

SmPC French

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rapydan 70 mg/70 mg, emplâtre médicamenteux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque emplâtre médicamenteux contient 70 mg de lidocaïne et 70 mg de tétracaïne.

Excipients : 0,35 mg parahydroxybenzoate de méthyle et 0,07 mg parahydroxybenzoate de propyle

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emplâtre médicamenteux.

Emplâtre ovale et marron clair (dimensions approximatives : 8,5 cm x 6,0 cm) avec coque plastique opaque amovible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anesthésie de surface de la peau saine de l'adulte préalablement aux injections ou ponctions et en cas d'interventions chirurgicales superficielles (telles que l'exérèse de lésions cutanées et les biopsies au punch).

Anesthésie de surface de la peau saine de l'enfant à partir de 3 ans préalablement aux injections ou ponctions.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et sujets âgés : 1 ou au plus 4 emplâtres simultanément. Maximum 4 emplâtres par 24 heures.

Enfants à partir de 3 ans : 1 ou au plus 2 emplâtres simultanément. Maximum 2 emplâtres par 24 heures.

Temps d'application : 30 minutes. L'emplâtre doit être appliqué pendant 30 minutes avant toute injection ou ponction ou intervention chirurgicale superficielle ; une application de plus courte durée pouvant entraîner une moindre efficacité.

L'emplâtre médicamenteux contient un composant chauffant pouvant atteindre une température maximale de 40°C, avec une température moyenne de 26-34°C.

Si nécessaire, les poils de la zone d'application peuvent être coupés (et non pas rasés) avant l'application de l'emplâtre, afin d'assurer un contact suffisant entre la peau et l'emplâtre.

Les emplâtres médicamenteux Rapydan sont réservés à un usage unique et doivent être utilisés immédiatement après l'ouverture du sachet.

Les emplâtres usagés doivent être soigneusement éliminés, conformément aux instructions fournies dans la rubrique 6.6.

Enfants en dessous de 3 ans :

L'usage de Rapydan est fortement déconseillé chez l'enfant en dessous de 3 ans compte-tenu d'une expérience clinique insuffisante (voir rubrique 4.4).

Patients présentant des insuffisances hépatiques, rénales et cardiaques :

Rapydan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des formes sévères d'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, au borate de sodium ou à l'un des excipients.

Hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide ou ester ou à l'acide para-aminobenzoïque (dérivé issu du métabolisme de la tétracaïne).

Rapydan ne doit pas être utilisé sur les muqueuses ou sur une peau lésée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un temps d'application prolongé ou l'application d'un plus grand nombre d'emplâtres que celui recommandé pourrait entraîner l'absorption accrue de lidocaïne et de tétracaïne dans la circulation systémique, accompagnée de graves effets systémiques.

L'emplâtre doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que chez les sujets présentant une sensibilité accrue aux effets de la lidocaïne et de la tétracaïne sur la circulation systémique, tels les sujets gravement malades.

Des réactions allergiques ou anaphylactoïdes associées à la lidocaïne, à la tétracaïne ou aux autres composants de Rapydan peuvent survenir. La tétracaïne est susceptible d'être associée à ce type de réaction avec une incidence supérieure à celle de la lidocaïne.

Il est recommandé au personnel soignant d'éviter tout contact direct avec l'emplâtre ou le site d'application afin d'éviter un eczéma de contact.

Rapydan contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle susceptibles d'entraîner des réactions allergiques (éventuellement différées).

Rapydan doit être utilisé avec précaution à proximité des yeux, une irritation cornéenne sévère ayant été observée lors des études chez l'animal avec des produits similaires. En cas de contact de Rapydan avec l'œil, celui-ci doit être immédiatement rincé abondamment à l'eau ou à l'aide d'une solution de chlorure de sodium isotonique. L'œil devra être protégé jusqu'à normalisation des sensations.

La lidocaïne possède des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5-2%. Par conséquent, le résultat d'injections intradermiques de vaccin à virus vivants (ex. : BCG) doit être étroitement surveillé.

