

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xylocard 100, 20 mg/ml solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xylocard 100 contient du chlorhydrate de lidocaïne (= 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne anhydre/5 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Les ampoules de Xylocard 100 contiennent une solution stérile sans agent conservateur.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des tachyarythmies ventriculaires.

Les principales indications de Xylocard 100 sont:

Traitement et prévention des:

- arythmies ventriculaires survenant lors d'un infarctus du myocarde;
- arythmies ventriculaires survenant au cours d'une opération ou lors d'un examen du cœur;
- arythmies ventriculaires survenant lors de cardioversion.

Traitement des tachyarythmies ventriculaires survenant lors d'une intoxication digitalique (en absence d'autres traitements, par exemple par des anticorps digitaliques).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est individuelle et doit être administrée sous surveillance ECG.

En état de choc, en cas d'insuffisance cardiaque manifeste ou d'insuffisance hépatique prononcée, la dose doit être considérablement réduite.

En cas d'administration de doses élevées et de fonction myocardique déficiente chez le patient, la prudence s'impose en cas d'association avec d'autres médicaments qui réduisent l'excitabilité du muscle cardiaque. Le traitement par la lidocaïne peut aggraver les arythmies. La concentration de potassium doit être normalisée avant de débiter le traitement par la lidocaïne. Chez les patients présentant une bradycardie compliquée par une tachyarythmie ventriculaire, la lidocaïne peut être combinée avec de l'atropine ou des médicaments atropiniques ou un traitement par stimulateur cardiaque.

*Adultes*

Dans le traitement des arythmies ventriculaires, une injection intraveineuse devrait être donnée initialement, suivie d'une perfusion intraveineuse.

Une dose initiale normale est de ½ à 1 ampoule de 5 ml de Xylocard 100 (20 mg/ml) = 50 à 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne. Cette dose normale correspond à 1 mg/kg de poids corporel par injection. L'injection intraveineuse devrait être administrée à une vitesse de 25-50 mg/minute (1,25 à 2,5 ml/min). Un effet est habituellement manifeste dans les 1-2 minutes et il persiste habituellement pendant 15-20 minutes. Si aucun effet n'est observé après la première injection, l'injection peut être répétée une ou deux fois à 5-10 minutes d'intervalle.

La perfusion intraveineuse continue de lidocaïne est habituellement administrée avec une dose de 2-4 mg/minute. Dans certains cas, des doses supérieures à 4 mg/minute peuvent être nécessaires pour obtenir un effet anti-arythmique. Si la dose doit être augmentée au cours de la perfusion intraveineuse, une injection intraveineuse lente de 25-100 mg de lidocaïne est administrée en premier afin d'atteindre la concentration sanguine désirée. Le débit de perfusion doit alors être ajusté. Il ne faut pas administrer plus de 200-300 mg par heure. La vitesse de perfusion intraveineuse doit être réévaluée dès que le rythme cardiaque de base du patient semble se stabiliser ou dès les premiers signes de toxicité. Il est rarement nécessaire de poursuivre les perfusions intraveineuses de lidocaïne pendant des périodes prolongées.

Remarques:

Dans les cas présentant un danger d'apparition de troubles de conduction et particulièrement dans les cas où un contrôle ECG n'est pas possible, il est conseillé de débiter par une dose réduite (50 mg).

#### *Population pédiatrique*

La dose initiale est de 0,5-1,0 mg/kg de poids corporel administré sous forme d'injection intraveineuse à une vitesse de 0,5-1,0 mg/kg/min.

#### **Préparation des solutions de perfusion**

Une concentration de 2 mg de lidocaïne par ml est normalement utilisée. Avec des doses plus élevées, et dans les cas où il est souhaitable de limiter l'administration de liquides, une concentration plus élevée peut être utilisée (voir tableaux ci-dessous). Xylocard peut être mélangé avec 5% de glucose, du sucre inverti, du dextrans, du sérum physiologique, du bicarbonate de sodium et une solution de Ringer.

Concentration souhaitée de chlorhydrate de lidocaïne	Dilution recommandée (chaque ampoule contient 5 ml = 100 mg)	Concentration finale réelle de chlorhydrate de lidocaïne
2 mg/ml	11 ampoules diluées dans 500 ml	1100 mg dans 555 ml = 1,98 mg/ml
4 mg/ml	12 ampoules diluées dans 250ml	1200 mg dans 310 ml = 3,87 mg/ml

L'ajout de médicaments à des solutions de perfusion entraîne toujours un risque supplémentaire en terme de stérilité, de stabilité et d'incompatibilité. Les solutions pour perfusion doivent être utilisées dans les 12 heures.

