

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIDOCAINE AGUETTANT 5 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lidocaïne monohydraté.....	5,33
mg	
Quantité correspondant à chlorhydrate de lidocaïne anhydre.....	5,00
mg	

Pour 1 mL de solution.

Un flacon de 20 ml contient 106,6 mg de chlorhydrate de lidocaïne monohydraté (quantité correspondant à 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne anhydre).

Excipient à effet notoire : sodium.

Chaque ml de solution injectable contient 3,15 mg de sodium.

Chaque flacon de 20 ml contient 63 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 an.

4.2. Posologie et mode d'administration

En dehors de l'anesthésie locale par infiltration, la lidocaïne devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie loco-régionale.

La forme et la concentration utilisées varient en fonction de l'indication et de l'objectif à atteindre, de l'âge et de l'état pathologique du patient. Le niveau d'anesthésie obtenu est habituellement fonction de la dose totale administrée. La dose à injecter dépend de la technique d'anesthésie pour laquelle le produit est utilisé.

Les patients âgés ou fragilisés peuvent être plus sensibles aux posologies standards, avec une augmentation du risque et de la sévérité des réactions toxiques sur le système nerveux central et sur le système cardiovasculaire. Néanmoins, il n'est pas recommandé de diminuer la dose de lidocaïne car cela pourrait entraîner une anesthésie insuffisante.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans

- Anesthésie locale par infiltration : la dose maximale ne doit pas dépasser 200 mg. Pour des doses plus élevées, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées.
- Anesthésie régionale (caudale, péridurale, plexique, tronculaire) : la dose maximale ne doit pas dépasser 400 mg. Pour des doses supérieures, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées. Les formes les plus concentrées augmentent l'intensité du bloc moteur. En obstétrique, pour l'anesthésie péridurale, il est recommandé de diminuer la dose de moitié.
- Analgésie obstétricale : une solution de concentration inférieure ou égale à 10 mg/ml devra être utilisée ; en revanche, dans le cadre de l'anesthésie pour césarienne une concentration supérieure à 10 mg/ml devra être utilisée.
- Infiltrations péri et intra-articulaires et infiltrations sympathiques: la dose maximale ne doit pas dépasser 200 mg.
- Anesthésie régionale intraveineuse : ne pas utiliser de concentration supérieure à 5 mg/ml et ne pas dépasser la dose totale de 200 mg. Pour les injections intraveineuses, les formes adrénalinées sont strictement contre-indiquées.

Les doses recommandées de lidocaïne à 5 mg/ml, 10 mg/ml et 20 mg/ml chez l'adulte sont indiquées dans le tableau 1.

TABLEAU 1
Posologies recommandées chez l'adulte

Technique	Chlorhydrate de lidocaïne			
	Concentration (mg/ml)	Volume (ml)		
Anesthésie par infiltration	5	1 - 40	5 –	
	10	0,5 - 20	5 –	
	20	0,25 - 10	5 –	
Anesthésie par blocs nerveux périphériques, par ex. :	• bloc intercostal – par segment	10	3 – 5 (max. 40)	30 – 50 pour t segr
		20	1,5 – 2,5 (max 20)	30 – 50 pour t segr
	• Anesthésie paracervicale – de chaque côté	10	10	1
		20	5	1

	10	20	200 a
• Anesthésie paravertébrale	20	10	200 a
	10	20 - 40	200
• Bloc cervical	20	10 - 20	200
	10	20 - 40	200
• Bloc lombaire	20	10 - 20	200

Anesthésie/analgesie péridurale, par ex :

• Bloc péridural			
o Anesthésie chirurgicale	10	20 - 40*	200
	20	10 - 20	200
• Obstétrique			
o Anesthésie pour césarienne	20	10 - 20	200
	10	20	2
o Analgesie obstétricale			
	10	20 - 40*	200
• Bloc caudal	20	10 - 20	200
Analgesie régionale intraveineuse	5	1 - 40	5 -

*Volume non recommandé en injection péridurale (augmentation de la pression intracrânienne pour des volumes supérieurs à 30 ml).

Population pédiatrique

Enfant de 1 à 12 ans

Pour éviter toute toxicité systémique, la concentration efficace la plus faible et la dose efficace la plus faible doivent toujours être utilisées.

- Infiltration locale et anesthésie régionale (péridurale, caudale, plexique, tronculaire) : la dose maximale recommandée se situe entre 2 et 7 mg/kg, selon la technique utilisée.
- Anesthésie régionale intraveineuse : l'anesthésie régionale intraveineuse est contre-indiquée chez les enfants âgés de moins de 5 ans ; ne pas utiliser de concentration supérieure à 5 mg/ml. La dose maximale recommandée est de 2,5 mg/kg.

Enfant de moins de 1 an

La sécurité chez les enfants de moins de 1 an n'a pas été établie. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans cette population.

Mode d'administration

La méthode d'administration de la lidocaïne varie en fonction du type de procédure.

