

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lidocaine Grindeks 20 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 20 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Chaque ampoule de 5 ml contient 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente, incolore ou légèrement jaunâtre, sans particules visibles.

pH de la solution : 5,0-7,0

Osmolalité de la solution : 0,310-0,340 Osmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anesthésie régionale par voie intraveineuse, anesthésie par infiltration, blocs nerveux et anesthésie péridurale.

Lidocaine Grindeks est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Lidocaine Grindeks ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'anesthésie régionale, ou sous la surveillance de ces médecins. Administrer la dose la plus faible possible nécessaire à l'obtention de l'effet requis.

Avant l'injection de la dose complète, il est recommandé de pratiquer une aspiration afin d'éviter toute injection intraveineuse accidentelle. Réaliser l'injection lentement et garder le contact avec le patient pendant l'injection. Pour l'injection péridurale, il est recommandé d'administrer une faible dose test de 3 à 5 ml.

Éviter d'injecter une solution froide, ayant une température inférieure à la température corporelle, car l'injection pourrait alors s'avérer douloureuse.

Anesthésie régionale par voie intraveineuse

Bras : 5 à 10 ml de solution (100 à 200 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Jambe : 10 ml de solution (200 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Blocs nerveux

1 à 2 ml de solution (20 à 40 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Anesthésie péridurale

Analgésie lombaire : 12,5 à 20 ml de solution (250 à 400 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Anesthésie thoracique : 10 à 15 ml de solution (200 à 300 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Analgésie chirurgicale caudale : 20 ml de solution (400 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

Analgésie obstétricale caudale : 10 à 15 ml de solution (200 à 300 mg de chlorhydrate de lidocaïne).

La dose maximale recommandée de chlorhydrate de lidocaïne à administrer en une fois ne doit pas dépasser 400 mg.

La dose doit être réduite chez les patients ayant un mauvais état général.

Population pédiatrique

D'autres formes pharmaceutiques/dosages sont plus adaptés pour l'administration dans cette population.

Mode d'administration

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

Lidocaine Grindeks peut être administré par injection intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou péridurale.

4.3 Contre-indications

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

Lidocaine Grindeks ne doit pas être utilisé pour l'anesthésie péridurale chez les patients présentant une hypotension marquée ou un choc cardiogénique ou hypovolémique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La lidocaïne doit être administrée par des personnes disposant des équipements et des compétences nécessaires en matière de réanimation. Les équipements nécessaires à la réanimation doivent être disponibles lorsqu'on administre des anesthésiques locaux.

En cas de bloc majeur, insérer une canule intraveineuse avant d'injecter l'anesthésique local. Comme tous les anesthésiques locaux, la lidocaïne peut induire des effets toxiques aigus au niveau nerveux central et cardiovasculaire lorsque son utilisation produit des concentrations sanguines élevées, en particulier après une administration intravasculaire importante.

La prudence est de rigueur au cours du traitement des catégories de patients suivantes :

- Patients âgés et patients généralement affaiblis.
- Patients ayant un bloc AV de grade II ou III, car l'anesthésique local peut diminuer la conductivité myocardique.
- Patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie ou une altération de la fonction respiratoire.
- Patients ayant une maladie hépatique sévère ou une insuffisance rénale.
- Patients atteints d'épilepsie.
- Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive permanente et d'un contrôle ECG, car les effets cardiaques de la lidocaïne et des antiarythmiques de classe III peuvent être additifs (voir rubrique 4.5).

L'anesthésie péridurale peut induire des effets secondaires graves, notamment une dépression cardiovasculaire, surtout en cas de présence concomitante d'une hypovolémie. La prudence doit toujours être de rigueur chez les patients ayant une altération de la fonction cardiovasculaire.

Les principales causes sont les lésions nerveuses traumatiques et/ou les effets toxiques locaux sur les muscles et les nerfs induits par l'anesthésique local injecté. L'ampleur de ces lésions tissulaires dépend de l'intensité du traumatisme, de la concentration de l'anesthésique local et de la durée de l'exposition tissulaire à l'anesthésique local. C'est pourquoi la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Des injections intravasculaires étendues dans la région de la tête et du cou peuvent induire des symptômes cérébraux, même en cas d'administration de faibles doses.

L'effet des anesthésiques locaux peut être réduit si l'injection est pratiquée au niveau d'une zone enflammée ou infectée.

