

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution injectable contient 10 mg de chlorhydrate de lidocaine (forme monohydratée), équivalent à 8,11 mg de lidocaïne.

Chaque ampoule de 5 mL de solution injectable contient 50 mg de chlorhydrate de lidocaine.

Chaque ampoule de 10 mL de solution injectable contient 100 mg de chlorhydrate de lidocaine.

Chaque ampoule de 20 mL de solution injectable contient 200 mg de chlorhydrate de lidocaine.

Excipient(s) à effet notoire : chaque mL contient environ 0,124 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse limpide, incolore, quasiment exempte de particules.

pH de la solution 5,0 – 7,0.

Osmolalité de la solution 280 – 340 mosm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Anesthésie locale destinée à l'infiltration pariétale, l'anesthésie régionale (bloc nerveux mineur et majeur), pour les voies périurales et caudales, l'anesthésie dentaire seule ou en combinaison avec l'adrénaline.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie sera ajustée en fonction de la réponse du patient et du site d'administration. Il convient d'administrer la concentration la plus faible et la dose la plus réduite permettant d'obtenir l'effet requis. La dose maximale chez les adultes en bonne santé ne doit pas dépasser 200 mg.

Le volume de la solution utilisée joue un rôle dans la dimension de la zone de diffusion de l'anesthésie. S'il est souhaitable d'administrer un volume plus important avec une concentration inférieure à la concentration habituelle, la dissolution s'effectuera avec une solution physiologique (NaCl 0,9 %). Cette dilution doit avoir lieu juste avant l'administration.

Adultes et adolescents (12 à 18 ans)

Les doses individuelles de lidocaïne (pour une anesthésie autre que la rachianesthésie) ne doivent pas dépasser 4,5 mg/kg (la dose maximale étant de 200 mg) chez les adultes ou les adolescents.

Pour la rachianesthésie, on peut administrer jusqu'à 100 mg de médicament. Pour une anesthésie périurale continue ou une anesthésie caudale, l'intervalle d'administration d'une nouvelle dose ne doit pas être inférieur à 1,5 heures. Pour le bloc paracervical pour

l'analgésie obstétrique (y compris avortement), l'intervalle d'administration d'une nouvelle dose maximale recommandée (200 mg) ne doit pas être inférieur à 1,5 heures. Pour l'anesthésie locorégionale IV chez les adultes dans une solution à 5 mg/ml, la dose administrée ne dépassera pas 4 mg/kg.

Les solutions de chlorhydrate de lidocaïne à 10 mg/ml (sans conservateur) sont utilisées pour l'anesthésie péridurale ou caudale. Pour éviter une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne d'une dose péridurale importante de lidocaïne, une dose test de 2 à 5 ml sera injectée au moins 5 minutes avant d'administrer la dose totale.

Dans l'anesthésie péridurale, 2 à 3 ml de solution à 10 mg/ml sont généralement nécessaires pour que chaque dermatome soit anesthésié.

Dans le bloc caudal pour la mise en place d'une analgésie obstétrique ou un bloc thoracique épidural, on peut utiliser 20 à 30 ml d'une solution à 10 mg/ml (200-300 mg) du médicament. Concernant l'anesthésie péridurale lombaire, la dose est de 25 à 30 ml (250 à 300 mg) d'une solution à 10 mg/ml.

Pour le bloc nerveux intercostal : 3 ml d'une solution à 10 mg/ml (30 mg).

Pour le bloc nerveux paravertébral : 3 à 5 ml d'une solution à 10 mg/ml (30-50 mg).

Pour le bloc nerveux pudendal (bilatéralement) : 10 ml d'une solution à 10 mg/ml (100 mg).

Pour le bloc nerveux paracervical (bilatéralement) pour l'analgésie obstétrique : 10 ml d'une solution à 10 mg/ml (100 mg).

Pour les blocs nerveux sympathiques : bloc nerveux cervical (ganglion stellaire) : 5 ml d'une solution à 10 mg/ml solution (50 mg).

Pour le bloc nerveux lombaire : 5 à 10 ml d'une solution à 10 mg/ml (50-100 mg).