Rapydan contient un composant chauffant pouvant atteindre une température maximale de 40°C, avec une température moyenne de 26-34°C.

Rapydan ne doit pas être utilisé sous les pansements occlusifs en raison de sa nature chauffante.

L'utilisation est fortement déconseillée chez l'enfant en dessous de 3 ans compte-tenu d'une expérience clinique insuffisante. Les données pharmacocinétiques disponibles semblent indiquer que l'exposition à la

lidocaïne (AUC et C_{max}) est inversement corrélée à l'âge. Dans l'unique étude pédiatrique incluant des enfants de moins de 3 ans, le pic maximal de concentration en lidocaïne observé chez un seul enfant de moins de 3 ans a été de 331 ng/ml comparé à 63,3 ng/ml et 12,3 ng/ml chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et de 7 à 12 ans respectivement. Une variabilité des niveaux d'exposition obtenus avec Rapydan a été observée et, il est établi qu'une concentration d'environ 1000 ng/ml présente une activité antiarythmique, il est donc possible que les enfants de moins de 3 ans puissent être exposés à des concentrations de lidocaïne associées à cette activité (voir rubrique 5.2). Les concentrations plasmatiques de tétracaïne dans cette tranche d'âge ont été si faibles après l'application d'un ou deux emplâtres que l'âge ou la dose n'ont eu aucun effet notable.

L'emplâtre médicamenteux doit être utilisé avec précaution chez l'enfant. Il faut s'assurer qu'il reste bien en place sur la peau, afin de réduire le risque d'ingestion ou de contact avec les yeux susceptible de se produire en cas de manipulation de l'emplâtre par l'enfant.

Emplâtres usagés

Pour des raisons environnementales et de sécurité, les emplâtres usagés doivent être éliminés conformément aux instructions fournies dans la rubrique 6.6.

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

Un risque additionnel de toxicité systémique devra être considéré quand Rapydan est utilisé chez des patients traités par des antiarythmiques de classe I (tels que quinidine, disopyramide et mexilétine) et de classe III (ex. : amiodarone) ou autres produits contenant des anesthésiques locaux.

L'utilisation concomitante éventuelle de Rapydan avec d'autres produits contenant de la lidocaïne et/ou tétracaïne doit prendre en compte le cumul des doses.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données portant sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la lidocaïne et de la tétracaïne sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les études animales sont insuffisantes au regard des effets de la lidocaïne sur la gestation, le développement foeto-embryonnaire, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.). Les études animales n'indiquent aucun effet délétère direct ou indirect de la tétracaïne sur la gestation, le développement foeto-embryonnaire, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.). La prescription aux femmes enceintes doit être envisagée avec précaution.

Allaitement

La lidocaïne et probablement la tétracaïne sont excrétées dans le lait maternel (le rapport plasma/lait de la lidocaïne est de 0,4 et il n'a pas été déterminé pour la tétracaïne), mais le risque que l'enfant soit affecté semble faible en cas d'utilisation des doses recommandées. L'allaitement peut par conséquent être poursuivi durant le traitement par Rapydan.

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

Rapydan n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'érythème, l'œdème et le blanchiment de la peau, survenant chez 71%, 12% et 12% des patients respectivement (voir ci-dessous). Ces réactions, généralement légères et passagères, disparaissent après l'interruption du traitement.

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques sont rapportés ci-dessous conformément à la classification MedDRA et listés par système de classe d'organes et par fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ jusqu'à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ jusqu'à $\leq 1/1.000$) ; très rare ($\leq 1/10.000$).

Affections du système nerveux

Rare : Douleur, perversion du goût

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Erythème, blanchiment de la peau

Fréquent : Eruption cutanée

Peu fréquent : Eruption vésico-bulleuse, prurit, eczéma de contact

Rare : Urticaire, éruption maculopapuleuse, décoloration de la peau

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Oedème

Peu fréquent : Réaction au site d'application

Des réactions allergiques ou anaphylactoïdes associées à la lidocaïne, à la tétracaïne ou aux autres constituants de Rapydan peuvent survenir. La tétracaïne est susceptible d'être associée à une incidence de telles réactions supérieure à la lidocaïne.