L'anesthésie péridurale peut provoquer une chute de la tension artérielle et une bradycardie. Le risque de ces effets peut être réduit par l'administration intraveineuse d'une solution cristalloïde ou colloïdale. L'hypotension doit faire l'objet d'un traitement immédiat, qui consistera par exemple en l'administration de 5 à 10 mg d'éphédrine par voie intraveineuse, à répéter si nécessaire.

La lidocaïne injectée par voie intramusculaire peut augmenter les concentrations de créatinine phosphokinase, ce qui peut interférer avec le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde.

La lidocaïne en injection est probablement porphyrinogène et ne doit pas être administrée aux patients atteints de porphyrie aiguë, sauf en cas d'absolue nécessité. La prudence est absolument de rigueur chez tous les patients atteints de porphyrie.

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

Les médicaments qui inhibent le métabolisme de la lidocaïne (p. ex. cimétidine) peuvent induire des concentrations plasmatiques potentiellement toxiques lorsque des doses élevées de lidocaïne sont administrées de manière répétée et prolongée. Ces interactions ne sont pas cliniquement significatives en cas de traitement à court terme par les doses recommandées de lidocaïne.

Lidocaine Grindeks doit s'utiliser avec prudence avec d'autres anesthésiques locaux ou avec les antiarythmiques de classe Ib, car les effets toxiques sont additifs.

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec les anesthésiques locaux et les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone), mais il est recommandé d'être prudent avec cette association (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de lidocaïne chez la femme enceinte.

La lidocaïne traverse la barrière placentaire. Il est raisonnable de supposer que la lidocaïne a été utilisée chez de nombreuses femmes enceintes et femmes en âge de procréer. Il n'existe aucun élément indiquant que la lidocaïne induise des troubles de la reproduction tels qu'une augmentation de l'incidence des malformations, ou qu'elle ait des effets directs ou indirects sur le fœtus. Le risque chez l'être humain n'a cependant pas été totalement évalué.

Les études réalisées chez l'animal sont incomplètes concernant les effets de la lidocaïne sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Le rapport bénéfices/risques d'une utilisation à court terme pendant la grossesse et au cours de l'accouchement doit être évalué. Le blocage paracervical ou vulvaire par lidocaïne augmente le risque de réactions telles qu'une bradycardie/tachycardie chez le fœtus. La fréquence cardiaque du fœtus doit donc être attentivement contrôlée (voir rubrique 5.2).

Allaitement

De faibles quantités de lidocaïne sont excrétées dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de Lidocaine Grindeks, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. L'allaitement peut donc être poursuivi pendant le traitement par Lidocaine Grindeks.

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

En fonction de la dose et du mode d'administration, la lidocaïne peut avoir un effet temporaire sur la motricité et la coordination.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables induits par le médicament lui-même peuvent être difficiles à distinguer des effets physiologiques du blocage nerveux (p. ex. hypotension, bradycardie), et des affections liées directement (p. ex. lésion nerveuse) ou indirectement (p. ex. abcès épidual) à l'injection.

Les effets indésirables sont énumérés dans le Tableau 1 et se basent sur la convention MedDRA en matière de fréquence : 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).

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Très fréquent	<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension
	<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées
Fréquent	<i>Affections du système nerveux</i>	Paresthésies, étourdissements
	<i>Affections cardiaques</i>	Bradycardie
	<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension
	<i>Affections gastro-intestinales</i>	Vomissements
Peu fréquent	<i>Affections du système nerveux</i>	Symptômes de toxicité sur le SNC (convulsions, paresthésies péribuccales, diminution de la sensibilité de la langue, hyperacousie, troubles de la vision, perte de connaissance, tremblements, somnolence, étourdissements, acouphènes, sensation d'intoxication, dysarthrie)
Rare	<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions d'hypersensibilité, urticaire, éruption cutanée, angio-œdème, choc anaphylactique dans les cas sévères
	<i>Affections du système nerveux</i>	Neuropathie, lésions des nerfs périphériques, arachnoïdite
	<i>Affections oculaires</i>	Diplopie
	<i>Affections cardiaques</i>	Arrêt cardiaque, arythmies
	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dépression respiratoire

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent induire une toxicité systémique immédiate (survenant dans les quelques secondes à quelques minutes).

Les signes de toxicité systémique secondaire à un surdosage apparaissent plus tard (dans les 15 à 60 minutes suivant l'injection), suite à une augmentation plus lente des concentrations sanguines de l'anesthésique local (voir rubrique 4.8). Arrêter immédiatement l'injection si des signes de toxicité systémique apparaissent.

