

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lidocaïne / Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgrammes/ml solution injectable

Lidocaïne / Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgrammes/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgrammes /ml

Chaque ml de solution injectable contient du chlorhydrate de lidocaïne monohydraté équivalent à 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne et du tartrate d'adrénaline (épinéphrine) équivalent à 5 microgrammes d'adrénaline (épinéphrine).

Chaque ampoule de 10 ml contient du chlorhydrate de lidocaïne monohydraté équivalent à 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne et du tartrate d'adrénaline (épinéphrine) équivalent à 50 microgrammes d'adrénaline (épinéphrine).

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgrammes /ml

Chaque ml de solution injectable contient du chlorhydrate de lidocaïne monohydraté équivalent à 20 mg de chlorhydrate de lidocaïne et du tartrate d'adrénaline (épinéphrine) équivalent à 5 microgrammes d'adrénaline (épinéphrine).

Chaque ampoule de 10 ml contient du chlorhydrate de lidocaïne monohydraté équivalent à 200 mg de chlorhydrate de lidocaïne et du tartrate d'adrénaline (épinéphrine) équivalent à 50 microgrammes d'adrénaline (épinéphrine).

Excipients à effet notoire

Chaque ml de solution injectable contient 2,48 mg de sodium et 0,5 mg de métabisulfite de sodium (E223).

Chaque ampoule de 10 ml contient 24,8 mg de sodium et 5 mg de métabisulfite de sodium (E223).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution aqueuse incolore, limpide, pratiquement exempte de particules visibles.

pH = 3,0 à 4,0

Osmolalité :

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgrammes /ml : 250-290 mOsm/kg

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgrammes /ml : 330-370 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant est indiqué pour l'anesthésie locale ou régionale.

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 mcg /ml est destiné aux adultes et enfants de plus d'1 an.

Lidocaïne/Adrenaline Aguetant 20 mg/ml + 5 mcg /ml est destiné aux adultes et adolescents de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

La lidocaïne/adrenaline doit être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité d'un médecin expérimenté en anesthésie régionale. Il convient d'administrer la concentration la plus basse et la dose la plus petite possible pour obtenir une anesthésie adéquate (voir rubrique 4.4).

La dose doit être adaptée à l'âge, au poids et à l'état du patient.

Posologie

Adultes

Les doses recommandées de lidocaïne/adrenaline chez l'adulte sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Posologies recommandées chez l'adulte

Indication	Chlorhydrate de lidocaïne		
	Concentration	Dose	Dose totale recommandée
<i>Anesthésie par infiltration</i>	10 mg/ml 20 mg/ml	1-20 ml 0,5-10 ml	10-200 mg 10-200 mg
<i>Blocs nerveux périphériques</i> Bloc du plexus brachial	10 mg/ml 20 mg/ml	20-35 ml 10-17,5 ml	200-350 mg 200-350 mg
Bloc paravertébral	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1,5-2,5 ml	30-50 mg (par segment) 30-50 mg (par segment)
Bloc du nerf intercostal	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1,5-2,5 ml	30-50 mg (par segment) 30-50 mg (par segment)
Bloc du nerf sciatique	10 mg/ml 20 mg/ml	10-40 ml 5-20 ml	100-400 mg 100-400 mg
Bloc pudendal (de chaque côté)	10 mg/ml 20 mg/ml	10-20 ml 5-10 ml	100-200 mg 100-200 mg
Bloc paracervical (de chaque côté)	10 mg/ml 20 mg/ml	10 ml 5 ml	100 mg 100 mg
Bloc rétrobulbaire	10 mg/ml 20 mg/ml	2-5 ml 1-2,5 ml	20-50 mg 20-50 mg
<i>Anesthésie péridurale</i> Anesthésie lombaire	10 mg/ml 20 mg/ml	25-40 ml 12,5-20 ml	250-400 mg 250-400 mg
Anesthésie thoracique	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Anesthésie obstétrique	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Anesthésie caudale - chirurgicale	10 mg/ml 20 mg/ml	40 ml 20 ml	400 mg 400 mg

Doses maximales recommandées

La dose maximale de chlorhydrate de lidocaïne avec adrénaline ne doit pas dépasser 500 mg.