**Remarque** Pendant l'administration de lidocaïne par perfusion, la vitesse d'administration doit être soigneusement contrôlée. En cas de vitesse trop élevée de la perfusion, l'administration de lidocaïne peut être fatale. L'utilisation d'une pompe pour perfusion volumétrique précise pour délivrer la dose souhaitée, typiquement 1-2 ml/minute de solution à 2 mg/ml, est fortement recommandée. En cas d'utilisation d'un dispositif de compte-gouttes, le tableau suivant indique les vitesses de perfusion approximative (gouttes par minute, pour diverses doses et diverses tailles de gouttes).

Vitesse de perfusion approximative (gouttes par minute) pour les unités de perfusion avec une quantité différente de gouttes/ml.

Concentration de chlorhydrate de lidocaïne dans la solution de perfusion	15 gouttes /ml			20 gouttes /ml			60 gouttes /ml		
	2 mg par min	3 mg par min	4 mg par min	2 mg par min	3 mg par min	4 mg par min	2 mg par min	3 mg par min	4 mg par min
2 mg/ml	15	23	30	20	30	40	60	90	120
4 mg/ml	8	11	15	10	15	20	30	45	60

### Groupes particuliers de patients

#### *Altération de la fonction rénale*

Il y a un risque d'accumulation de métabolites si la fonction rénale est altérée. La prudence s'impose en cas de traitement répété avec la lidocaïne chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### *Altération de la fonction hépatique*

Une maladie du foie risque d'entraîner une accumulation de lidocaïne. La prudence s'impose en cas de traitement répété avec la lidocaïne chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Personnes âgées*

Une réduction de la posologie peut être nécessaire chez les patients âgés, en particulier ceux dont la fonction cardiovasculaire et/ou hépatique est altérée et/ou lors d'une perfusion prolongée. Les patients âgés doivent recevoir des doses réduites, correspondant à leur âge et leur état physique.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la lidocaïne, aux autres substances du même groupe chimique (anesthésiques locaux de type amide) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Blocs sévères sinoauriculaires, auriculo-ventriculaires ou intraventriculaires en l'absence d'un traitement concomitant avec un pacemaker artificiel.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des précautions particulières seront prises chez les patients présentant des affections sévères du foie et des reins, à cause de l'accumulation probable de la lidocaïne et de ses métabolites. Des doses plus faibles seront administrées à ces patients, et les effets seront suivis rigoureusement.
- Il y a lieu d'être particulièrement prudent lors de l'administration de ce médicament chez les patients en hypovolémie, en défaillance cardiaque congestive sévère, en état de choc ou en toutes formes de blocage cardiaque.
- Il y a lieu d'être particulièrement prudent en cas de bradycardie, d'un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré non traité accompagné d'un bloc bifasciculé, ou d'hypokaliémie.
- Lorsqu'il y a un choc non cardiaque, la lidocaïne est contre-indiquée à cause de son effet hypotenseur.

- L'administration de Xylocard 100 aux personnes âgées nécessite une réduction de la dose et une adaptation selon la tolérance au médicament.
- On normalisera, si nécessaire, la concentration plasmatique en potassium avant d'instaurer un traitement à la lidocaïne.
- Chez les patients en bradycardie sinusale ou en blocage cardiaque incomplet, l'administration intraveineuse de Xylocard 100 visant à éliminer les battements ectopiques ventriculaires, sans accélération préalable de la fréquence cardiaque (par de l'atropine, de l'isoprotérénol ou par stimulation électrique), risque de faire apparaître des arythmies ventriculaires graves et fréquentes et même un blocage cardiaque complet.
- L'administration par perfusion de lidocaïne s'effectuera sous contrôle ECG et sous surveillance stricte des concentrations plasmatiques.
- Les nouveau-nés courent le risque de présenter une méthémoglobinémie à cause de leur capacité enzymatique plus faible. Celle-ci peut se manifester cliniquement (par une cyanose) et un traitement par le bleu de méthylène peut s'avérer nécessaire.
- La preuve théorique suggère que la lidocaïne peut avoir des propriétés porphyrogénique. La signification clinique de ces observations est inconnue. Il faut être prudent si la lidocaïne par voie intraveineuse (Xylocard) est administrée à des patients atteints de porphyrie aiguë.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule de 5 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'administration simultanée de lidocaïne avec les médicaments suivants est à éviter:

- Bêta-bloquants adrénergiques: en réduisant le flux sanguin hépatique, ces médicaments réduisent le métabolisme hépatique de la lidocaïne.  
L'administration de propranolol pendant une perfusion de lidocaïne peut augmenter la concentration plasmatique de la lidocaïne d'environ 30%. Les patients recevant déjà du propranolol tendent à avoir des taux de lidocaïne plus élevés que les valeurs de contrôle. Cette combinaison sera donc évitée. Ceci est également applicable pour le métoprolol et le nadolol.
- Agents bloquants neuromusculaires: des doses élevées de lidocaïne (au-delà de 5 mg/kg) potentialisent les effets de ces médicaments.
- Autres anti-arythmiques à effet stabilisant de membrane: risque majoré d'effets arythmogènes.
- Les diurétiques, les corticoïdes et l'administration chronique de laxatifs provoquent une hypokaliémie qui antagonise l'effet anti-arythmique du produit.

Il est possible d'expliquer les interactions médicamenteuses observées, voire dans certains cas, prédire le potentiel d'interactions médicamenteuses, basé sur le site du métabolisme/excrétion ou autres effets pharmacologiques d'un médicament. La lidocaïne est complètement métabolisée.

#### **Potentiel d'influence de la lidocaïne sur les niveaux plasmatiques ou l'effet d'autres médicaments**

La lidocaïne est métabolisée par le cytochrome P4501A2 (CYP1A2) et P4503A4 (CYP3A4) et a donc le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par ces isoenzymes, aboutissant à une augmentation des niveaux plasmatiques de ceux-ci. Cela n'a pas encore été rapporté pour tout substrat du CYP1A2 ou du CYP3A.

#### **Potentiel d'influence d'autres médicaments sur les niveaux plasmatiques ou l'effet de la lidocaïne**

Un traitement concomitant avec des médicaments qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP1A2 ou du CYP3A4 a le potentiel d'influencer le métabolisme et donc les niveaux plasmatiques et l'effet de la lidocaïne. L'administration concomitante avec le substrat amiodarone a entraîné une augmentation des niveaux plasmatiques de lidocaïne, menant à des effets toxiques.

Lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (qui sont des inducteurs du CYP3A4), une diminution des taux plasmatiques de lidocaïne a été rapportée. La primidone a également été rapportée pour induire le métabolisme de la lidocaïne.

La co-administration avec des inhibiteurs du CYP1A2, comme la fluvoxamine, réduit considérablement l'élimination de la lidocaïne chez les sujets sains. On a rapporté une augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne entraînant des effets toxiques pendant l'administration concomitante avec la cimétidine, qui a un effet inhibiteur non spécifique sur le métabolisme médié via le CYP (dont CYP3A4). On a également rapporté une augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne menant à des effets toxiques lors d'un traitement concomitant avec le métoprolol, le nadolol et le propranolol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données adéquates concernant le traitement avec la lidocaïne par voie intraveineuse sont manquantes.

La lidocaïne passe dans le placenta. On peut supposer que la lidocaïne a été administrée à un nombre élevé de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer. Il n'y a aucune base que la lidocaïne peut induire des perturbations du processus de reproduction, tels que l'augmentation de l'incidence des malformations ou des effets directs ou indirects sur le fœtus. Les risques sont cependant incomplètement étudiés.

Les études chez l'animal ne montrent pas que la lidocaïne ait un potentiel tératogène (voir rubrique 5.3). La lidocaïne doit être utilisée uniquement par voie intraveineuse pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

##### Allaitement

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Il n'y a cependant pas d'études sur l'utilisation de la lidocaïne chez les femmes qui allaitent. Étant donné que le métabolisme de la lidocaïne se produit relativement rapidement et presque complètement dans le foie, seulement de très faibles concentrations de lidocaïne sont censées être excrétées dans le lait maternel.

##### Fertilité

Les données sur la fertilité mâle et femelle ne sont pas disponibles chez l'homme. Les études sur les animaux ne présentent aucun effet de la lidocaïne sur la fertilité féminine, mais sont incomplètes concernant la fertilité masculine.

