

11. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HICAINE GEL (LIDOCAÏNE GEL BP 2 % p/v)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lidocaïne BP éq. au chlorhydrate de lidocaïne anhydre2 % p/v
Méthyl paraben BP.....0,061 % p/v
Propyl parabène BP.....0,027 % p/v
(Comme conservateur)
Base de gel soluble dans l'eauq.s

3. FORME PHARMACEUTIQUE

30 gm tube Crème

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Anesthésique local à usage topique pour produire une anesthésie superficielle de la peau avant :

- canulation veineuse ou ponction veineuse.
- administration de traitements topiques douloureux sur de plus grandes surfaces de peau intacte où l'utilisation d'un anesthésique topique est appropriée.

4.2 Posologie et mode d'administration

HICAINE 2% GEL induit une anesthésie rapide et profonde des muqueuses, efficace et de longue durée (env. 20-30 min). L'anesthésie se produit habituellement rapidement (dans les 5 minutes, en fonction de la surface d'application).

Comme avec tout autre anesthésique local, la sécurité d'emploi et l'efficacité de la lidocaïne dépendent de la justesse de la dose, de la technique d'administration, de l'adéquation des précautions et de la mise en oeuvre rapide des mesures d'urgence.

Les dosages mentionnés ci-après ne sont cités qu'à titre indicatif. L'expérience du clinicien et la connaissance de l'état du patient sont très importantes dans le choix de la dose adéquate.

Adultes

L'absorption par les muqueuses est variable mais relativement élevée au niveau de l'arbre bronchique. L'absorption de lidocaïne gel au niveau du nasopharynx est habituellement plus faible qu'avec les autres produits à base de lidocaïne. À la suite de l'instillation dans l'urètre et la vessie de doses allant jusqu'à 800 mg, les concentrations sanguines de lidocaïne sont relativement faibles et inférieures aux concentrations toxiques.

Les sujets affaiblis, âgés ou gravement malades et les patients présentant une septicémie doivent recevoir des doses correspondant à leur âge, leur poids et leur état physiologique.

Enfants

Chez les enfants de moins de 12 ans, la dose ne doit pas dépasser 6 mg/kg.

Les enfants de plus de 12 ans doivent recevoir des doses correspondant à leur poids et leur âge.

On ne donnera pas plus de 4 doses sur une période de 24 heures.

Après une dose endotrachéale maximale ou l'application sur les muqueuses, la dose suivante ne doit pas être appliquée avant 4 heures. Après une dose maximale donnée par voie rectale ou pour les brûlures, l'intervalle minimal pour la dose suivante devrait être de 8 heures. Pas plus de 20 g de pommade ne doit être administré sur une période de 24 heures chez les adultes en bonne santé.

Hicaïne en pommade peut être utilisé chez les personnes âgées sans réduction de la dose.

Hicaïne en pommade doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la muqueuse est endommagée. Les sujets affaiblis ou gravement malades, les patients présentant une septicémie, une maladie grave du foie ou une insuffisance cardiaque doivent recevoir des doses correspondant à leur poids et leur état physiologique.

Enfants

Aucune donnée de concentration plasmatique n'est disponible chez les enfants. Ainsi, pour des raisons de sécurité, chez les enfants de moins de 12 ans, une biodisponibilité de 100% doit être supposée après l'application sur les muqueuses et la peau endommagée, et une dose unique ne doit pas dépasser 0,1 g de pommade/kg de poids corporel (correspondant à 5 mg de lidocaïne/kg de poids corporel).

L'intervalle minimum de dosage chez les enfants devrait être de 8 heures.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux de type amide.
- Hicaïne 2% Gel (en tube): Hypersensibilité au parahydroxybenzoate de méthyle et/ou au parahydroxybenzoate de propyle (parabène méthylique / parabène propylique), ou à leur métabolite, l'acide para-amino benzoïque (PABA). Les formules de lidocaïne contenant des parabènes doivent être évitées chez les patients allergiques aux anesthésiques locaux de type ester ou à leur métabolite (PABA).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tous les anesthésiques locaux, il est conseillé d'avoir à portée de main un équipement de réanimation et les médicaments nécessaires en cas d'urgence.