Populations particulières

Sujets âgés ou fragilisés

Les patients âgés ou fragilisés peuvent être plus sensibles aux posologies habituelles, ce qui augmente le risque et la sévérité des réactions toxiques qui affectent le système nerveux central et le système cardiovasculaire et nécessite une surveillance clinique étroite. Les doses sont calculées individuellement en fonction de l'âge et du poids corporel des patients. Les doses peuvent nécessiter une adaptation car le débit cardiaque et le débit sanguin hépatique diminuent avec l'âge, ce qui indique une diminution de la clairance de la lidocaïne (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les patients doivent être surveillés car l'insuffisance rénale peut être responsable d'effets toxiques en raison de l'accumulation de métabolites actifs (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose peut nécessiter une adaptation en raison de la réduction de la clairance et de l'augmentation de la demi-vie de la lidocaïne.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il peut être nécessaire de réduire la dose de moitié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance cardiaque

Il peut être nécessaire de réduire la dose de moitié chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

Autres populations spéciales

Il peut être nécessaire de réduire les doses chez les patients dont l'état général est altéré, ou chez ceux dont la capacité de liaison aux protéines est réduite (par exemple en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, de cancer, ou de grossesse).

Population pédiatrique

Lidocaïne/Adrenaline Aguetant 20 mg/ml + 5 mcg/ml ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de problèmes de tolérance et de réaction toxique (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Adolescents (12-18 ans)

La posologie est la même que pour les adultes.

Enfants âgés de 1 à 11 ans

La dose doit être calculée en fonction du poids jusqu'à un maximum de 7 mg/kg.

Chez les enfants en surpoids, le poids moyen pour l'âge doit être pris en compte pour le calcul.

Mode d'administration

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

Une attention extrême doit être exercée pour éviter une injection intravasculaire accidentelle. L'aspiration doit toujours être effectuée avec précaution.

Une dose test de 3 à 5 ml d'anesthésique local de courte durée d'action est recommandée pour l'anesthésie péridurale.

Un contact verbal avec le patient et une surveillance répétée de la fréquence cardiaque pendant 5 minutes après l'administration de la dose test doivent avoir lieu. Une ré-aspiration doit être effectuée avant l'administration de la dose complète. La dose complète doit être injectée lentement, en restant en contact verbal avec le patient constamment.

En cas d'apparition de symptômes toxiques légers, l'administration doit être arrêtée immédiatement.

Pour l'anesthésie chirurgicale (par exemple l'administration péridurale), la concentration et la dose les

plus élevées (supérieures à la concentration et à la dose utilisées pour le soulagement de la douleur) doivent être utilisées en général. Cependant, la concentration et la dose efficaces minimales doivent être utilisées dans la mesure du possible et ne doivent pas excéder la dose maximale.

Le volume de la solution utilisée joue un rôle dans l'étendue de la zone de diffusion de l'anesthésie.

Il est préférable d'amener la solution à la température du corps avant l'injection car l'injection de solutions froides est douloureuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la lidocaïne et aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Une hypersensibilité aux sulfites dans les antécédents médicaux est une contre-indication à l'utilisation d'anesthésiques locaux contenant de l'adrénaline.
- La lidocaïne ne doit pas être utilisée pour l'anesthésie péridurale chez les patients avec une hypotension sévère tel qu'un choc cardiogénique et hypovolémique.
- L'utilisation de l'adrénaline dans l'anesthésie d'organes avec des artères terminales tels que les doigts, les orteils, le nez, les oreilles ou le pénis doit être évité.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration d'anesthésie régionale ou locale doit être effectuée dans une salle convenablement équipée et dotée en personnel. Les procédures d'anesthésie régionale ou locale, à l'exception des plus banales, devraient toujours être pratiquées à proximité de matériel de réanimation. Des médicaments et d'autres équipements pour la surveillance et la réanimation doivent être à portée de main.

Pour des blocs majeurs, une canule intraveineuse doit être insérée avant l'injection de l'anesthésique local.

Comme tous les anesthésiques locaux, la lidocaïne peut provoquer des effets toxiques aigus sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire avec des concentrations élevées dans le sang, en particulier après une administration intravasculaire accidentelle. Les médecins doivent être familiers avec les techniques à utiliser et doivent être habitués à diagnostiquer et à traiter la toxicité systémique et d'autres complications pouvant survenir lors de l'utilisation d'anesthésiques locaux (voir rubrique 4.9).

Dans des rares cas, un arrêt cardiaque a été décrit sans symptômes préalables au niveau du système nerveux central. Cet arrêt cardiaque est probablement un symptôme de surdosage due à une injection intravasculaire accidentelle (voir rubrique 4.9).