Pour l'anesthésie par infiltration percutanée : 1 à 60 ml d'une solution à 5 mg/ml ou 0,5 à 30 ml d'une solution à 10 mg/ml (5 à 300 mg).

Pour l'anesthésie IV locorégionale : 10 à 60 ml d'une solution à 5 mg/ml (50 à 300 mg).

Population pédiatrique

La dose sera généralement réduite chez les enfants. Pour diminuer l'éventualité de réactions toxiques, des solutions de chlorhydrate de lidocaïne seront administrées aux enfants en concentrations de 5 mg/ml ou 10 mg/ml. L'administration de lidocaïne par infiltration locale aux enfants de moins de 12 ans ne devra pas dépasser 3 mg/kg, avec un intervalle d'au moins 4 heures entre les administrations.

Populations de patient spécifique

La dose sera réduite chez les patients âgés ou affaiblis.

Mode d'administration

LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable peut être administré par injection intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou péridurale. Ne pas utiliser dans l'œil.

Le mode d'administration de la lidocaïne varie en fonction de la procédure (anesthésie locorégionale intraveineuse, anesthésie par infiltration, blocs nerveux ou anesthésie péridurale).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux anesthésiques de type amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable est contre-indiqué chez les patients présentant :

- un bloc cardiaque complet.
- une hypovolémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les techniques d'anesthésie locorégionale devront toujours être réalisées dans des locaux bien équipés, à l'aide d'un personnel compétent. L'équipement et les médicaments nécessaires à la surveillance et la réanimation d'urgence devront être immédiatement disponibles.

Comme tous les agents anesthésiques locaux, la lidocaïne peut entraîner des effets toxiques aigus sur le système nerveux central et cardiovasculaire lorsqu'elle est utilisée à des concentrations sanguines élevées, en particulier après une administration intravasculaire importante.

La lidocaïne sera utilisée avec prudence :

- chez les patients présentant des troubles cardiaques de la génération de l'impulsion et des troubles de la conduction car un anesthésique local peut réduire la conductivité myocardique (voir également la rubrique 4.3).
- chez les patients traités par des antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone). Ces patients devront être placés sous étroite surveillance et un monitoring par ECG devra être envisagé car les effets cardiaques peuvent s'additionner (voir rubrique 4.5).
- chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie ou après une intervention de chirurgie cardiaque.
- chez les patients en état de choc grave.
- chez les patients présentant des troubles de la fonction respiratoire.
- chez les patients atteints de troubles épileptiques.
- chez les patients souffrant de myasthénie grave.
- chez les patients présentant une coagulopathie. Le traitement par anticoagulants (par ex. héparine), AINS ou substituts du plasma accroît la tendance aux saignements. Une lésion accidentelle des vaisseaux sanguins peut entraîner des hémorragies graves. Si nécessaire, il convient de vérifier le temps de saignement, le temps de céphaline activée (TCA) et la numération plaquettaire.
- chez les personnes âgées et affaiblies de manière générale.
- chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique en raison de la métabolisation hépatique du médicament.
- chez les patients atteints de dysfonctionnement rénaux avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

Les états d'hypokaliémie, hypoxie et les troubles de l'équilibre acido-basique devront être corrigés avant un traitement avec la lidocaïne par voie intraveineuse.

Surveiller la pression artérielle pendant une rachianesthésie. L'anesthésie péridurale peut entraîner une hypotension et une bradycardie. Ce risque peut être réduit en augmentant au préalable le volume circulatoire au moyen d'une solution cristalloïde ou colloïdale. Une hypotension doit être traitée sans délai. La prudence est toujours de rigueur chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiovasculaire.

Le bloc paracervical peut parfois entraîner une bradycardie ou tachycardie fœtale, par conséquent, une surveillance attentive de la fréquence cardiaque fœtale est nécessaire (voir rubrique 4.6).

Les injections dans la région de la tête et du cou peuvent s'effectuer par inadvertance dans une artère, entraînant des symptômes cérébraux, même à faibles doses.

Les injections rétrobulbaires peuvent, dans de rares cas, atteindre l'espace sous-arachnoïdien crânien, provoquant des réactions sérieuses/graves, comprenant un collapsus cardiovasculaire, une apnée, des convulsions et une cécité temporaire.