Il est recommandé d'administrer le plus faible dosage permettant d'obtenir une anesthésie suffisante, afin d'éviter des concentrations plasmatiques trop élevées et le risque d'effets indésirables (p.ex. convulsions).

Les enfants de plus de 12 ans pesant moins de 25 kg doivent recevoir des doses correspondant à leur poids et leur état physiologique. Certaines applications de HICAINE comme traitement symptomatique peuvent masquer les manifestations de certaines affections.

HICAINE 2% GEL:

Des doses excessives de lidocaïne ou de courts intervalles entre les doses peuvent entraîner des taux plasmatiques élevés et des effets indésirables graves. Les patients doivent être informés de respecter strictement la posologie recommandée. La gestion des effets indésirables graves peut nécessiter l'utilisation d'équipement de réanimation, d'oxygène et d'autres médicaments de réanimation.

L'absorption par les muqueuses et les surfaces blessées est relativement élevée, particulièrement au niveau de l'arbre bronchique. L'absorption de lidocaïne GEL au niveau du nasopharynx est variable mais est habituellement plus faible qu'avec les autres produits à base de lidocaïne. À la suite de l'instillation dans l'urètre et la vessie, l'absorption est faible.

La lidocaïne en gel sera utilisée avec prudence chez les patients présentant un traumatisme de la muqueuse et/ou une septicémie au niveau de la zone prévue pour l'application.

L'usage oropharyngé d'anesthésiques topiques peut interférer avec la déglutition et peut mener à une aspiration. L'engourdissement de la langue ou de la muqueuse buccale peut augmenter le risque de blessure par morsure. Lors de l'utilisation de HICAINE 2 % GEL (en tube) comme lubrifiant en vue d'une intubation endotrachéale, la prudence s'impose afin d'éviter l'écoulement du gel dans la lumière du tube endotrachéal. Le gel risque de sécher sur la surface interne du tube et induire ainsi un rétrécissement de celui-ci ou même, dans de rares cas, son occlusion complète. Lorsque la dose administrée risque de conduire à des taux sanguins élevés, on surveillera certains

- Patients chez lesquels l'apparition d'effets indésirables est potentiellement dangereuse:
- Patients ayant un bloc cardiaque partiel ou complet;
- personnes âgées et patients dont l'état général est médiocre;
- Patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal sévère;
- Patients souffrant de maladie hépatique avancée.

Les patients traités par des anti-arythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) doivent être placés sous surveillance et sous monitoring ECG car les effets au niveau du coeur peuvent se renforcer mutuellement.

Hicaine 2% Gel est probablement porphyrinogène et ne doit être uniquement prescrit aux patients présentant une porphyrie aiguë que sur indications solides et urgentes. Des précautions appropriées doivent être prises pour tous les patients porphyriques.

Des précautions seront prises lors de l'application de HICAINE 2% GEL sur des zones fortement lésées ou infectées. Il y a lieu d'être particulièrement prudent lors de l'administration de Hicaine 2% Gel à des patients souffrant d'affections cardiovasculaires, d'épilepsie et de troubles hépatiques.

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

Avec des doses élevées de Hicaine 2% Gel, de Hicaine 5% et de Hicaine 10%, le risque de toxicité systémique supplémentaire doit être envisagé chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des substances de structure apparentée aux anesthésiques locaux, p. ex. les anti-arythmiques tels que la mexilétine et la tocaïnide. On n'a pas effectué d'études spécifiques d'interaction avec la lidocaïne et les anti-arythmiques de la classe III (p.ex. l'amiodarone), mais il est conseillé d'être prudent avec cette association. Les médicaments qui réduisent la clairance de la lidocaïne (par exemple la cimétidine, le propranolol et le nadolol) peuvent causer des concentrations plasmatiques toxiques sous-jacentes lorsque la lidocaïne est donnée en fortes doses répétées sur une longue période. C'est pourquoi de telles interactions n'ont pas d'importance clinique lors d'un traitement à court terme avec la lidocaïne aux doses recommandées.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

On peut considérer qu'un grand nombre de femmes enceintes et de parturientes ont reçu de la lidocaïne. On n'a rapporté aucun trouble spécifique de la fonction reproductrice. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des malformations.