LIDOCAINE AGUETTANT 5 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable peut être administré par voie intramusculaire, sous-cutanée ou péridurale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Patients atteints de porphyries récurrentes.
- Administration par voie intraveineuse aux concentrations supérieures à 5 mg/ml et chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme d'autres anesthésiques loco-régionaux, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant des affections suivantes: épilepsie, hypovolémie, bloc auriculo-ventriculaire ou troubles de la conduction, bradycardie ou insuffisance respiratoire.

De même, la lidocaïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une porphyrie en rémission ainsi que chez les patients porteurs asymptomatiques des gènes mutants responsables des porphyries.

La lidocaïne est métabolisée par le foie et doit être administrée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. La demi-vie plasmatique de la lidocaïne peut être prolongée en cas de diminution du débit sanguin hépatique lors d'une insuffisance cardiaque et circulatoire. Les métabolites de la lidocaïne peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

Un matériel complet de réanimation doit toujours être disponible lors de l'administration d'anesthésiques locaux.

Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en post-opératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exacte de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.

Une anesthésie épidurale peut conduire à une hypotension et à une bradycardie. L'hypotension devra rapidement être traitée par l'administration d'un vasopresseur en injection intraveineuse et par un remplissage vasculaire adapté.

Ce médicament contient 63 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3.15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Population pédiatrique

En l'absence de données de sécurité suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant et de moins de 1 an.

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

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne, avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, par diminution de son métabolisme hépatique par l'amiodarone. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Si besoin, adaptation la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt de bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Cimétidine

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (inhibition du métabolisme hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Fluvoxamine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne avec possibilités d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'administration de la lidocaïne à des femmes enceintes sont insuffisantes. La lidocaïne traverse la barrière placentaire (voir rubrique 5.2).

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). La lidocaïne peut être utilisée si nécessaire au cours de la grossesse.

Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie).

Allaitement

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Il est peu probable qu'elle ait un effet sur le nourrisson lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées. L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.

Fertilité

Aucune donnée de fertilité n'est disponible.

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

Selon la dose administrée, les anesthésiques locorégionaux peuvent avoir un effet très modéré sur les fonctions mentales et peuvent altérer temporairement la mobilité et la coordination des mouvements. Les patients affectés ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables dus à la lidocaïne doivent être différenciés des effets physiologiques dus au bloc lui-même (hypotension, bradycardie) ainsi que des effets directs (lésion neurologique) ou indirects (abcès péri-dural) dus à l'introduction de l'aiguille.

La survenue d'un effet indésirable doit faire suspecter un surdosage. Les réactions toxiques, témoins d'un surdosage en anesthésique local, peuvent apparaître dans deux conditions: soit immédiatement par un surdosage relatif dû à un passage intraveineux accidentel, soit plus tardivement par un surdosage vrai dû à l'utilisation d'une trop grande quantité d'anesthésique. Ces réactions toxiques sont de deux ordres cardiovasculaires et neurologiques.

Les réactions cardiovasculaires sont de type dépressur, et peuvent être caractérisées par une hypotension, une dépression myocardique, une bradycardie voire même un arrêt cardiaque.

Les réactions du système nerveux central (SNC) sont de type excitateur et /ou dépressur. Les premiers symptômes de toxicité sont des sensations d'étourdissement, un engourdissement des lèvres et de la langue, des bourdonnements d'oreille, un dysfonctionnement de l'audition et une dysarthrie. D'autres symptômes subjectifs du SNC comportent une désorientation et des sensations de somnolence. Les signes objectifs de toxicité du SNC sont généralement excitateurs et comprennent frissons, contractions musculaires et tremblements impliquant au départ les muscles du visage et les parties distales des extrémités. Finalement, des convulsions généralisées de type « grand mal » apparaissent. Si une dose très importante est administrée, les premiers signes d'excitation du SNC (activité épileptoïde) sont rapidement suivis d'une dépression généralisée du SNC (dépression respiratoire puis arrêt respiratoire).

Les réactions allergiques sont extrêmement rares. Elles peuvent être caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, un œdème ou des réactions anaphylactoïdes. La détection de la sensibilité par un test de la peau reste non prédictive.

La fréquence relative des signalements de ces effets indésirables est la suivante:

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence	Systeme	Effets
Commun (> 1/100 à 1/10)	Circulatoire	Hypotension, bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péri-durale)

Rare (> 1/10 000 à 1/1000)	Circulatoire	Dépression myocardique ou arrêt cardiaque (provoqué par un surdosage absolu ou relatif).
	SNC	Perte de conscience ou convulsions généralisées (surdosage)
	Général	Réactions allergiques, et dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.
Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Sang et système lymphatique	Méthémoglobinémie

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

Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité systémique consiste à traiter les convulsions et assurer une ventilation adéquate avec de l'oxygène, si nécessaire par ventilation (respiration) assistée ou contrôlée. Chez l'adulte, lorsque des convulsions apparaissent, elles doivent être rapidement traitées par injection intraveineuse de thiopental (2 à 4 mg/kg) ou benzodiazépines à action courte (diazépam 0,1 mg/kg ou midazolam 0,05 mg/kg). La succinylcholine intraveineuse (50 à 100 mg) peut être utilisée pour assurer une relaxation musculaire à condition que le clinicien soit capable d'effectuer une intubation endotrachéale et de prendre en charge un patient complètement paralysé.