Une extrême prudence s'impose dans l'utilisation de solutions contenant de l'adrénaline chez des patients présentant une hypertension sévère ou non-traitée, une hyperthyroïdie, une maladie cardiaque ischémique, des troubles de la conduction auriculoventriculaire, une insuffisance cérébrovasculaire, du diabète, ou d'autres maladies qui pourront s'aggraver à cause des effets de l'adrénaline. L'adrénaline peut provoquer des douleurs angineuses chez les patients angineux.

Mises en garde concernant des groupes de patients particuliers

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables dangereux, une attention particulière est nécessaire pour les groupes de patients suivants :

- Les patients qui présentent un bloc AV partiel ou complet, car l'anesthésique local peut réduire la conductivité du myocarde.
- Les personnes âgées et les patients qui sont en mauvais état général.
- Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique et/ou rénale sévère.
- Les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) doivent être

surveillés et faire l'objet d'un suivi par ECG car des effets cardiaques concomitants sont possibles (voir rubrique 4.5)

- Les patients atteints de porphyrie aiguë. Lidocaïne/Adrenaline Aguettant solution injectable est probablement porphyrinogène et doit uniquement être prescrit aux patients sur indication stricte dans des cas sévères ou urgents de porphyrie aiguë. Des mesures de précautions appropriées devront être prises chez tous les patients porphyriques.

L'utilisation d'anesthésiques locaux dans une zone enflammée doit être évitée.

Des cas de chondrolyse ont été rapportés après la commercialisation chez des patients recevant des anesthésiques locaux en perfusion intra-articulaire continue postopératoire. La majorité des cas de chondrolyse rapportés concernaient l'articulation de l'épaule. En raison de la multiplicité de facteurs contributifs et de l'incohérence de la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, le lien de causalité n'a pas pu être établi. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication approuvée de la lidocaïne.

Mises en garde concernant la technique d'administration

Une anesthésie péridurale peut conduire à une hypotension et à une bradycardie. On peut réduire ce risque par une administration intraveineuse de solutions cristalloïdes ou colloïdales.

Des rares cas de neuropathies ont été rapportés après l'administration à des concentrations élevées de lidocaïne dans l'espace intrathécal. Des signes de blocage spinal doivent être surveillés pour reconnaître une injection intrathécale accidentelle.

Des effets indésirables graves ont été décrits pour certaines techniques d'anesthésie locale - indépendamment de l'anesthésique local utilisé. Par exemple :

- *L'anesthésie péridurale* peut entraîner une hypotension et une bradycardie, surtout chez les patients hypovolémiques. Ce risque peut être réduit en remplissant la circulation au moyen d'une solution cristalline ou colloïdale avant l'administration de l'anesthésique. L'hypotension doit être traitée immédiatement avec une administration intraveineuse de sympathomimétiques, qui peut être répétée, si nécessaire.
- La prudence s'impose quand l'anesthésie péridurale est utilisée chez des patients avec une réserve cardiovasculaire réduite, car ils peuvent être moins capables de compenser le ralentissement de la conduction auriculoventriculaire induit par la lidocaïne.
- Un *bloc paracervical* affecte les fœtus plus que d'autres blocs utilisés en obstétrique. L'action cardiaque fœtale doit être surveillée pendant l'anesthésie paracervicale, car une bradycardie ou une tachycardie fœtales ont été observées fréquemment et peuvent être accompagnées d'une acidose fœtale et d'hypoxie. Les effets indésirables potentiels d'un bloc paracervical doivent être pondérés par rapport aux bénéfices.
- Avec des *injections rétrobulbaires* l'anesthésique local peut, dans de rares cas, s'écouler dans l'espace sous-arachnoïdien, provoquant des réactions toxiques même avec des faibles doses d'anesthésique local, en particulier une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, une apnée, des convulsions etc. Ces complications doivent être reconnues et traitées immédiatement.
- Les *injections rétro- et périfulbaires* d'anesthésiques locaux peuvent entraîner un risque faible de dysfonctionnement du muscle oculaire persistant. Les causes principales sont les traumatismes et/ou les effets toxiques locaux sur les tissus musculaires et/ou nerveux. La sévérité des réactions tissulaires dépend de la sévérité de traumatisme, de la concentration du liquide d'injection utilisé et de la durée d'exposition du tissu à l'anesthésique local. Par conséquent, pour tous les anesthésiques locaux il est recommandé de choisir la concentration et la dose efficaces les plus faibles. Les vasoconstricteurs et d'autres additifs peuvent potentialiser les réactions des tissus et ne doivent être utilisés que sur indication.
- Les injections dans la région de la tête et du cou en particulier peuvent par inadvertance devenir intravasculaire, entraînant une toxicité cérébrale, même à faibles doses.