Toxicité :

Administration par voie orale : l'administration d'une dose inférieure à 50 mg ne semble induire aucun risque chez les jeunes enfants. L'administration d'une dose de 75 mg à un enfant de 2 ans a induit une réduction de la douleur, l'administration de 100 mg à un enfant de 5 mois a induit une intoxication sévère, l'administration de 300 + 300 mg en 4 heures à un enfant âgé de 3 ans ½ a induit une toxicité sévère à très sévère, l'administration de 400 à 500 mg à un enfant de 2 ans et l'administration de 1 g pendant 12 heures à un enfant de 1 an ont induit une intoxication très sévère, l'administration de 600 mg à un adulte a réduit la douleur et l'administration de 2 g à un adulte a induit une intoxication modérée.

Administration parentérale : l'administration de 50 mg par voie i.v. à un enfant de 1 mois a induit une intoxication très sévère. L'infiltration de 200 à 400 mg chez un adulte a induit une intoxication sévère, l'administration de 500 mg à un patient âgé de 80 ans et l'administration de 1 g par voie i.v. à des adultes a induit une intoxication très sévère.

Administration topique : l'administration de 8,6 à 17,2 mg/kg à de jeunes enfants dans le cadre de plaies par brûlure a induit une intoxication sévère.

Symptômes

D'abord, stimulation du SNC puis dépression du SNC. En cas d'administration de doses élevées, l'apparition rapide de convulsions peut constituer le premier symptôme. Agitation, étourdissements, troubles de la vision, paresthésies péri-buccales, nausées. Ensuite : ataxie, modifications de l'audition, euphorie, confusion, difficultés d'élocution, pâleur, sueurs, tremblements, convulsions, coma, arrêt respiratoire. Arythmies, principalement bradyarythmies, mais en cas de doses élevées, également tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, élargissement du complexe QRS, bloc AV. Insuffisance cardiaque, hypotension (méthémoglobulinémie dans des cas isolés).

Traitement

Administration de charbon activé en cas de surdosage par voie orale (l'induction de vomissements peut s'avérer dangereuse en raison de l'anesthésie muqueuse et le risque de convulsions à un stade précoce. Si un lavage gastrique s'avère nécessaire, il doit être réalisé à l'aide d'une canule et après intubation endotrachéale).

En cas de surdosage, des mesures immédiates doivent être prises pour maintenir les fonctions circulatoire et respiratoire, et pour contrôler les convulsions.

Assurer la perméabilité des voies respiratoires et administrer de l'oxygène, en association avec une ventilation assistée si cela s'avère nécessaire. Assurer le maintien de la circulation au moyen d'une perfusion de plasma ou de solutions intraveineuses, de dobutamine et si nécessaire, de noradrénaline (dose initiale de 0,05 µg/kg/min, à augmenter si nécessaire par paliers de 0,05 µg/kg/min toutes les 10 minutes), en association avec une surveillance hémodynamique dans les cas plus sévères. L'éphédrine peut également être utilisée.

Les convulsions peuvent être maîtrisées par l'administration intraveineuse de diazépam ou de thiopental sodique, en gardant à l'esprit que les médicaments antiépileptiques peuvent également induire une dépression respiratoire et circulatoire.

L'atropine peut être administrée pour traiter la bradycardie. En cas d'arrêt cardiaque, appliquer les procédures standards de réanimation.

L'intérêt de la dialyse est négligeable en ce qui concerne le traitement d'un surdosage aigu de lidocaïne.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux, amides, code ATC : N01BB02.

Lidocaine Grindeks 20 mg/ml solution injectable contient de la lidocaïne, qui est un anesthésique local de type amide. La lidocaïne bloque de manière réversible les influx dans les fibres nerveuses, en inhibant le transport des ions sodium à travers la membrane nerveuse. Des effets similaires peuvent également être observés au niveau des membranes excitables du cerveau et du muscle cardiaque. La lidocaïne a un délai d'action rapide, une puissance anesthésique élevée et une faible toxicité. Les concentrations plus faibles de lidocaïne ont moins d'effet sur les fibres nerveuses motrices.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le taux d'absorption dépendra de la dose, de la voie d'administration et de la perfusion au site d'injection. Les blocs intercostaux induisent les concentrations plasmatiques les plus élevées (environ 1,5 µg/ml par injection de 100 mg), tandis que les injections sous-cutanées dans la région abdominale induisent les concentrations les plus faibles (environ 0,5 µg/ml par injection de 100 mg). Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 91 litres et le taux de liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha-1-glycorotéine acide, est de 65 %.

