

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XYLOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE 0,005 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lidocaïne..... 10,66
mg

Quantité correspondant en chlorhydrate de lidocaïne anhydre à.....
10,000 mg

Tartrate d'adrénaline..... 0,0091
mg

Quantité correspondant en adrénaline base à..... 0,005
mg

Pour 1 ml

Un flacon de 20 ml contient 200 mg de chlorhydrate de lidocaïne et 0,100 mg d'adrénaline.

Excipients à effet notoire : métabisulfite de sodium (E223), sodium.

Ce médicament contient 50 mg de sodium par flacon.

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 médicament est utilisé.

La lidocaïne ne doit pas être utilisée en administration intra-articulaire continue post-opératoire.

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

Les formes les plus concentrées augmentent l'intensité du bloc moteur.

En obstétrique:

Pour l'analgésie obstétricale une solution de concentration inférieure ou égale à 10 mg/ml devra être utilisée.

Pour l'anesthésie pour césarienne une concentration supérieure à 10 mg/ml devra être utilisée.

Les doses recommandées de lidocaïne chez l'adulte sont indiquées dans le tableau 1.

TABLEAU 1. Posologies recommandées chez l'adulte

Technique	Chlorhydrate de lidocaïne		
	Concentration (mg/ml)	Vol. (ml)	Dose totale (mg) recommandée (a)
Anesthésie par infiltration	10	0,5-20	5-200
	20	0,25-10	5-200
Anesthésie par blocs nerveux périphériques, par ex:			
• Bloc intercostal - par segment	10	3-5 (max. 40)	30-50 (max. 400 pour tous les segments)
	20	1,5-2,5 (max. 20)	30-50 (max. 400 pour tous les segments)
• Anesthésie paracervicale - de chaque côté	10	10	100
	20	5	100
• Anesthésie paravertébrale	10	20	200 au total
	20	10	200 au total
• Bloc cervical	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
• Bloc lombaire	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Anesthésie/Analgésie péridurale, par ex.:			
Bloc péridural:			
• anesthésie chirurgicale	10	20-40 (c)	200-400
	20	10-20	200-400
Obstétrique:			
• Anesthésie pour césarienne	20	10-20	200-400
• Analgésie obstétricale (b)	10	20	200
Bloc caudal	10	20-40 (c)	200-400
	20	10-20	200-400

(a) La dose maximale ne doit pas dépasser 500 mg.

(b) En obstétrique, pour l'anesthésie péridurale, la dose maximale ne doit pas dépasser 250 mg.

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

Chez l'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.

Ne pas dépasser la concentration de 1/400 000 en adrénaline. Il est donc nécessaire de diluer la forme adrénalinée.

Infiltration locale et anesthésie régionale (péridurale, caudale, plexique, tronculaire) : la dose maximale recommandée se situe entre 3 et 10 mg/kg, selon la technique utilisée.

Chez le sujet âgé ou fragilisé

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 nécessitant une surveillance clinique particulière. Néanmoins, il n'est pas recommandé de diminuer la dose de lidocaïne car cela pourrait entraîner une anesthésie insuffisante.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients (sulfites).
- Patients atteints de porphyries récurrentes.
- Administration par voie intraveineuse.

Les formes adrénalinées ont de plus comme contre-indications :

- Voie intra-vasculaire.
- Insuffisance coronarienne.
- Troubles du rythme ventriculaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Hyperthyroïdie.
- Anesthésie par infiltration locale au niveau des extrémités (doigt, verge).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Les techniques d'anesthésie loco-régionale ne sont pas recommandées chez les patients sous anticoagulants.

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.

Ne pas dépasser la concentration de 1/400 000 en adrénaline chez le nourrisson et le jeune enfant. Il est donc nécessaire de diluer la forme adrénalinée.

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.

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 exact 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.

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

Ce médicament contient 50 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2.5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium (E223), voir rubrique 4.8.

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

De nombreux anti-arythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'anti-arythmiques 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'anti-arythmiques 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 de la posologie de la lidocaïne pendant le traitement par amiodarone et après son arrêt.

+ 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 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 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.

Dues à la présence d'adrénaline:

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Limiter l'apport, par exemple : moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Limiter l'apport, par exemple: moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

+ IMAO irréversibles

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Limiter l'apport, par exemple: moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte

+ Médicament mixtes adrénergiques-sérotoninergiques

Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

Limiter l'apport, par exemple: moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

Allaitement

L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.

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.

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 les 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.

- Affections cardiaques: bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péridurale), plus rarement dépression myocardique ou arrêt cardiaque.
- Affections vasculaires: hypotension.
- Affections du système nerveux: sensation vertigineuse, paresthésies linguales et labiales, tremblements, somnolence, désorientation, perte de conscience ou convulsions généralisées (surdosage), dysarthrie.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe: acouphènes, troubles de l'audition.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques: frissons, contractions musculaires involontaires (visage et parties distales des extrémités).
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: dépression respiratoire puis arrêt respiratoire.
- Affections du système immunitaire: urticaire, œdème, bronchospasme voire choc anaphylactique (présence de métabisulfite de sodium).

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.

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, de bradycardie, un vasopresseur (agent chronotrope ou inotrope) 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 d'une à deux heures.

La fixation de la lidocaïne aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66 %. La lidocaïne traverse le placenta et 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 largement métabolisée par le foie. Le métabolisme de la lidocaïne est lié au système du cytochrome P450, principalement le CYP1A2 et CYP3A4. Chez l'homme, il se produit une désalkylation en mono-éthyl-glycine-xylidine (MEGX) et glycine-xylidine et ces métabolites ont 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 aiguë ont été réalisées chez différentes espèces animales. Les signes de toxicité étaient des symptômes de toxicité du SNC comportant des crises convulsives conduisant au décès. Chez l'homme, les premiers signes toxiques (symptômes cardiovasculaires et neurologiques, crises convulsives) ont été observés avec des concentrations plasmatiques comprises entre 5 µg/ml et 10 µg/ml.

Des études in vitro ont montré que l'utilisation de doses élevées, presque toxiques du métabolite 2,6-xylidine présent chez le rat et éventuellement chez l'homme, peut provoquer des effets mutagènes. Le test d'Ames réalisé avec la lidocaïne a donné des résultats négatifs.

Dans une étude de carcinogénicité à long terme, réalisée chez le rat, avec exposition transplacentaire et traitement postnatal pendant deux ans à doses très élevées de 2,6-xylidine, des tumeurs malignes et bénignes, notamment dans la cavité nasale, ont été mises en évidence. Ces résultats pourraient avoir une signification en clinique. Par conséquent, la lidocaïne ne doit pas être utilisée à dose élevée de façon prolongée.

Des études de toxicité des fonctions de reproduction réalisées chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. La seule observation a été une réduction du poids fœtal; 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, métabisulfite de sodium, acide chlorhydrique, 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

2 ans.

Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur). Toutefois, le produit peut être conservé lors du transport dans un délai n'excédant pas 5 jours sans précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en flacon (verre de type I) fermé par un bouchon (bromobutyl). Boîte de 1 ou 10 flacon(s). 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 MARCHÉ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED

3016 Lake Drive

Citywest Business Campus

DUBLIN 24

Irlande

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

- 34009 311 521 2 5 : 20 ml en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 551 659 9 6 : 20 ml en flacon (verre). Boîte de 10.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation: 06 décembre 1995

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.