Autres mises en garde

Une potentielle sensibilité croisée avec d'autres anesthésiques locaux de type amide doit être prise en considération.

Sodium

Ce médicament contient 2,48 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 1,24 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Métabisulfite de sodium

Ce médicament contient du métabisulfite de sodium. Dans de rares cas, ceci peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

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

Interactions avec la lidocaïne

Interactions pharmacodynamiques

Antiarythmiques de Classe I

Une administration simultanée de lidocaïne et d'autres antiarythmiques de classe I doit être évitée en raison du risque d'apparition d'effets indésirables cardiaques graves.

Autres antiarythmiques

Si la lidocaïne est associée à d'autres antiarythmiques tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques, l'effet inhibiteur sur la conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire et sur la contractilité peut être renforcé.

Association avec d'autres anesthésiques locaux

L'association de différents anesthésiques locaux peut entraîner des effets additifs sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central.

Relaxants musculaires

L'effet des relaxants musculaires (par ex. le suxaméthonium) est prolongé par la lidocaïne.

Sédatifs, hypnotiques

La lidocaïne doit être administrée avec précaution aux patients recevant des sédatifs qui affectent également la fonction du SNC et qui peuvent donc altérer la toxicité de la lidocaïne. Il peut se produire un effet additif entre l'effet anesthésique local et les sédatifs ou hypnotiques.

Anesthésiques volatils

Si de la lidocaïne et des anesthésiques volatils sont administrés simultanément, les effets dépressifs des deux peuvent être intensifiés.

Médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène

Étant donné que la lidocaïne elle-même peut réduire le seuil épileptogène, la co-administration avec d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (par ex. le tramadol ou le bupropion) peut augmenter le risque de convulsions.

Médicaments pouvant élever le seuil épileptogène

Une administration simultanée de diazépam augmente le seuil à partir duquel la lidocaïne provoque des convulsions. Il convient d'en tenir compte lors de la surveillance des patients pour des signes de toxicité de la lidocaïne.

Interactions pharmacocinétiques

La lidocaïne est principalement métabolisée par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 1A2 du cytochrome P 450 (voir rubrique 5.2). Une administration concomitante avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs d'enzymes hépatiques, des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2, peut avoir une influence sur la pharmacocinétique de la lidocaïne et donc aussi sur son effet.

Inhibiteurs du CYP 3A4 et/ou du CYP 1A2

Une administration concomitante de lidocaïne et des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP1A2 peut entraîner une accélération des concentrations plasmatiques de lidocaïne. Une augmentation des taux plasmatiques a été rapportée avec, par exemple :

- L'amiodarone (inhibiteur du CYP3A4) : L'amiodarone diminue le métabolisme hépatique de la lidocaïne, ce qui entraîne un risque d'augmentation du taux de lidocaïne, avec une augmentation subséquente de la toxicité neurologique et cardiovasculaire. Un suivi clinique, un ECG, et éventuellement un contrôle de la concentration plasmatique de la lidocaïne doivent être réalisés. Si nécessaire, le dosage de la lidocaïne doit être surveillé pendant et après le traitement par l'amiodarone.
- La cimétidine (inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2) : La cimétidine utilisée à des doses égales ou supérieures à 800 mg/jour : augmentation de la concentration plasmatique de lidocaïne avec augmentation subséquente de la toxicité neurologique et cardiovasculaire. Un suivi clinique, un ECG, et éventuellement un contrôle de la concentration plasmatique de la lidocaïne doivent être réalisés. Si nécessaire, le dosage de la lidocaïne doit être surveillé pendant et après le traitement par la cimétidine.
- La fluvoxamine (inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2) : Hausse du taux de lidocaïne, augmentant ainsi le risque de toxicité neurologique et cardiovasculaire. Un suivi clinique, un ECG, et éventuellement un contrôle de la concentration plasmatique de la lidocaïne doivent être réalisés. Si nécessaire, le dosage de la lidocaïne doit être surveillé pendant et après l'association.
- Les bêtabloquants (excepté l'esmololol) : Lidocaïne intraveineuse : hausse du taux de lidocaïne, avec augmentation subséquente de la toxicité neurologique et cardiovasculaire. Un suivi clinique, un ECG, et éventuellement un contrôle de la concentration plasmatique de la lidocaïne doivent être réalisés. Si nécessaire, le dosage de la lidocaïne doit être surveillé pendant et après le traitement par les bêtabloquants.
- Les autres inhibiteurs connus du CYP3A4 : inhibiteurs de la protéase (par ex. ritonavir), antibiotiques macrolides (par ex. érythromycine), antifongiques (par ex. kétoconazole, itraconazole).
- Les autres inhibiteurs connus du CYP1A2 : ciprofloxacine.

