce médicament doit être appliqué au moins 1 heure avant l'intervention. Si nécessaire, enlever les poils dans la zone avant l'application. Le patch ne doit pas être coupé ou divisé en parties plus petites.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la lidocaïne et/ou à la prilocaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients souffrant d’un déficit congénital en glucose-6-phosphate-déhydrogénase ou de méthémoglobinémie idiopathique sont plus susceptibles de présenter des signes de méthémoglobinémie induite par la substance active. Chez les patients présentant un déficit en glucose?6?phosphate déshydrogénase, l’antidote bleu de méthylène est inefficace pour réduire le taux de méthémoglobine et peut oxyder l’hémoglobine elle-même. Par conséquent, une thérapie par le bleu de méthylène ne peut pas être effectuée.

En raison de données insuffisantes sur l’absorption, l’association lidocaïne/prilocaïne ne doit pas être appliqué sur les blessures ouvertes.

Il faut faire attention lors de l’application de l’association lidocaïne/prilocaïne chez les patients atteints de dermatite atopique. Un temps d’application réduit à 15 à 30 minutes peut être suffisant (voir rubrique 5.1). Des temps d’application supérieurs à 30 minutes, chez des patients atteints de dermatite atopique peuvent conduire à une augmentation de l’incidence des réactions vasculaires locales, en particulier une rougeur au site d’application, et dans certains cas des pétéchies et un purpura (voir rubrique 4.8.). Avant curetage de molluscum chez les enfants atteints de dermatites atopiques un temps d’application de 30 minutes est recommandé.

Lors d’une application à proximité des yeux, l’association lidocaïne/prilocaïne doit être utilisée avec précaution car cela peut provoquer des irritations au niveau des yeux. La perte des réflexes de protection des yeux peut également conduire à une irritation de la cornée et à une potentielle abrasion. En cas de contact oculaire, les yeux doivent être immédiatement rincés avec de l’eau ou une solution saline et protégés jusqu’au retour de la sensibilité.

La lidocaïne et la prilocaïne ont des propriétés bactéricides et antivirales pour des concentrations supérieures à 0.5 – 2 %. C'est pourquoi, bien que les résultats d'une étude clinique suggèrent que l'utilisation de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA avant une vaccination contre la tuberculose (BCG) n'influence pas la réponse immunitaire, évaluée par la formation d'une papule locale, il est nécessaire de suivre les résultats d'injections intradermiques concernant les vaccins vivants.

Population pédiatrique

Lors d'études, l'efficacité de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA lors des prélèvements capillaires au talon chez les nouveau-nés n'a pas été démontrée.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une augmentation transitoire dépourvue de signification clinique des taux de méthémoglobine est couramment observée, jusqu'à 12 heures après application de la dose recommandée de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA.

Si la dose recommandée est dépassée, le patient doit être surveillé en cas de survenue d'effets indésirables systémiques secondaires à une méthémoglobinémie (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA ne doit pas être utilisé :

- chez les nouveau-nés/nourrissons jusqu'à 12 mois traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine ;

- chez les nouveau?nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel car ils risquent de développer des taux élevés de méthémoglobine.

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin) et peut provoquer des réactions cutanées.

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

De fortes doses de prilocaïne peuvent augmenter les taux de méthémoglobine en particulier chez des patients traités par des médicaments inducteurs de méthémoglobine (ex : les sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne, phénobarbital). Cette liste n'est pas exhaustive.

Avec des doses élevées LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des médicaments de structure apparentée aux anesthésiques locaux, puisque les effets toxiques sont additifs.

Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine ou les bétabloquants) peuvent causer des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est administrée à fortes doses répétées sur une longue période. De telles interactions devraient cependant être sans conséquence clinique lors d'un traitement de courte durée avec la lidocaïne aux doses recommandées (par exemple : LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA 5%, pansement adhésif cutané).

Population pédiatrique

Des études d'interaction spécifiques chez les enfants n'ont pas été réalisées. Les interactions sont semblent similaires à celles de la population adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bien qu'une application topique soit uniquement associée à un faible taux d'absorption systémique, l'utilisation de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA chez les femmes enceintes doit être considérée avec précaution car les données disponibles concernant l'utilisation de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Cependant, des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Une toxicité de reproduction a été montrée lors d'une administration sous cutanée/intramusculaire de fortes doses de lidocaïne ou de prilocaïne excédant considérablement l'exposition lors d'une application topique (voir rubrique 5.3).