Les effets indésirables systémiques lors d'une utilisation appropriée de Rapydan sont peu probables, en raison de la faible dose absorbée (voir rubrique 5.2).

4.9 Surdosage

Une toxicité systémique est très peu probable en cas d'utilisation normale de Rapydan. Dans l'éventualité de l'apparition d'une toxicité, les symptômes attendus devraient être similaires à ceux observés après tout autre traitement par anesthésique local, c'est-à-dire des symptômes liés à la stimulation du SNC et, dans les cas les plus graves, dépression du SNC et dépression myocardique.

Les symptômes neurologiques sévères (crises d'épilepsie, dépression du SNC) nécessitent un traitement symptomatique tel que ventilation assistée et antispasmodiques. En raison de la lenteur de l'absorption systémique, tout patient présentant des symptômes de toxicité doit être maintenu en observation pendant plusieurs heures après tout traitement de ces symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local ; amides ; lidocaïne, associations

Code ATC : N01BB52.

L'emplâtre médicamenteux Rapydan contient de la lidocaïne, un anesthésique local de type amide, et de la tétracaïne, un anesthésique local de type ester. L'anesthésie dermique intervient, après application, par la libération de lidocaïne et de tétracaïne dans les parties épidermiques et dermiques de la peau voisines des récepteurs dermiques de la douleur et des terminaisons nerveuses. Les canaux sodiques nécessaires au déclenchement et à la conduction de l'influx nerveux sont ainsi bloqués, entraînant l'anesthésie locale. Le degré d'anesthésie dépend du temps d'application.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'exposition générale des deux substances actives dépend de la dose, de la durée d'application, de l'épaisseur de la peau (variable d'une partie du corps à l'autre) et de l'état de la peau. L'application simultanée de deux ou quatre emplâtres médicamenteux Rapydan pendant 60 minutes a produit des pics de concentration plasmatique de lidocaïne inférieurs à 9 ng/ml, tandis que les concentrations plasmatiques de tétracaïne étaient en deçà de la limite de quantification chez tous les sujets (n = 22). L'application séquentielle pendant 30 minutes de quatre emplâtres médicamenteux Rapydan à intervalles de 60 minutes a produit des pics de concentration plasmatique de lidocaïne inférieurs à 12 ng/ml, tandis que les concentrations plasmatiques de tétracaïne étaient en deçà de la limite de quantification (n = 11) chez l'adulte.

L'emplâtre médicamenteux contient un composant chauffant pouvant atteindre une température maximale de 40°C, avec une température moyenne de 26-34°C. Les études pharmacocinétiques n'ont mis en évidence aucune augmentation ou accélération de l'absorption due au composant chauffant.

Distribution :

Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,8 à 1,3 l/kg. Approximativement 75% de la lidocaïne sont liés aux protéines plasmatiques (principalement l'alpha-1-glycoprotéine acide). Le volume de distribution et la liaison aux protéines n'ont pas été déterminés pour la tétracaïne en raison d'une hydrolyse rapide dans le plasma.

Métabolisme et Elimination :

La lidocaïne est principalement éliminée par métabolisme. La transformation en monoéthylglycinexylidide (MEGX) puis en glycinexylidide (GX) est principalement médiée par le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4. Le MEGX est également métabolisé en 2,6-xylidine. La 2,6-xylidine est ensuite métabolisée par le CYP2A6 en 4-hydroxy-2,6-xylidine qui constitue le principal métabolite dans les urines (80%) et excrétée sous forme de substance conjuguée. MEGX présente une activité pharmacologique similaire à la lidocaïne, tandis que GX manifeste une moindre activité pharmacologique.

La tétracaïne subit une hydrolyse rapide par les estérases plasmatiques. Les principaux métabolites de la tétracaïne comprennent l'acide para-aminobenzoïque et le diéthylaminoéthanol, qui possèdent tous deux une activité non spécifiée.