Inducteurs de CYP 3A4 et/ou CYP 1A2

Les substances actives induisant le CYP3A4 et/ou le CYP 1A2 telles que les barbituriques (principalement le phénobarbital), la carbamazépine, la phénytoïne ou la primidone, accélèrent la clairance plasmatique de la lidocaïne et réduisent ainsi l'efficacité de la lidocaïne.

Autres interactions pharmacocinétiques

Les médicaments qui altèrent le métabolisme, le débit sanguin hépatique, le débit cardiaque ou la distribution périphérique de la lidocaïne peuvent influencer les concentrations plasmatiques de lidocaïne.

Médicaments provoquant une hypokaliémie

Les effets électrophysiologiques de la lidocaïne dépendent fortement de la concentration extracellulaire en potassium et peuvent être presque complètement bloqués par l'hypokaliémie. Une utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie grave (par ex. acétazolamide, diurétiques de l'anse et thiazides) doit donc être évitée ou utilisée sous surveillance étroite de la concentration sérique en potassium.

Interactions avec l'adrénaline

Bêta-bloquants non-sélectifs

Les bêta-bloquants non-sélectifs, tels que le propranolol, accroissent l'effet presseur de l'adrénaline, ce qui peut entraîner une hypertension intense et une bradycardie. L'association peut nécessiter un ajustement de la dose.

Anesthésiques inhalés

L'adrénaline peut provoquer des arythmies cardiaques graves lorsqu'elle est injectée sous anesthésie générale avec de l'halothane. L'association peut nécessiter un ajustement de la dose.

Antidépresseurs tricycliques

L'effet presseur de l'adrénaline en association avec des antidépresseurs tricycliques peut provoquer une augmentation prolongée de la pression artérielle. Dans des études de toxicité aiguë à fortes doses intraveineuses d'adrénaline, il a été observé que l'effet était multiplié par 2 ou 3.

Une association de solutions contenant de l'adrénaline et des médicaments à base de dérivés ergotés, ayant un effet similaire à l'ocytocine, peut faire apparaître une augmentation forte et soutenue de la pression artérielle et pouvant provoquer des lésions cérébrovasculaires et cardiaques.

Les dérivés de la phénothiazine et les dérivés de la butyrophénone peuvent réduire ou inhiber l'effet presseur de l'adrénaline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la lidocaïne/adrénaline chez les femmes enceintes.

La lidocaïne traverse le placenta. On peut raisonnablement supposer que la lidocaïne a été utilisée chez un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer. Il n'existe pas de preuve que la lidocaïne provoque 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. Toutefois, les risques pour l'être humain ne sont pas encore complètement étudiés.

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

Des études chez l'animal ont révélé un risque tératogénique pendant l'organogénèse pour l'adrénaline (voir rubrique 5.3). Cependant, la longue expérience d'utilisation de l'adrénaline pendant la grossesse sur plusieurs décennies n'a pas identifié un risque médicamenteux de malformations congénitales, de fausses-couches ou d'événements indésirables pour la mère ou le fœtus.

En cas d'utilisation occasionnelle pendant la grossesse et l'accouchement, on considère que les bénéfices l'emportent sur les risques éventuels. Le bloc paracervical ou le bloc pudendal avec la lidocaïne augmente le risque de réactions telles qu'une bradycardie/tachycardie fœtale. La fréquence cardiaque fœtale doit donc être surveillée attentivement. L'adrénaline peut réduire le flux sanguin utérin et les contractions utérines pendant l'accouchement, en particulier après une injection intraveineuse (voir également la rubrique 5.2).

Allaitement

L'adrénaline passe dans le lait maternel. Cependant, l'adrénaline n'est pas absorbée lorsqu'elle est ingérée par voie orale. Des faibles quantités de lidocaïne passent dans le lait maternel et la lidocaïne est faiblement absorbée par le nourrisson. La nécessité pour la mère de recevoir un traitement par Lidocaïne adrénaline et les bénéfices de l'allaitement doivent être pondérés par rapport aux risques potentiels pour l'enfant.

