ANSM - Mis à jour le : 23/06/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XYLOCAINE 5 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

pour 1 ml

Une ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Un flacon ou une ampoule de 20 ml contient 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Excipients à effet notoire : sodium.

Ce médicament contient 31,5 mg de sodium par ampoule de 10 ml.

Ce médicament contient 63 mg de sodium par flacon ou ampoule de 20 ml.

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.

Pour l'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 concentrations supérieures 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 chez l'adulte sont indiquées dans le tableau 1.

TABLEAU 1

Posologies recommandées chez l'adulte

		Chlorhydrate de lidocaïne	
Technique	**Concen-tration (mg/ml)**	**Vol. (ml)**	**Dose totale (mg)**
Anesthésie par infiltration	5	1-40	5-200
	10	0,5-20	5-200
	20	0,25-10	5-200
Anesthésie par blocs nerveux périphériques, par ex:			
	10	3-5 (max. 40)	30-50 (max. 400 pour ts les segments)
• Bloc intercostal- par segment	20	1,5-2,5 (max. 20)	30-50 (max. 400 pour ts les segments)
•			
• Anesthésie paracervicale- *de chaque côté*	10	10	100
	20	5	100
• Anesthésie paravertébrale	10	20	200 au total
• Bloc cervical	20	10	200 au total
• Bloc lombaire	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
	10	20-40	200-400
	20	10-20	200-400
Anesthésie/Analgésie péridurale, par ex. :			
	10	20-40*	200-400
• Bloc péridural	20	10-20	200-400
- Anesthésie chirurgicale			

- Obstétrique **:**			
Anesthésie pour césarienne	20	10-20	200-400
	10	20	200
Analgésie obstétricale	10	20-40*	200-400
• Bloc caudal	20	10-20	200-400
Anesthésie régionale intraveineuse	5	1-40	5-200

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

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.

- 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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients

- Patients atteints de porphyries récurrentes.

- Administration par voie intra-veineuse 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 31,5 mg de sodium par ampoule de 10 ml, ce qui équivaut à 1,58 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 63 mg de sodium par flacon ou ampoule de 20 ml, ce qui équivaut à 3,15 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

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 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 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 arrêt de l'association. Adaptation, si besoin, de la posologie de la lidocaïne.

+ 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 lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. 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

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 foetotoxique.

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 des effets directs (lésion neurologique) ou indirects (abcès péridural) 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 dépresseur, 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 dépresseur. 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 :

Fréquence	Système	Effets

Commun (> 1/100 à 1/10)	Circulatoire	Hypotension, bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péridurale)
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.

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.signalement-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 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 éliminée principalement par métabolisation au niveau hépatique. Celle-ci consiste essentiellement en une désalkylation mettant en jeu le cytochrome P450.

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

La formation de ces métabolites est médiée spécifiquement par deux isoenzymes du cytochrome P 450, le CYP1A2 et CYP3A4.

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, hydroxyde de sodium ou 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

6.4. Précautions particulières de conservation

Ampoule en polypropylène : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre (type I) de 20 ml, avec bouchon en élastomère butylhalogéné ; boîte de 1 ou 10.

Ampoule en polypropylène de 10 ml ; boîte de 1, 5 ou 10.

Ampoule en polypropylène de 20 ml ; boîte de 1, ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution ne contient pas de conservateur et est destinée à l'usage unique.

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

Mode d'emploi, Instructions concernant la manipulation des ampoules de polypropylène (Polyamp®) :

Les ampoules (Polyamp®) sont conçues pour s'adapter à la fois sur des seringues Luer Lock ou Luer Fit.

Les ampoules (Polyamp®) ne doivent pas être re-stérilisées à l'autoclave.

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

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED

3016 LAKE DRIVE

CITYWEST BUSINESS CAMPUS

DUBLIN 24

IRLANDE

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

- 34009 **348 088 0** 7 : 10 ml en ampoule (polypropylène) - boîte de 1
- 34009 **348 089 7** 5 : 10 ml en ampoule (polypropylène) - boîte de 5
- 34009 **348 090 5** 7 : 10 ml en ampoule (polypropylène) - boîte de 10
- 34009 **347 921 0** 6 : 20 ml en ampoule (polypropylène) - boîte de 1
- 34009 **561 456 3** 8 : 20 ml en ampoule (polypropylène) - boîte de 10
- 34009 **342 150 6** 3 : 20 ml en flacon (verre) - boîte de 1
- 34009 **560 065 0** 2 : 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:{JJ mois AAAA}
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 II