Les injections rétro- et péribulbaires d'anesthésiques locaux peuvent entraîner un risque faible de dysfonctionnement moteur oculaire persistant. Les causes principales comprennent un traumatisme et/ou des effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs.

La sévérité de ces réactions tissulaires dépend du degré de traumatisme, de la concentration en anesthésique local et de la durée d'exposition du tissu à l'anesthésique local. Pour cette raison, il convient d'utiliser la concentration efficace et la dose la plus faible d'anesthésique local.

L'effet peut être réduit si l'injection est réalisée dans une zone inflammée ou infectée.

La lidocaïne par voie intramusculaire peut augmenter les concentrations de créatinine phosphokinase, ce qui peut interférer avec le diagnostic de l'infarctus du myocarde aigu. La lidocaïne s'est révélée porphyrinogène chez les animaux et son utilisation devra être évitée chez les personnes souffrant de porphyrie.

Il a été rapporté après commercialisation des cas de chondrolyse chez les patients recevant une perfusion post-opératoire intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux, y compris la ropivacaïne. La majorité des cas de chondrolyse rapportés ont concerné l'articulation de l'épaule. Du fait de nombreux facteurs et des incohérences dans la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, la causalité n'a pas été établie. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication pour la lidocaïne.

L'utilisation de Lidocaïne solution injectable est déconseillée chez les nouveau-nés. La concentration sérique optimale de lidocaïne requise pour éviter une toxicité comme des convulsions et des arythmies cardiaques dans ce groupe d'âge n'est pas connue.

Patients soumis à un régime hyposodé

Ce médicament contient 85 mg (environ 3,72 mmol) de sodium par dose. Cela équivaut à 4,25 % de la prise quotidienne recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Il faut en tenir compte chez les patients soumis à un régime hyposodé.

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

Effets de la lidocaïne sur d'autres médicaments

La lidocaïne sera utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou agents structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide (par ex. antiarythmiques, tels que méxilétiline et tocaïnide), car les effets systémiques s'additionnent.

Aucune étude d'interaction spécifique concernant la lidocaïne et les antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone) n'a été réalisée mais la prudence est recommandée.

Il peut exister un risque accru de renforcement et de prolongement du bloc neuromusculaire chez les patients traités de façon concomitante avec des myorelaxants (par ex. suxaméthonium).

Effets d'autres médicaments sur la lidocaïne

Les médicaments inhibant le métabolisme de la lidocaïne (par ex. cimétidine, fluvoxamine, propranolol) peuvent entraîner des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque la lidocaïne est administrée de façon répétée à des doses élevées pendant des longues périodes. Comme la fenêtre thérapeutique de la lidocaïne est étroite, il peut être nécessaire d'ajuster les doses de lidocaïne en conséquence.

Une augmentation des taux sériques de lidocaïne peut également survenir avec des agents antiviraux (par ex. amprénavir, atazanavir, darunavir, lopinavir).

A l'inverse, des concentrations sériques réduites de lidocaïne peuvent être la conséquence de médicaments susceptibles de stimuler le métabolisme hépatique de la lidocaïne (par ex. phénytoïne, traitement hormonal substitutif oral). Des doses supérieures de lidocaïne peuvent être nécessaires.

Une administration concomitante de médicaments antiarythmiques, bêtabloquants et antagonistes du calcium peut entraîner un effet inhibiteur additif sur la conduction AV, la conduction et intraventriculaire et la contractilité.

Le risque d'arythmie ventriculaire peut être accru chez les patients traités de façon concomitante avec des antipsychotiques qui prolongent ou peuvent prolonger l'intervalle QT (par ex. pimozide, sertindole, olanzapine, quétiapine, zotépine), prénylamine, adrénaline (si elle est injectée accidentellement par voie intraveineuse) ou antagonistes de 5HT₃ (par ex. tropisetron, dolasetron).

L'administration concomitante de médicaments vasoconstricteurs prolonge la durée d'action de la lidocaïne.

Alors que l'adrénaline (épinéphrine), utilisée en association avec la lidocaïne, peut diminuer l'absorption vasculaire, elle augmente largement le risque de tachycardie et de fibrillation ventriculaire en cas d'injection intraveineuse accidentelle.