La lidocaïne et la prilocaïne traversent la barrière placentaire, et peuvent être absorbées par les tissus fœtaux. Il est raisonnable de penser que la lidocaïne et la prilocaïne ont été utilisées chez de nombreuses femmes enceintes ou en âge de procréer. Jusqu'à présent, aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice n'a été rapporté, par exemple : une incidence accrue de malformations ou autres effets directement ou indirectement nocifs pour le fœtus.

Allaitement

La lidocaïne et en toute probabilité la prilocaïne sont excrétées dans le lait, mais en quantités si faibles qu'il n'y a généralement pas de risque que l'enfant soit affecté à des doses thérapeutiques. LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA peut être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

Fertilité

Des études chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé aux doses recommandées.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont liés au site d'administration (réactions locales transitoires au site d'application) et sont rapportés comme fréquents.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau

Les incidences des effets indésirables (EIs) associés à un traitement par LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les évènements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation post-commercialisation. Les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence, selon la terminologie MedDRA par Classe de Système d'Organe (SOC), au niveau des termes préférés.

Dans chaque Classe de Système d'Organe, les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000) et très rare (1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre de sévérité décroissante.

Tableau 3 Effets indésirables

Classe de Système d'Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique			Méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections oculaires			Irritation de la cornée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Purpura, pétéchies (en particulier après des durées d'application plus longues chez les enfants souffrant de dermatite atopique ou de *molluscum contagiosum*)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Erythème au site d'application Œdème au site d'application Pâleur au site d'application	Sensation de brûlure Prurit au site d'application Chaleur au site d'application	

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont similaires dans les groupes d'âges pédiatriques et adultes, excepté en ce qui concerne la méthémoglobinémie qui est observée plus fréquemment, souvent en relation avec un surdosage (voir la rubrique 4.9), chez les nouveau?nés et les nourrissons âgés de 0 à 12 mois.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

De rares cas de méthémoglobinémie cliniquement significatifs ont été rapportés.

La prilocaïne à fortes doses peut entrainer une augmentation du taux de méthémoglobine en particulier chez les individus sensibles (voir rubrique 4.4), avec une administration trop fréquente chez les nouveau nés et les nourrissons de moins de 12 mois (voir rubrique 4.2) et traités par

des médicaments inducteurs de méthémoglobinémie (ex. sulfamides, nitrofurantoïne, phénytoïne et phénobarbital). Il convient de tenir compte du fait que les valeurs de saturation à l'oxymètre de pouls peuvent surestimer la saturation réelle en oxygène dans le cas d'une augmentation de la fraction de méthémoglobine par conséquent, si une méthémoglobinémie est suspectée, il peut être plus utile de surveiller la saturation d'oxygène par co oxymétrie .

Une méthémoglobinémie cliniquement significative doit être traitée par une injection intraveineuse lente de bleu de méthylène dilué (voir également rubrique 4.4).

Si d'autres symptômes de toxicité systémique survenaient les signes devraient être similaires à ceux qui se produiraient suite à l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies d'administration. La toxicité d'un anesthésique local se manifeste par des symptômes nerveux centraux: excitation et, dans les cas sévères, dépression du système nerveux central et cardiovasculaire.

Des symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du système nerveux central) doivent être traités symptomatiquement par assistance respiratoire et par administration de médicaments anticonvulsivants, les signes circulatoires sont traités suivant les recommandations de réanimation.

Le taux d'absorption du produit sur peau intacte étant lent, un patient montrant des signes de toxicité doit être maintenu sous observation pendant plusieurs heures après le traitement d'urgence.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques locaux (N : système nerveux central), Code ATC : N01BB20.

Mécanisme d'action

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA produit une anesthésie de la peau par la libération de lidocaïne et de prilocaïne dans les couches de la peau et à proximité de récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses.

La lidocaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de type amide. Ces deux composants stabilisent les membranes neuronales en inhibant les flux ioniques nécessaires à l'initiation et à la conduction des influx, produisant ainsi une anesthésie locale. La qualité de l'anesthésie dépend du temps d'application et de la dose utilisée.

Peau

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA 5%, pansement adhésif cutané est appliqué sur la peau intacte Le temps nécessaire pour obtenir une anesthésie fiable de la peau intacte est de 1 à 2 heures, en fonction du type d'intervention. L'effet anesthésique local est renforcé avec des durées d'application plus longues de 1 à 2 heures sur la plupart des parties du corps, à l'exception de la peau du visage. Compte tenu de la finesse de la peau du visage et d'une irrigation sanguine élevée des tissus, un effet anesthésique local maximal est obtenu après 30 à 60 minutes sur le front et les joues. La durée de l'anesthésie après l'application de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA pendant 1 à 2 heures est d'au moins 2 heures après le retrait du pansement, excepté sur le visage où ce délai est plus court. LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA est tout aussi efficace et a le même temps de déclenchement de l'effet anesthésiant quel que soit le niveau de pigmentation de la peau de claire à foncée (types de peau de I à VI).

Au cours des études cliniques avec application de lidocaïne/prilocaïne sur la peau intacte, aucune différence en termes de sécurité d'emploi ou d'efficacité (y compris pour le délai d'installation de l'anesthésie) n'a été mise en évidence entre les patients âgés (65-96 ans) et les patients plus jeunes.

LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA produit une réponse vasculaire biphasique impliquant une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation au site d'application (voir rubrique 4.8). Indépendamment de la réponse vasculaire, LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA facilite l'insertion de l'aiguille par rapport au placebo.

Chez les patients atteints de dermatite atopique, une réaction vasculaire similaire mais plus courte a été observée, avec survenue d'un érythème dans les 30-60 minutes, ce qui indique une absorption plus rapide par la peau (voir rubrique 4.4). LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA peut causer une augmentation transitoire de l'épaisseur cutanée, provoquée en partie par l'hydratation de la peau sous le pansement occlusif. L'épaisseur de la peau se réduit au cours des 15 minutes suivant l'exposition à l'air.

La profondeur de l'anesthésie cutanée augmente avec le temps d'application. Chez 90 % des patients, l'anesthésie est suffisante pour l'insertion d'un poinçon de biopsie (de 4 mm de diamètre) à une profondeur de 2 mm après 60 minutes et 3 mm après 120 minutes de traitement par LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA.

Population pédiatrique

Des études cliniques impliquant plus de 2300 patients pédiatriques de tout âge ont démontré une efficacité pour la douleur liée à l'aiguille (prélèvement sanguin veineux, cathétérisme, vaccination sous?cutanée et intramusculaire, ponction lombaire), pour le traitement des lésions vasculaires au laser, et le curetage des molluscum contagiosum. L'association lidocaïne/prilocaïne a diminué la douleur lors de l'insertion d'aiguilles et lors de l'injection de vaccins. L'efficacité analgésique a augmenté d'une application de 15 minutes à une application de 90 minutes sur une peau normale ; mais sur des lésions vasculaires, une application de 90 minutes n'a pas fourni de bénéfice supérieur à une application de 60 minutes. L'association lidocaïne/prilocaïne ne montre pas de bénéfice versus placebo concernant la cryothérapie à l'azote liquide des verrues communes.

Onze études cliniques réalisées chez des nouveau?nés et des nourrissons ont montré que les pics de concentrations de méthémoglobine qui survenaient environ 8 heures après l'administration épicutanée de lidocaïne/prilocaïne, étaient cliniquement non significatifs au dosage recommandé et reviennent à des valeurs normales après environ 12?13 heures. La formation de méthémoglobine est associée à la quantité cumulée de prilocaïne absorbée par voie percutanée et peut donc augmenter en fonction de l'allongement de la durée d'application de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA.