Allaitement

Comme les autres anesthésiques locaux, la lidocaïne peut passer dans le lait maternel mais en si faibles proportions qu'il n'y a généralement pas de risque pour le nouveau-né.

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

En fonction de la dose administrée, des anesthésiques locaux peuvent affecter légèrement la fonction mentale et altérer temporairement la locomotion et la coordination.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables de Hicaine sont rares et résultent dans la majorité des cas d'un dosage excessif ou d'une absorption trop rapide entraînant des concentrations plasmatiques trop élevées. Ces effets sont de nature systémique et agissent au niveau du système nerveux central et/ou du système cardiovasculaire.

Un petit nombre de réactions s'observent à la suite d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une diminution de tolérance de la part du patient. Au niveau du système nerveux central, on observe des réactions d'excitation et/ou dépression, caractérisées par: nervosité, vertiges, troubles de la vision et tremblements, suivis par de la somnolence, des convulsions, une perte de conscience, et dans certains cas un arrêt respiratoire. Les effets toxiques sur le système cardiovasculaire se traduisent par: hypotension, dépression myocardique, bradycardie et dans certains cas arrêt cardiaque. Les groupes à risque les plus importants sont les individus extrêmement sensibles, les patients présentant une fonction hépatique diminuée, de l'acidose et de l'épilepsie.

Dans des cas rares (< 0,1 %), les préparations anesthésiques locales ont été la cause de réactions allergiques, telles que des manifestations cutanées, de l'urticaire et de l'oedème (dans les cas les plus sévères: choc anaphylactique). Il s'agit principalement d'hypersensibilité locale et dans des cas rares d'hypersensibilité systémique.

Aucune réaction allergique sévère n'a été rapportée lors de l'utilisation de HICAINE 2% GEL, de On a signalé une incidence accrue de « maux de gorge » en post-opératoire après utilisation de Hicaine 2% Gel pour lubrifier le tube endotrachéal.

4.9 Surdosage

Toxicité systémique aiguë

Les risques d'un surdosage se manifesteraient principalement au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire. Au niveau du *système nerveux central*, les symptômes apparaissent graduellement: leur sévérité va croissant, avec d'abord paresthésie péribuccale et engourdissement de la langue, vertiges,

hyperacousie et acouphène, puis ensuite troubles visuels et tremblements musculaires plus sévères précédant l'apparition de convulsions généralisées. Une perte de conscience et des convulsions de grand mal peuvent suivre et durer quelques secondes à quelques minutes. De

l'hypoxie et de l'hypercapnie apparaissent rapidement après les convulsions suite à une activité musculaire intense avec interférence sur la respiration normale.

Dans des cas sévères, de l'apnée peut se produire. L'acidose augmente les effets toxiques de l'anesthésique local. La guérison est consécutive à la redistribution et au métabolisme de l'anesthésique local à partir du système nerveux central. Elle peut être rapide à moins que de grandes quantités d'anesthésiques n'aient été administrées.

On n'observera des *effets cardiovasculaires* que lorsqu'on atteint de fortes concentrations systémiques: hypotension sévère, bradycardie, arythmie, collapsus cardiovasculaire. Ces symptômes sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central à moins que le patient n'ait reçu un anesthésique général et n'ait été fortement calmé avec des produits tels que des benzodiazépines ou des barbituriques.

Traitement de l'intoxication aiguë

Si des symptômes de toxicité systémique se produisent, les signes sont prévus pour être de nature semblable à ceux qui suivent l'administration d'anesthésiques locaux par d'autres voies. La toxicité de l'anesthésique local se manifeste par des symptômes d'excitation du système nerveux et, dans les cas graves, la dépression du système nerveux et la dépression cardio-vasculaire.