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

Actuellement, aucune donnée n'est disponible.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux du système nerveux central et périphérique. Ils se produisent chez 5-10% des patients et sont la plupart du temps liés à la dose.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Très rare: méthémoglobinémie néonatale.

##### *Affections cardiaques et vasculaires*

Rare: hypotension et bradycardie, ce qui peut conduire à un arrêt cardiaque.

Arythmies, y compris la tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire.

##### *Affections du système nerveux*

Fréquent: vertiges, paresthésies et somnolence.

Rare: étourdissements persistants, acouphènes, confusion, vision floue, tremblements, convulsions, perte de conscience et dépression respiratoire.

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare: hypersensibilité (y compris un choc anaphylactique).

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Rare: arrêt respiratoire

Pédiatrie: Les nouveau-nés sont à risque de développement de la méthémoglobinémie en raison de leur capacité enzymatique inférieure (Voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population particulière : en raison de l'accumulation possible de lidocaïne et de ses métabolites, les patients atteints de graves problèmes hépatiques ou rénaux peuvent être sensibles aux effets indésirables de la lidocaïne (Voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

**Effets sur le système nerveux central:** ils se traduisent de 2 manières: soit stimulation, soit dépression de l'écorce cérébrale et du tronc cérébral.

L'effet sur le cortex se traduit par un état d'agitation, la somnolence, des troubles de la vision, des troubles du langage, un état d'euphorie, ainsi que des tremblements et des convulsions.

L'action sur le tronc cérébral se traduit par des nausées, une pâleur excessive, des sueurs froides, et finalement une dépression respiratoire.

**Effets sur le système cardiovasculaire:** l'effet vasculaire le plus courant est une baisse de tension. Toutefois, une baisse de la tension n'apparaît pas toujours comme le premier signe d'une action cardiovasculaire suivant l'irritation centrale: elle peut se produire en même temps ou même plus tôt. Peuvent apparaître également de la bradycardie, un collapsus cardiovasculaire pouvant aboutir à un arrêt cardiaque.

Les signes d'une dépression de l'activité cardiaque sont une prolongation de l'intervalle PR et du complexe QRS (signaux sur l'électrocardiogramme).

Les taux plasmatiques susceptibles d'entraîner une intoxication se situent en général au-delà de 10 µg/ml.

## Traitement

Des symptômes alarmants exigent un traitement immédiat:

- Arrêt immédiat de l'administration du Xylocard.
- Une ventilation adéquate est de la plus grande importance. Les voies respiratoires étant libérées, de l'oxygène est administré et, dans la mesure du possible, une respiration artificielle (intubation) est pratiquée.
- Les spasmes sont traités au moyen de relaxants à action brève, tout en assurant une ventilation pulmonaire adéquate.
- Les effets indésirables cardiovasculaires sont très critiques. Ils sont traités par l'injection de doses élevées adéquates d'isoprénaline dans une veine centrale, ou par perfusion. Des effets supplémentaires sur le nerf vague sont traités par ½-1 mg d'atropine i.v.

En cas d'arrêt cardiaque, un massage cardiaque approprié est pratiqué avec le recours, si possible, à un pacemaker électrique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: anti-arythmiques, code ATC: C01BB01

La lidocaïne possède en plus de ses propriétés d'anesthésique local connues de longue date, une action anti-arythmique lorsqu'elle est administrée par voie parentérale. La lidocaïne est un anti-arythmique de la classe IB et ses mécanismes d'action sont ceux des substances à effet stabilisant de membrane. La lidocaïne diminue l'automatisme du faisceau de His et des fibres de conduction de Purkinje et prévient ainsi les arythmies sur foyers ectopiques. La lidocaïne accroît la vitesse de conduction au niveau de la jonction entre les fibres de Purkinje et le myocarde ventriculaire, et peut donc réduire la fréquence des arythmies par rentrée.

La lidocaïne diminue l'excitabilité ventriculaire et, aux doses thérapeutiques, ne réduit pas la contractilité du myocarde. Elle n'altère pas la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire. A l'inverse d'autres anti-arythmiques de classe IA (quinidine ou procaïnamide par exemple), elle ne prolonge pas la période réfractaire effective du myocarde ventriculaire.