L'administration concomitante de lidocaïne et d'alkaloïdes issus d'ergot de seigle (par ex. ergotamine) peut entraîner une hypotension sévère.

L'administration intraveineuse de phénytoïne peut augmenter l'effet cardiodépresseur de la lidocaïne.

Un collapsus cardiovasculaire a été rapporté à la suite de l'utilisation de bupivacaïne chez les patients traités par vérapamil et timolol ; la lidocaïne s'apparente étroitement à la bupivacaïne.

L'utilisation concomitante de quinupristine/dalfopristine doit être évitée car cet antibiotique utilisé avec la lidocaïne peut augmenter la concentration de cette dernière.

Une hypokaliémie provoquée par des diurétiques peut s'opposer à l'action de la lidocaïne en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de sédatifs qui affectent également la fonction du système nerveux central et peuvent modifier l'effet des anesthésiques locaux.

La dopamine et la 5-hydroxytryptamine abaissent le seuil de convulsion de la lidocaïne.

Les narcotiques sont probablement proconvulsivants, ce qui étayerait le fait que la lidocaïne abaisse le seuil de convulsion du fentanyl chez l'homme.

L'association opiacés-antiémétique parfois utilisée pour la sédation chez les enfants pourrait abaisser le seuil de convulsion de la lidocaïne et augmenter l'effet dépresseur du SNC.

L'effet analgésique des anesthésiques locaux peut être potentialisé par les opiacés et la clonidine.

L'alcool éthylique, notamment en cas d'alcoolisme chronique, peut réduire l'effet des anesthésiques locaux.

La lidocaïne se lie fortement à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP). Les concentrations d'AGP peuvent être réduites par les œstrogènes, entraînant une augmentation de la fraction libre de lidocaïne plus importante chez la femme que chez l'homme et la fraction libre est encore accrue pendant la grossesse et chez la femme prenant des contraceptifs oraux ou un traitement hormonal substitutif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Il n'est pas démontré que la lidocaïne entraîne des troubles du processus reproducteur tels qu'une augmentation de l'incidence de malformations ou qu'elle exerce un effet direct ou indirect sur le fœtus. Des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité pour le fœtus.

Toutefois, le médicament ne sera pas administré pendant la grossesse sauf si l'on considère que les bénéfices l'emportent sur les risques.

La lidocaïne administrée pour un bloc péridural ou paracervical, notamment à doses élevées ou par infiltration périnéale locale avant l'accouchement passe rapidement dans la circulation fœtale. Des taux élevés de lidocaïne peuvent persister chez le nouveau-né pendant au moins 48 heures après l'accouchement. Une bradycardie fœtale ou néonatale, une bradycardie, hypotension ou dépression respiratoire néonatales peuvent survenir.

Allaitement

La lidocaïne passe dans le lait maternel en faibles quantités. La prudence est donc recommandée lorsque LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable est utilisé aux doses recommandées chez les femmes allaitantes, toutefois, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement.

Fertilité

On ne dispose pas de données relatives aux effets de la lidocaïne sur la fertilité chez l'être humain.

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

LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable a une influence temporaire sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, compte tenu des effets de la lidocaïne sur le système nerveux central.

Par conséquent, lorsqu'une anesthésie d'un patient en ambulatoire concerne des régions du corps participant à la conduite ou à l'utilisation de machine, il est recommandé que ces patients évitent ces activités jusqu'à restauration de leurs facultés normales.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$),

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$),

Très rare ($< 1/10\ 000$),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Comme les autres anesthésiques locaux, les effets indésirables de la lidocaïne sont rares et sont généralement la conséquence d'une augmentation des concentrations plasmatiques dues à une injection intravasculaire accidentelle, un dosage excessif ou une absorption rapide dans des zones fortement vascularisées, ou ils peuvent être la conséquence d'une hypersensibilité, d'une idiosyncrasie ou d'une diminution de la tolérance de la part du patient. Une toxicité systémique implique principalement le système nerveux central et/ou le système cardiovasculaire (voir également rubrique 4.9).