L'utilisation de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA avant une vaccination rougeole?oreillons? rubéole ou avant l'administration intramusculaire d'un vaccin inactivé diphtérie?coqueluche? tétanos?poliovirus ?Haemophilus influenzae b ou d'un vaccin contre l'hépatite B n'a pas affecté la moyenne des titres en anticorps, le taux de séroconversion ou la proportion de patients obtenant des titres d'anticorps protecteurs ou positifs après immunisation, par rapport aux patients traités par un placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution, biotransformation et élimination

L'absorption systémique de la lidocaïne et de la prilocaïne à partir de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA est fonction de la dose, de la surface d'application et du temps d'application. Des facteurs additionnels incluent l'épaisseur de la peau (qui varie selon les parties du corps) ainsi

que d’autres facteurs tels que les maladies de la peau, et le rasage. Les concentrations plasmatiques après traitement par LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA sont de 20 à 60 % inférieures pour la prilocaïne par rapport à la lidocaïne en raison d’un volume de distribution supérieur et d’une clairance plus rapide. La voie d’élimination principale de la lidocaïne et de la prilocaïne est le métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés par voie rénale. Toutefois, les taux de métabolisation et d’élimination des anesthésiques locaux après une application topique de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA dépendent de la vitesse d’absorption. Par conséquent, une réduction de la clairance, notamment chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique, a des effets limités sur les concentrations plasmatiques systémiques après administration d’une dose unique de lidocaïne/prilocaïne et après administrations réitérées une fois par jour de doses uniques à court terme (jusqu’à 10 jours).

Les symptômes de toxicité anesthésique locale deviennent de plus en plus marqués lorsque la concentration plasmatique de l’une ou l’autre des substances actives augmente de 5 à 10 ?g/ml. Il convient de considérer que la toxicité de la lidocaïne et celle de la prilocaïne sont additives.

Peau intacte

Les données pharmacocinétiques disponibles se réfèrent à l’application de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE 5 %, crème sur la peau saine.

Après l'application sur les cuisses chez les adultes (60 g de crème /400 cm² pendant 3 heures), le taux d'absorption était d'environ 5% pour la lidocaïne et la prilocaïne. Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne de 0,12 et 0,07 microgramme/ml) ont été atteintes environ 2-6 heures après l'application.

Le degré d'absorption systémique était d'environ 10% après l'application sur le visage (10 g/100 cm^2 pendant 2 heures). Les concentrations plasmatiques maximales (en moyenne de 0,16 et 0,06 microgramme/ml) ont été atteintes après environ 1,5 à 3 heures.

Populations spéciales

Patients âgés

Après application de lidocaïne/prilocaïne sur la peau intacte de patients gériatriques ou sur d’autres patients non gériatriques, les taux plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne sont très faibles et nettement inférieures aux niveaux toxiques potentiels.

Après application de lidocaïne/prilocaïne répétée quotidiennement pendant 10 jours consécutifs, les concentrations plasmatiques maximales ne dépendent pas de l’âge du patient, mais sont significativement (p0,01) liées à la surface de la zone traitée.

Population pédiatrique

Les concentrations plasmatiques maximales de lidocaïne et de prilocaïne après application de LIDOCAÏNE/PRILOCAÏNE ZENTIVA chez les patients pédiatriques de différents âges étaient également en dessous des niveaux potentiellement toxiques. Voir tableau 4.

Tableau 4. Concentrations plasmatiques de lidocaïne et de prilocaïne dans les groupes pédiatriques âgés de 0 mois à 8 ans

Age	Quantité de crème appliquée	Temps d’application de la crème sur la peau	Concentration plasmatique [ng/ml] Lidocaïne Prilocaïne
0 3 mois	1 g/10 cm2	1 heure	135 107

3 12 mois	2 g/16 cm2	4 heures	155 131
2 3 ans	10 g/100 cm2	2 heures	315 215
6 8 ans	10 – 16 g/100 160 cm2 (1 g/ 10 cm2)	2 heures	299 110

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans des études chez l'animal, la toxicité observée après administration de doses élevées de lidocaïne ou de la prilocaïne, seule ou en association, s'est manifestée par des effets sur le système nerveux central et cardiovasculaire.

Lorsque la lidocaïne et la prilocaïne étaient administrées en association, seuls des effets additifs ont été observés, sans effet synergique et sans toxicité inattendue. Après ingestion involontaire de lidocaïne/prilocaïne, les deux substances actives présentaient une faible toxicité orale aiguë avec une bonne marge de sécurité.