On ne sait pas dans quelle mesure la lidocaïne et la tétracaïne sont métabolisées dans la peau. La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. Plus de 98% d'une dose absorbée de lidocaïne peuvent être récupérés dans les urines sous forme de métabolites ou de molécules mères. Moins de 10% de la lidocaïne sont excrétés inchangés chez l'adulte et environ 20% sont excrétés inchangés chez le nouveau-né. La clairance générale est d'environ 8 – 10 ml/min/kg.

La demi-vie d'élimination de la lidocaïne présente dans le plasma après administration intraveineuse est d'environ 1,8 heure. La demi-vie et la clairance de la tétracaïne n'ont pas été établies chez l'homme, mais l'hydrolyse intervenant dans le plasma est rapide.

Sujets pédiatriques :

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées, notamment chez les enfants en dessous de 3 ans. Dans la seule étude pédiatrique conduite à ce jour, seuls neuf enfants en dessous de 3 ans ont reçu Rapydan ; des échantillons pharmacocinétiques complets ont été obtenus uniquement chez 4 d'entre eux et un enfant n'a fourni aucun échantillon. Le risque d'une exposition systémique supérieure chez les enfants en dessous de 3 ans ne peut être exclu. Les données pharmacocinétiques disponibles semblent indiquer que l'exposition à la lidocaïne (AUC et C_{max}) est inversement corrélée à l'âge. En général, une toxicité peut être

observée à des taux sanguins de lidocaïne supérieurs à 5000 ng/ml et des concentrations aussi faibles que 1000 ng/ml ont été associées à une activité antiarythmique.

Le tableau suivant présente les données de C_{\max} disponibles pour la lidocaïne et la tétracaïne en fonction de l'âge et du groupe traité. Il est impossible de tirer des conclusions en matière de tolérance à partir des données portant sur les enfants de moins de 3 ans, en raison du nombre limité de patients exposés.

Paramètre	4 mois à 2 ans		3 à 6 ans		7 à 12 ans	
	1 emplâtre	2 emplâtres	1 emplâtre	2 emplâtres	1 emplâtre	2 emplâtres
Lidocaïne C_{\max} (ng/ml)						
Moyenne	14,3	141	13,4	16,8	4,7	2,1
Intervalle	6,6 – 22,1	4,6 – 331	2,0 – 63,3	5,0 – 33,8	0 – 12,3	0 – 4,9
n	2	6	7	7	9	5
Tétracaïne C_{\max} (ng/ml)						
Moyenne	<0,9	0,2	0,7	<0,9	7,2	<0,9
Intervalle		0 – 1,33	0 – 3,97		0 – 64,9	
n	2	6	7	7	9	6

Personnes âgées :

Après application simultanée de deux emplâtres médicamenteux Rapydan pendant 60 minutes chez des sujets âgés (>65 ans d'âge, n = 12), le pic maximal de concentration de lidocaïne était de 6 ng/ml, mais la tétracaïne n'était pas détectable (<0,9 ng/ml) dans le plasma. Dans les études utilisant la voie intraveineuse, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne s'est statistiquement avérée significativement plus longue chez les patients âgés (2,5 heures) que chez les plus jeunes (1,5 heures).

Populations spéciales :

Insuffisance cardiaque, rénale et hépatique : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée. La demi-vie de la lidocaïne est susceptible d'être accrue en cas de dysfonctionnement cardiaque ou hépatique. La demi-vie de la tétracaïne n'a pas été établie en raison de l'hydrolyse intervenant dans le plasma.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicologie de la reproduction

Lidocaïne : Dans le cadre d'études du développement foeto-embryonnaire chez le rat et le lapin avec administration de doses durant l'organogenèse, aucun effet tératogène n'a été observé. Toutefois, les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, la parturition ou le développement postnatal.