Après un bloc loco-régional comme lorsque la lidocaïne est injectée par voie intrathécale ou extradurale, une hypotension, une hypoventilation, un syndrome de Horner et une

hypoglycémie peuvent être observés. Le degré de ces effets dépendra de la dose et de l'ampleur du bloc. Une rétention urinaire peut survenir à la suite d'un bloc péridural sacré ou lombaire. Elle ne doit pas perdurer après la durée du bloc. Une apnée et une hémiparésie peuvent survenir à la suite du bloc du ganglion stellaire. La cause probable est une injection directe de lidocaïne dans les artères vertébrale ou carotide.

Classe par système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1,000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 à < 1/1,000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système sanguin et lymphatique					Méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité°, urticaire, éruption cutanée, angio-œdème, bronchospasme, dans des cas graves, choc anaphylactique	

Affections du système nerveux [#]		Paresthésie, vertiges	Symptômes de toxicité du SNC (convulsions, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, troubles visuels, perte de conscience, tremblements, somnolence, étourdissement, acouphène, sensation d'intoxication, dysarthrie)	Neuropathie, lésions des nerfs périphériques, arachnoïdite	Nervosité, coma
Affections oculaires				Vision trouble, diplopie et amaurose transitoire, amaurose bilatérale*	
Affections de l'oreille et du labyrinthe					Acouphènes, hyperacousie
Affections cardiaques		Bradycardie		Arrêt cardiaque, arythmies	
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dépression respiratoire	Dyspnée, arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissement			

^o Les tests cutanés d'allergie à la lidocaïne ne sont pas considérés comme fiables.

* Une amaurose bilatérale peut également être la conséquence d'une injection accidentelle dans la gaine du nerf optique pendant des interventions oculaires. Une inflammation orbitale et une diplopie ont été rapportées après des anesthésies rétro- ou péribulbaires.

Les complications neurologiques de la rachianesthésie comprennent des symptômes neurologiques transitoires tels que douleurs lombaires, douleurs dans les fesses et les jambes. Ces symptômes se développent généralement dans les vingt-quatre heures suivant l'anesthésie et disparaissent en quelques jours. Des cas isolés d'arachnoïdite ou de syndrome de la queue de cheval, associés à une paresthésie persistante, un dysfonctionnement intestinal et urinaire ou une paralysie des membres inférieurs ont été rapportés après une rachianesthésie avec la lidocaïne et d'autres agents similaires. La majorité des cas était associée à des concentrations hyperbares de lidocaïne ou à une perfusion intrathécale prolongée.

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes de toxicité systémique aiguë

Une toxicité sur le système nerveux central présente des symptômes de gravité croissante. Les patients peuvent présenter initialement une paresthésie péri-buccale, un engourdissement de la langue, un étourdissement, une hyperacousie et des acouphènes. Les troubles visuels et tremblements ou contractions musculaires sont plus sérieux et précèdent le déclenchement de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec un comportement névrotique. Une perte de conscience et des convulsions de type épileptique peuvent suivre, pouvant durer de quelques secondes à plusieurs minutes. Une hypoxie et une hypercapnie surviennent rapidement après les convulsions compte tenu de l'augmentation de l'activité musculaire, associée à une interférence avec la respiration normale et la dépression des voies respiratoires. Dans des cas sévères, une apnée peut se produire. L'acidose augmente les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Des effets sur le système cardiovasculaire peuvent être observés dans les cas sévères. Une hypotension, bradycardie, arythmie et un arrêt cardiaque peuvent survenir en conséquence de concentrations systémiques élevées, avec une issue potentiellement fatale.

La récupération survient suite à la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central et du métabolisme et peut être rapide sauf si de grandes quantités de médicament ont été injectées.

Traitement d'une toxicité aiguë

Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'injection d'anesthésique doit être arrêtée immédiatement.