Notons encore que la lidocaïne exerce un effet anticholinergique discret, sans interaction avec le système nerveux autonome.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

L'absorption de la lidocaïne dépend des modalités d'administration.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques varient en général entre 1,5 et 6 µg/ml.

Aux doses appropriées, une injection intraveineuse permet d'atteindre quasi instantanément un taux plasmatique efficace (début après 45 à 90 secondes) qui persiste pendant 10 à 30 minutes. Une perfusion permet habituellement d'obtenir un taux thérapeutique progressivement atteint en 6 à 8 h.

La distribution, à partir du sang, se fait rapidement vers les organes bien irrigués (cœur, cerveau) puis vers d'autres tissus (muscles, tissu adipeux).

La lidocaïne est principalement métabolisée par le foie (70-90%) pour former deux métabolites intermédiaires: le monoéthylglycinexylidide (MGEX) et le glycinexylidide (GX). La littérature indique que les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 sont toutes deux impliquées dans ce métabolisme.

CYP1A2 est l'isoenzyme le plus répandu lorsqu'on utilise la lidocaïne à des concentrations cliniquement pertinentes. Les patients atteints de cirrhose décompensée plus sévèrement (Child Class C) ne montrent aucune modification significative de la pharmacocinétique du MGEX ou du GX. Le CYP1A2 est l'isoenzyme étant la plus souvent diminuée lors de cirrhose et donc contribuant plus faiblement au métabolisme de la lidocaïne que chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques dépend de la concentration et diminue quand la concentration augmente. Ce taux de liaison aux protéines est approximativement de 60 %.

Le temps de demi-vie varie de 1,5 à 2 heures.

L'élimination de la lidocaïne est principalement urinaire, surtout sous forme métabolisée (90 % de la dose administrée). Moins de 10% sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

A cause de la vitesse de métabolisation de ce médicament, tout facteur altérant la fonction hépatique ou modifiant le flux sanguin hépatique (résultant par exemple d'une insuffisance cardiaque congestive sévère), influence les paramètres pharmacocinétiques de la lidocaïne. La demi-vie peut être 2 fois supérieure ou plus chez les patients présentant une affection hépatique.

Une insuffisance rénale n'affecte pas la cinétique du médicament mais peut augmenter l'accumulation de ses métabolites.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La lidocaïne est largement utilisée en clinique depuis plusieurs années et il est donc plus approprié de prendre en considération les données cliniques que les données provenant d'études animales.

Des études générales de toxicité non cliniques ont montré que la toxicité observée après administration de doses élevées de lidocaïne comprenait des effets sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

La lidocaïne n'avait aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles et aucun événement indésirable lié au médicament n'a été identifié par rapport au développement embryofœtal/la tératogénicité chez les rats. Aucun effet n'a été observé chez les descendants des rats femelles ayant reçu de la lidocaïne sous-cutanée pendant la grossesse et la lactation à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg de poids corporel. Une dose qui est toxique pour la mère (50 mg/kg) a cependant été associée à une diminution de la survie des petits à la naissance et pendant la lactation. L'administration de lidocaïne à des rats gravides n'avait aucun effet indésirable sur le développement comportemental des petits. La lidocaïne n'a pas montré de génotoxicité dans des tests standards in vitro ou in vivo. Un métabolite de la lidocaïne, 2,6-xylidine, n'a pas montré d'activité génotoxique dans plusieurs analyses, particulièrement après activation métabolique.

Des études de cancérogénèse n'ont pas été réalisées avec la lidocaïne. Au cours d'études précliniques toxicologiques évaluant l'exposition chronique, le métabolite 2,6-xylidine a montré un potentiel carcinogène. Etant donné que le risque pour l'homme n'est pas clair, un traitement à long terme avec des doses élevées de lidocaïne doit être évité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium pour injectables, eau pour injectables, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique

### **6.2 Incompatibilités**

La lidocaïne ne peut pas être ajoutée à des transfusions sanguines.

La lidocaïne pour administration intraveineuse ne peut pas contenir d'agents conservateurs ni d'autres médicaments comme l'adrénaline.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 5 ampoules de 5 ml.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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**

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Irlande.

### **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique : BE052832

Luxembourg : 2006028435 (5 ampoules de 5 ml : 0207856)

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

Date de première autorisation: 01 février 1973

Date du dernier renouvellement: 28 février 2005

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 07/2023.