Les symptômes neurologiques graves (convulsions, dépression du SNC) doivent être traités de manière symptomatique par une assistance respiratoire et l'administration de médicaments anticonvulsivants. En cas d'arrêt circulatoire, on devra immédiatement pratiquer une réanimation cardio-pulmonaire. Une oxygénation et une ventilation optimales, une assistance circulatoire ainsi que le traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique local,

L'anesthésie locale se définit comme la perte de sensation limitée à une certaine surface corporelle.

Tous les anesthésiques locaux ont un mode similaire d'action: afin d'obtenir l'effet souhaité, ils doivent bloquer la propagation des influx le long des fibres nerveuses. De tels influx sont transmis par dépolarisation rapide et repolarisation au sein des axones nerveux. Ces changements de polarité sont dus au passage des ions sodium et potassium à travers les membranes nerveuses, par les canaux ioniques situés dans la membrane. Les anesthésiques locaux empêchent le retour des ions sodium initiant la dépolarisation. Il en résulte une impossibilité pour la fibre nerveuse de propager les influx.

Les mécanismes sous-jacents de l'activité des anesthésiques locaux ne sont pas entièrement élucidés mais une explication possible réside dans le fait que la base liposoluble diffuse à travers la membrane lipidique vers l'intérieur de la cellule. Au sein de la cellule, une partie de la substance est réionisée et pénètre dans le canal à ion sodium pour exercer un effet inhibiteur sur le transport du sodium et par conséquent sur la conduction de l'influx.

Hicaine en pommade diminue de manière significative la douleur des injections dentaires par rapport au placebo. Hicaine en pommade appliquée sur le tube endotrachéal avant l'intubation diminue la survenue des irritations postopératoires de la gorge. Des études contrôlées démontrent son efficacité comme analgésique postopératoire en dentisterie et en otorhinolaryngologie.

Outre son effet anesthésique local, la lidocaïne a des propriétés antibactériennes et antivirales à des concentrations supérieures à 0,5 - 2%, selon les espèces. La lidocaïne à des concentrations de 1 - 4% induit une inhibition dépendante de la concentration de la croissance d'une variété de pathogènes couramment rencontrés dans les infections de plaies, comme *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. La plus grande sensibilité est représentée par des organismes Gram-négatifs. La lidocaïne à des concentrations de 2 - 4% inhibe la croissance d'un certain nombre de souches hospitalières de *S.aureus* résistant à la méthicilline et d'entérocoques résistants à la vancomycine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La lidocaïne est absorbée suivant administration topique au niveau des membranes muqueuses. La vitesse et l'étendue de son absorption dépendent de la concentration et de la dose totale administrée, du site d'application et de la durée d'exposition. En général, le degré d'absorption est plus rapide par administration intratrachéale et bronchique.

De telles applications peuvent par conséquent conduire à une élévation rapide ou excessive des concentrations plasmatiques avec un risque accru de voir apparaître des symptômes toxiques comme des convulsions. La lidocaïne est également bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal bien qu'un peu de substance non métabolisée apparaisse dans la circulation en raison de sa biotransformation hépatique.

Normalement 65% de la lidocaïne se lie aux protéines plasmatiques. Pour les anesthésiques locaux de type amide la liaison se fait principalement avec l'alpha-1-glycoprotéine acide mais aussi avec l'albumine. L'alpha-1-glycoprotéine acide présente des sites de haute affinité mais de faible capacité tandis que les sites de l'albumine ont moins d'affinité mais plus de capacité.

La lidocaïne traverse les barrières céphalique et placentaire probablement par diffusion passive.

La principale voie d'élimination est le métabolisme hépatique.