Tétracaïne : Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez le rat à une dose toxique. Dans le cadre d'études du développement foeto-embryonnaire chez le rat et le lapin avec administration de doses durant l'organogenèse, aucun effet tératogène n'a été observé. La progéniture de rats traités avec une dose toxique pour la mère vers la fin de la gestation et en période d'allaitement n'a présenté aucun effet délétère. Aucune donnée n'étant disponible pour l'exposition systémique chez le rat, il est impossible d'établir une comparaison avec l'exposition chez l'homme.

Lidocaïne et tétracaïne : Dans le cadre d'études du développement foeto-embryonnaire avec administration de doses durant l'organogenèse, aucun effet tératogène n'a été observé.

Génotoxicité et cancérogenèse

Les études de génotoxicité pour la lidocaïne et la tétracaïne ont été négatives. Le pouvoir carcinogène de la lidocaïne et de la tétracaïne n'a pas été étudié. La 2,6-xylidine, métabolite de la lidocaïne, présente un

potentiel génotoxique in vitro. Dans le cadre d'une étude du pouvoir carcinogène chez le rat avec exposition à la 2,6-xylidine in utero, postnatale et tout au long de la vie, des tumeurs ont été constatées dans la fosse nasale, l'hypoderme et le foie. La pertinence clinique des tumeurs observées en cas d'utilisation à court terme/intermittente/locale de lidocaïne est inconnue. Toutefois, compte tenu de la courte durée du traitement par Rapydan, aucun effet carcinogène n'est attendu.

Il n'existe aucune autre donnée préclinique pertinente pour une évaluation de la sécurité au-delà des éléments déjà mentionnés dans ce résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Couche support : film polyéthylène, recouvert sur une face d'adhésif acrylate.

Enveloppe chauffante CHADD (Controlled Heat Assisted Drug Delivery) : poudre de fer, carbone activé, chlorure de sodium et farine de bois avec encapsulation dans une poche papier à fonction de filtre.

Film adhésif : polyéthylène et adhésif acrylate.

Film thermosoudé : laminé aluminium et polyéthylène, recouvert d'adhésif polyester uréthane.

Couche médicamenteuse :
alcool polyvinylique
monopalmitate de sorbitan
eau purifiée
parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
parahydroxybenzoate de propyle (E216)
film non tissé recouvert de borate de sodium

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

Chaque emplâtre médicamenteux est recouvert d'une coque plastique (HDPE) de protection, qui doit être retirée avant l'application de l'emplâtre.

Chaque emplâtre bénéficie d'un conditionnement individuel dans un sachet de protection (feuilletage polyester/aluminium/polyéthylène).

1, 2, 5, 10, 25, ou 50 sachets sont conditionnés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après utilisation, les emplâtres contiennent toujours des quantités importantes de substances actives. Les emplâtres usagés doivent être repliés, côté adhésif vers l'intérieur (afin que la membrane régulant la libération ne soit pas exposée) et, pour raisons environnementales et de sécurité, rapportés à la pharmacie.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les emplâtres usagés ne doivent pas être jetés dans les toilettes, placés dans des systèmes d'élimination de déchets liquides ou jetés avec les ordures ménagères. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

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

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Les Pays Bas

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

BE 325832

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

Date de premiere autorisation: 16/10/2008;
De renouvellement de l'autorisation: 26/01/2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2011
Date d'approbation du texte : 03/2013

Bestandsnaam: BC0F4F6D
Map: C:\Users\k.maas\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.MSO
Sjabloon: C:\Users\k.maas\AppData\Roaming\Microsoft\Sjablonen\Normal.dotm
Titel: BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER
Onderwerp:
Auteur: elt
Trefwoorden:
Opmerkingen:
Aanmaakdatum: 28-12-2011 16:07:00
Wijzigingsnummer: 8
Laatst opgeslagen op: 9-8-2013 14:21:00
Laatst opgeslagen door: V. Limburg
Totale bewerkingstijd: 56 minuten
Laatst afgedrukt op: 31-1-2017 09:16:00
Vanaf laatste volledige afdruk
Aantal pagina's: 8
Aantal woorden: 3.271 (ong.)
Aantal tekens: 17.993 (ong.)