Un traitement sera nécessaire si des convulsions et une dépression du SNC ainsi qu'une cardiotoxicité se produisent. Les objectifs du traitement sont de maintenir l'oxygénation, d'arrêter les convulsions et de soutenir la circulation. Une ventilation doit être mise en place et de l'oxygène sera administré, conjointement à une ventilation assistée (masque et ballon) si nécessaire. La circulation sera maintenue pendant la perfusion de plasma ou de fluides intraveineux. Si un autre traitement symptomatique de la dépression circulatoire est nécessaire, l'utilisation d'un agent vasopresseur peut être envisagée bien que ce moyen implique un risque d'excitation du système nerveux central. Si les convulsions ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, elles peuvent être contrôlées par l'administration intraveineuse de diazépam (0,1 mg/kg de poids corporel. I.V.), ou de thiopentone sodique (1 à 3 mg/kg de poids corporel. I.V.), tout en sachant que les anticonvulsivants peuvent également entraîner une dépression respiratoire et circulatoire.

Les convulsions prolongées peuvent nuire à la ventilation du patient et une oxygénation et une intubation endotrachéale précoces doivent être envisagées. En cas d'arrêt cardiaque, instituer les procédures classiques de réanimation. La poursuite d'une oxygénation et d'une ventilation optimale et d'une assistance circulatoire sont d'une importance vitale, tout comme le traitement de l'acidose.

La dialyse a un intérêt limité dans le traitement d'un surdosage aigu à la lidocaïne.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE LOCAL, AMIDES, code ATC : N01BB02.

La lidocaïne est un anesthésique local à courte durée d'action, de type amide. Elle est utilisée pour assurer une anesthésie locale par bloc nerveux à divers endroits du corps et pour le contrôle ionique des dysrythmies. Elle agit en inhibant les reflux ioniques indispensables pour l'initiation et la conduction des impulsions, stabilisant ainsi la membrane neuronale. En plus du blocage de la conduction dans les axones nerveux du système nerveux périphérique, la lidocaïne exerce des effets importants sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire. Après absorption, la lidocaïne peut entraîner une stimulation du SNC suivi d'une dépression, et dans le système cardiovasculaire, elle agit principalement sur le myocarde où elle peut produire des diminutions de l'excitabilité électrique, de la vitesse de conduction et de la force de contraction. Son action est déclenchée rapidement (environ une minute après une injection intraveineuse et quinze minutes après une injection intramusculaire) et se diffuse rapidement dans les tissus environnants. L'effet dure environ dix à vingt minutes et environ soixante à quatre-vingt-dix minutes après une injection intraveineuse et intramusculaire, respectivement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lidocaïne est absorbée depuis les sites d'injection y compris musculaires et sa vitesse d'absorption est déterminée par des facteurs tels que le site d'administration et la vascularité des tissus. Excepté dans le cas de l'administration intravasculaire, le taux sanguin le plus élevé survient après l'administration de concentrations pour le bloc nerveux intercostal (env. 1,5 µg/ml pour 100 mg injectés) et le plus faible est observé après une administration sous-cutanée (env. 0,5 µg/ml pour 100 mg injectés).

Distribution

La lidocaïne se lie aux protéines plasmatiques, notamment à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) et l'albumine. Le pourcentage de liaison est variable mais il est en général d'environ 66 %. Le médicament traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire, probablement en conséquence d'une diffusion passive. Le taux plasmatique d'AGP est faible chez les nouveau-nés et la fraction de lidocaïne libre biologiquement active est relativement élevée chez les nouveau-nés. Le médicament traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaires, probablement en conséquence d'une diffusion passive.

Biotransformation

La lidocaïne est métabolisée dans le foie et environ 90 % de la dose subit une N-désalkylation pour former le monoéthylglycine-xylidide (MEGX) et le glycine-xylidide (GX), tous deux pouvant contribuer aux effets thérapeutiques et toxiques de la lidocaïne. Les effets pharmacologiques et toxiques des MEGX et GX sont comparables mais sont moins intenses que ceux de la lidocaïne. Le glycine-xylidide a une demi-vie plus longue (environ 10 heures) que la lidocaïne et peut s'accumuler en cas d'administration chronique. D'autres

métabolismes se produisent et les métabolites sont éliminés dans l'urine avec moins de 10 % sous forme de lidocaïne inchangée.

Élimination

Après une injection intraveineuse en bolus, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est d'une à deux heures mais elle peut être prolongée chez les patients atteints de dysfonctionnements hépatiques. La demi-vie d'élimination du GX est d'environ 10 heures et celle du MEGX est de 2 heures. Un dysfonctionnement rénal est sans effet sur la pharmacocinétique de la lidocaïne mais peut entraîner une accumulation de ses métabolites.