Chez l'homme, il se produit d'abord une N-déalkylation de la lidocaïne en monoéthylglycine-xylylidide (MEGX) suivie d'une hydrolyse en 2,6-xylylidine et d'une hydroxylation en 4-hydroxy-2,6-xylylidine. Le MEGX peut être ultérieurement N-déalkylé en glycine-xylylidide (GX).

Les actions toxico-pharmacologiques de MEGX et de GX sont similaires mais moins puissantes que celles de la lidocaïne. GX jouit d'une demi-vie plus longue (environ 10 h) que la lidocaïne et peut s'accumuler au cours d'administrations prolongées.

Environ 90% de la lidocaïne administrée sont excrétés sous forme de divers métabolites et moins de 10% sont excrétés tels quels dans les urines. Le principal métabolite urinaire est le dérivé conjugué de la 4-hydroxy-2,6-xylylidine (environ 70-80% de l'excréta urinaire). La demi-vie d'élimination de la lidocaïne après injection intraveineuse en bolus est de 1,5-2 h. En raison de la vitesse élevée de métabolisation, tout facteur modifiant la fonction hépatique peut altérer la cinétique de la lidocaïne. La demi-vie peut augmenter du double et parfois même davantage en cas de dysfonctionnement du foie. Un dysfonctionnement rénal n'affecte pas la cinétique mais augmente l'accumulation de métabolites.

Des facteurs tels que l'acidose, l'emploi de stimulants ou de dépresseurs du système nerveux central influencent les taux cérébraux de lidocaïne susceptibles de produire des effets systémiques.

Des manifestations indésirables objectives apparaissent plus fréquemment quand on atteint des niveaux plasmatiques veineux de 6,0 µg base libre par ml.

HICAINE 2% GEL contient du chlorhydrate de lidocaïne et de l'hypermellose, qui ne sert pas seulement à accroître la viscosité mais agit également comme lubrifiant. HICAINE 2% GEL, grâce à sa faible tension superficielle et à sa grande viscosité, établit un contact intime et de longue durée entre l'anesthésique et la muqueuse urétrale, chez l'homme même dans la partie postérieure de l'urètre, assurant ainsi une anesthésie complète de l'urètre. Cette anesthésie dure environ 30 minutes.

Lors de l'application intra-urétrale de 20 g de gel à 2% (soit 400 mg de HICAINE) le pic sanguin maximal est atteint après 45 minutes environ et ne dépasse pas 1 µg/ml.

Il est cependant possible qu'une absorption générale se produise lors de l'administration urétrale. L'absorption systémique peut être accrue en cas de lésion de l'urètre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études chez l'animal, la toxicité s'exprimait, après administration de doses élevées de lidocaïne, par des effets sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé lors des études de reproduction. En outre, la lidocaïne n'est mutagène ni *in vitro* ni *in vivo*. Etant donné le lieu et la durée d'utilisation de ce médicament, aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée.

Des tests de génotoxicité avec la lidocaïne n'ont montré aucun potentiel mutagène. Un métabolite de la lidocaïne, la 2,6-xylidine a révélé une faible activité mutagène dans certains tests de génotoxicité. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, ce métabolite, la 2,6-xylidine, a révélé un potentiel carcinogène. L'évaluation du risque comparant l'exposition humaine maximale calculée lors d'une utilisation intermittente de lidocaïne à l'exposition au cours des études précliniques, indique une grande marge de sécurité lors de l'usage clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

HICAINE 2% GEL (en tube): Méthyl Parabène, Propyl Paraben, Triéthylamine, PEG 400, Propylène glycol, Carbopol 940.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Hicaïne 2% Gel : 3 Ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Hicaïne 2% Gel (en tube et en seringue): à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Hicaïne 2% Gel (en tube): tube contenant 30 g, boîtes de 1 et de 10 tubes (avec embout).

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
MEDNEXT BIOTECH LIMITED**

Araji No-1845-46-47, Near Jain Temple,
Iswal, Udaipur-313011 (Raj).

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

HICAINE 2% GEL (en tube de 30 GM)

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE
L'AUTORISATION**

12/07/2020

10. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