A partir de l'espace épidural, l'absorption de lidocaïne est complète et biphasique, avec des demi-vies d'environ 9,3 et 82 minutes, respectivement. L'absorption lente est le facteur limitant la vitesse d'élimination de la lidocaïne, ce qui explique l'élimination plus lente après une injection périurale qu'après une injection intraveineuse.

Biotransformation et élimination

L'élimination de la lidocaïne s'effectue principalement par métabolisme, en particulier par déalkylation en monoéthylglycine xylidide (MEGX), une réaction régulée tant par le CYP1A2 que par le CYP3A4. Le MEGX est métabolisé en 2,6-diméthylaniline et glycine xylidide (GX). Sous l'effet du CYP2A6, la 2,6-diméthylaniline subit une conversion supplémentaire en 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline, le principal métabolite urinaire (80 %) qui est excrété sous la forme d'un dérivé conjugué. Le MEGX a une activité convulsive similaire à celle de la lidocaïne, tandis que la GX est dépourvue d'une telle activité. Les concentrations plasmatiques de MEGX semblent similaires à celles de la substance mère. Après l'administration d'un bolus intraveineux, les vitesses d'élimination de la lidocaïne et du MEGX sont d'environ 1,5 à 2 heures et 2,5 heures, respectivement.

En raison du métabolisme hépatique rapide, la cinétique est sensible à toutes les affections hépatiques.

La lidocaïne traverse la barrière placentaire et les concentrations de lidocaïne libre seront les mêmes chez la mère et le fœtus. Néanmoins, les concentrations plasmatiques totales seront plus faibles chez le fœtus, en raison d'un degré plus faible de liaison aux protéines plasmatiques.

Insuffisance hépatique

La demi-vie peut être plus de deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a aucun effet sur la cinétique mais elle peut augmenter l'accumulation des métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Au cours d'études évaluant le développement embryonnaire/fœtal chez des rats et des lapins ayant reçu de la lidocaïne pendant la phase d'organogenèse, aucun effet tératogène n'a été observé. Chez des lapins, une toxicité embryonnaire a été observée en cas d'administration de doses toxiques à la mère. Les jeunes rats issus de mères ayant reçu des doses toxiques en fin de gestation et pendant l'allaitement ont présenté une réduction de la survie postnatale.

Génotoxicité et carcinogénicité

Les études de génotoxicité réalisées avec la lidocaïne se sont avérées négatives. La carcinogénicité de la lidocaïne n'a pas été étudiée. Le métabolite de la lidocaïne, la 2,6-diméthylaniline, a un potentiel génotoxique *in vitro*. Au cours d'une étude de carcinogénicité réalisée chez des rats ayant subi une exposition à la 2,6-diméthylaniline *in utero*, après la naissance et tout au long de leur vie, des tumeurs ont été observées au niveau des narines, au niveau sous-dermique et dans le foie. On ignore la pertinence clinique de ces observations dans le cadre d'une utilisation à court terme/intermittente de lidocaïne.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

On a rapporté que le chlorhydrate de lidocaïne est incompatible avec les solutions contenant les substances suivantes : amphotéricine B, sulfadiazine sodique, méthohexital sodique, céfazoline sodique ou phénytoïne sodique.

Les médicaments acides stables tels que le chlorhydrate d'adrénaline, le tartrate de noradrénaline ou l'isoprénaline, peuvent commencer à se dégrader dans les quelques heures suivant le mélange avec le chlorhydrate de lidocaïne, car les solutions de lidocaïne peuvent augmenter le pH de la solution finale au-dessus du pH maximal requis pour leur stabilité.

L'alcalinisation peut induire une précipitation, car la lidocaïne n'est que légèrement soluble à un pH supérieur à 6,5.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 5 ml, en verre transparent et incolore. Présentation : 10 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À utiliser immédiatement après l'ouverture.

La solution injectable ne doit pas être conservée au contact de métaux (p. ex. aiguilles ou parties métalliques de seringues), car les ions métalliques dissous peuvent induire un œdème à l'endroit d'injection.

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

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél : +371 67083205

Fax : +371 67083505

E-mail : grindeks@grindeks.lv

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE475671

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

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2018

Date d'approbation du texte : 09/2018