Dans des études de toxicité sur la reproduction, des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ont été détectés à des doses de 25 mg/kg de lidocaïne par voie sous cutanée chez le lapin ; et à partir des doses de 100 mg/kg de prilocaïne par voie intramusculaire chez le rat. A des doses inférieures à la dose maternelle toxique chez le rat, la lidocaïne n'a pas d'effet sur le développement postnatal des petits. La fertilité chez les rats mâles ou femelles traités par la lidocaïne ou la prilocaïne n'a pas été altérée. La lidocaïne passe la barrière placentaire par diffusion simple. Le rapport entre la dose embryo fœtale et les concentrations sériques de la mère est de 0,4 à 1,3.

Aucun des deux anesthésiques locaux n'a montré un potentiel génotoxique lors des tests in vitro ou in vivo. Etant donné l'indication et la durée d'utilisation thérapeutique de ces substances actives, aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec la lidocaïne ou la prilocaïne, seules ou en association.

Un métabolite de la lidocaïne, la 2,6-diméthylaniline, et un métabolite de la prilocaïne, l'o-toluidine, ont fait preuve d'une activité génotoxique. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ces métabolites ont montré un potentiel carcinogène. Les évaluations du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors de l'utilisation intermittente de lidocaïne et de prilocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indique une marge importante de sécurité lors de l'utilisation clinique.

Les études de tolérance locale utilisant un mélange de lidocaïne et de prilocaïne 1:1 (m/m) sous forme d'émulsion, de crème ou de gel ont indiqué que ces formulations sont bien tolérées sur la peau intacte et endommagée et sur les membranes des muqueuses. Lors d'une étude chez l'animal, une réaction irritative prononcée a été observée après une application unique dans l'œil, d'une émulsion contenant 50 mg/g de lidocaïne+ prilocaïne 1:1 (m/m) en émulsion, dans une étude chez l'animal. La concentration en anesthésiques locaux était identique et de formulation à Lidocaïne/Prilocaïne crème et patch. Cette réaction oculaire peut avoir été influencée par le pH élevé (environ 9) de la formulation de l'émulsion mais c'est probablement aussi en partie le résultat du potentiel d'irritation des anesthésiques locaux eux-mêmes.

Les études précliniques sur l'adhésif utilisé dans le patch n'ont pas mis en évidence de problème.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Croduret-54)), carbomère (carbopol 974P), hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Composition du pansement adhésif cutané : feuille stratifiée (aluminium/plastique), disque absorbant (cellulose), bande circulaire de mousse adhésive (PE), adhésif (acrylate).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le pansement adhésif est composé d'un pansement occlusif contenant 1 g d'émulsion et d'un revêtement protecteur. Le pansement est constitué d'une feuille stratifiée aluminium/plastique, d'un disque absorbant en cellulose contenant les anesthésiques locaux et d'une bande circulaire de mousse adhésive. Cette bande est du polyéthylène recouverte d'un adhésif en acrylate.

Boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le pansement adhésif doit être appliqué au moins une heure avant l'intervention.

S'assurer que la surface cutanée à anesthésier est propre et sèche.

Pour ouvrir le pansement adhésif, prendre le coin de la feuille stratifiée aluminium/plastique prévu à cet effet.

La couche adhésive en mousse rose pâle avec un disque en aluminium sur la face externe contient au centre une émulsion blanche anesthésique, ne pas la toucher.

Appliquer le pansement adhésif de manière à ce que la pastille blanche recouvre la surface à anesthésier.

Ne pas appuyer sur la partie centrale du pansement adhésif, pour éviter une fuite sous l'adhésif.

Assurer la bonne adhésion du pansement adhésif en appuyant fermement sur le pourtour.

Indiquer l'heure d'application à même le pansement adhésif. Celui-ci doit rester en place au minimum 60 minutes chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 mois.

Chez le nourrisson de 0 à 3 mois, la durée d'application maximale est de 1 heure pour une surface de 10 cm² maximum.

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

ZENTIVA FRANCE

35 RUE DU VAL DE MARNE

75013 PARIS

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

- 34009 276 655 1 6 : Boîte de 1 pansement adhésif cutané.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.