Après arrêt des convulsions et lorsqu'une ventilation pulmonaire adaptée est assurée, aucun autre traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant, en cas d'hypotension, un vasopresseur doit être administré par voie intraveineuse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUES LOCAUX, code ATC : N01BB02.

N: Système Nerveux Central

La lidocaïne provoque une perte réversible des sensations en empêchant ou en diminuant la conduction des signaux nerveux sensoriels à proximité de leur site d'action; le premier site d'action étant la membrane cellulaire. La lidocaïne bloque la conduction en réduisant ou en empêchant l'augmentation importante et transitoire de la perméabilité au sodium des membranes excitables, perméabilité normalement produite par une légère dépolarisation des membranes. Cette action est due à son interaction directe avec les canaux sodiques potentiel-dépendants, le principal mécanisme d'action impliquant probablement une interaction avec un ou plusieurs sites de liaison plus spécifiques à l'intérieur du canal sodique.

En général, les petites fibres nerveuses, en particulier les fibres non myélinisées, sont plus facilement bloquées par un anesthésique local parce que la longueur critique au-delà de laquelle

un signal peut se transmettre est plus courte que dans les grandes fibres. Pour la même raison, la récupération est plus rapide dans les petites fibres. La lidocaïne a une durée d'activité intermédiaire, de 60 à 120 minutes après infiltration locale et anesthésie par blocage nerveux. En plus de leur activité anesthésique locale, la lidocaïne et les substances analogues peuvent agir sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux, (tels que système nerveux central ou système cardiovasculaire).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

La lidocaïne est facilement absorbée à partir des sites d'injection, dont le muscle, et à partir du tractus gastro-intestinal, des muqueuses et de la peau lésée; elle est faiblement absorbée à travers une peau intacte. Après une dose intraveineuse, les concentrations plasmatiques baissent rapidement avec une demi-vie initiale inférieure à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de une à deux heures.

La fixation de la lidocaïne aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66%. La lidocaïne traverse la barrière hémato-encéphalique et est excrétée dans le lait maternel.

La lidocaïne traverse le placenta par diffusion et atteint le fœtus en quelques minutes. Le rapport de concentration sérique fœtal/maternel est d'environ 0,5-0,7 après administration péridurale. Après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, des concentrations plus élevées ont été mesurées dans la veine ombilicale.

Biotransformation et élimination

La lidocaïne est éliminée principalement par métabolisation au niveau hépatique. Celle-ci consiste essentiellement en une désalkylation mettant en jeu les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP3A4.

Les principaux métabolites formés sont le MEGX (mono-éthyl-glycine-xylidine) et le GX (glycine-xylidine). Ces métabolites ont également une activité anesthésique locale.

Chez l'homme, environ 75 % de xylidine sont excrétés dans les urines sous forme de 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. Seulement 3 % de la lidocaïne inchangée est retrouvée dans les urines.

Après anesthésie péridurale chez la mère, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne chez le nouveau-né est d'environ 3 heures; après infiltration périnéale ou anesthésie paracervicale, la lidocaïne est détectable dans les urines du nouveau-né pendant au moins 48 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité par administration unique et répétées ont été menées chez différentes espèces animales et ont montré des effets au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire.

La lidocaïne n'a pas présenté de potentiel génotoxique lors d'essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. En revanche, des études *in vitro* ont montré que la 2,6-xylidine, un métabolite de la lidocaïne, peut provoquer des effets mutagènes.

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogénicité avec la lidocaïne. Le métabolite 2,6-xylidine s'est avérée présenter un potentiel cancérigène dans une étude de toxicologie de 2 ans chez le rat. L'importance clinique de ces résultats n'a pas été déterminée.

Des études de toxicité des fonctions de reproduction réalisées chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Des effets comportementaux ont été rapportés dans la progéniture

des rates ayant reçu pendant la gestation une dose voisine de la dose maximale recommandée chez l'homme. L'importance clinique de ces résultats n'a pas été déterminée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, solution d'hydroxyde de sodium officinale ou d'acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en flacon (verre) obturé par un bouchon en chlorobutyle et serti par une capsule en aluminium. Boîte de 1.

20 ml en flacon (verre). obturé par un bouchon en chlorobutyle et serti par une capsule en aluminium. Boîte de 10.

20 ml en flacon (verre). obturé par un bouchon en chlorobutyle et serti par une capsule en aluminium. Boîte de 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE AGUETTANT

1 RUE ALEXANDER FLEMING

69007 LYON

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

- 34009 339 804 9 8 : 20 ml en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 363 672 1 0 : 20 ml en flacon (verre). Boîte de 10.
- 34009 339 806 1 0 : 20 ml en flacon (verre). Boîte de 25.

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

Date de première autorisation: 24 octobre 1995

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II