Groupes de population particulière

La pharmacocinétique de la lidocaïne peut être modifiée par un état affectant la fonction hépatique en raison de son métabolisme rapide. La demi-vie peut être augmentée d'un facteur 2 ou plus chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

Un dysfonctionnement rénal n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lidocaïne mais peut entraîner l'accumulation de ses métabolites.

Chez les nouveau-nés, les taux d' α 1-glycoprotéine acide sont faibles et la liaison protéique peut être réduite. Comme la fraction libre peut être supérieure, l'utilisation de lidocaïne est déconseillée chez les nouveau-nés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Des études sur le développement de l'embryon/du fœtus chez les rats et les lapins recevant de la lidocaïne pendant l'organogenèse n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Une embryotoxicité a été observée chez les lapins à des doses toxiques pour la mère. Les jeunes rats traités par des doses toxiques pour la mère pendant la fin de la gestation et pendant la lactation ont eu un taux de survie postnatale réduit.

Génotoxicité et carcinogénicité

Les études de génotoxicité sur la lidocaïne étaient négatives. La carcinogénicité de la lidocaïne n'a pas été étudiée. Le métabolite de la lidocaïne, la 2,6-xylylidine (2,6-diméthylaniline), a présenté un potentiel génotoxique *in vitro*. Dans des études de carcinogénicité chez des rats exposés à la 2,6-xylylidine *in utero*, après la naissance et tout au long de leur vie, des tumeurs ont été observées dans les narines, au niveau subdermique et dans le foie. La pertinence clinique de ces observations pour l'utilisation occasionnelle ou sur une courte durée de la lidocaïne n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

La lidocaïne est incompatible avec des solutions contenant de l'amphotéricine B, sulfadiazine sodique, méthohexital sodique, céphazoline sodique, phénytoïne, trinitrate de glycéryle et autres solutions alcalines. Par conséquent, il est déconseillé de mélanger LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable à d'autres agents.

Les médicaments stables en milieu acide tels que le chlorhydrate d'adrénaline, le tartrate de noradrénaline ou l'isoprénaline peuvent se détériorer après un mélange avec le chlorhydrate de lidocaïne et les solutions de lidocaïne peuvent augmenter le pH au-delà de la valeur maximale assurant leur stabilité.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament dans son emballage d'origine avant ouverture :

3 ans

Durée de conservation après une première ouverture :

Utiliser le médicament immédiatement après sa première ouverture.

Une stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps de stockage et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à [2 - 8°C].

Durée de conservation après dilution :

En cas de dilution dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de 50 mg/ml de glucose (5 %) jusqu'à une plage de concentration finale de lidocaïne de 2 mg/ml à 5 mg/ml dans des conditions aseptiques strictes, la solution devra également être utilisée immédiatement.

Toutefois, si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, ne pas la conserver pendant plus de 12 heures dans des conditions aseptiques strictes à moins de 25 °C.

Pour la dilution de LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable, voir la rubrique 6.6.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de polyéthylène basse densité avec système d'ouverture de type « twist-off ».

Ampoules de 5 ml en boîtes de 5, 10, 20, 50 ou 100.

Ampoules de 10 ml en boîtes de 5, 10, 20, 50 ou 100.

Ampoules de 20 ml en boîtes de 5, 10, 20, 50 ou 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utiliser immédiatement après ouverture et uniquement si les emballages sont non endommagés. Réservé à un usage unique.

Ne pas utiliser si l'ampoule est endommagée ou cassée.

Compatibilité

LIDOCAÏNE KABI 10 mg/mL, solution injectable peut être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %).

La solution diluée devra être inspectée visuellement et ne sera pas utilisée en cas d'opalescence, de particules visibles ou de précipité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 550 568 9 8 : Ampoule PEBD de 5 ml, boîte de 100.
- 34009 550 569 0 4 : Ampoule PEBD de 20 ml, boîte de 50.
- 34009 550 589 5 3 : Ampoule PEBD de 10 ml, boîte de 100.

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

29 juin 2018.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11 septembre 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II