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

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Après l'injection d'anesthésiques locaux, une perte sensorielle transitoire et/ou un blocage moteur peuvent se produire. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à disparition des effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La fréquence et la gravité des effets indésirables de la lidocaïne dépendent de la dose, du mode d'administration et de la sensibilité individuelle du patient.

Les effets indésirables liés aux anesthésiques locaux sont rares en l'absence de surdosage, d'absorption systémique rapide anormale ou d'injection intravasculaire accidentelle ; dans de tels cas, ils peuvent être très graves, notamment sur les fonctions cardiaque et neurologique.

Les effets indésirables provoqués par la lidocaïne peuvent être difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc nerveux (par ex. hypotension, bradycardie), des conditions provoquées directement (par ex. lésions neurologiques) ou indirectement par la piqure de l'aiguille.

Des symptômes de toxicité locale peuvent survenir après l'administration de lidocaïne. On peut s'attendre à des effets indésirables systémiques à des concentrations plasmatiques de lidocaïne supérieures à 5-10 mg/l. Ils se manifestent à la fois sous forme de symptômes du SNC et de symptômes cardiovasculaires.

Les effets indésirables possibles après une administration de lidocaïne comme anesthésique local sont en grande partie identiques à ceux produits par d'autres anesthésiques locaux de type amide.

Les effets indésirables énumérés dans la présente rubrique appartiennent aux catégories de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classe de Systèmes d'Organes	Terme préférentiel MedDRA				
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à < $1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à < $1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à < $1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique					Méthémoglobinémie
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques*, réactions anaphylactoïdes , bronchospasme et, dans les cas graves, choc anaphylactique.	
Affections du système nerveux		Paresthésie, symptômes neurologiques transitoires.	Signes et symptômes de toxicité du SNC (paresthésie circumorale, engourdissement de la langue, hyperacousie, dysarthrie)	Neuropathie, convulsions (surdosage), lésions des nerfs périphériques, lésions du nerf crânien, anesthésie persistante, parésie, céphalées accompagnées d'acouphènes et photophobie, surdité neurosensorielle. Une utilisation dans la région thoracique ou dans la région de la tête/du cou peut induire un blocage sympathique entraînant des symptômes transitoires tels qu'un syndrome de Horner, un syndrome	

MedDRA Classe de Systèmes d'Organes	Terme préférentiel MedDRA				
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à < 1/100)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1\ 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				d'Harlequin.	
Affections oculaires				Vision double	
Affections cardiaques		Bradycardie		Arythmie, dépression myocardique ou éventuellement arrêt cardiaque (surdosage ou injection intravasculaire accidentelle)	
Affections vasculaires		Hypertension , hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dépression respiratoire	
Affections gastro- intestinales	Nausées	Vomissements			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Eruption cutanée, urticatoire, œdème	

* Les tests cutanés pour l'allergie à la lidocaïne ne sont pas considérés comme étant fiables

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Autres populations particulières

Chez les patients âgés, l'incidence d'effets indésirables peut être plus élevée.

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En fonction de la sensibilité individuelle, des réactions toxiques surviennent à partir d'une concentration d'environ 5 - 10 mg de lidocaïne par litre de sang veineux.

La concentration plasmatique létale chez l'humain est de l'ordre de 6 à 33 mg de lidocaïne par litre.

Un surdosage ou une injection intravasculaire accidentelle peut produire des concentrations plasmatiques excessives de lidocaïne, ce qui engendre des signes de toxicité aiguë, pouvant entraîner des effets indésirables très graves. Les effets toxiques de la lidocaïne dépendent du niveau de la concentration plasmatique ; plus la concentration plasmatique est élevée et plus son augmentation est rapide, plus les réactions toxiques seront fréquentes et graves. Ces réactions toxiques concernent le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

Symptômes

De faibles surdosages toxiques de lidocaïne entraînent une stimulation du SNC. Un surdosage important, produisant des concentrations plasmatiques toxiques élevées, provoque une dépression des fonctions centrales.

Une toxicité du système nerveux central est une réponse progressive avec des symptômes et des signes de gravité croissante.

Initialement, les symptômes observés sont les suivants : étourdissements, vertiges, agitation, hallucination, euphorie, appréhension, bâillements, logorrhée, céphalées, nausées, vomissements, paresthésie labiale, engourdissement de la langue, acouphènes et dysarthrie, déficience auditive et visuelle.

D'autres symptômes subjectifs du système nerveux central sont : désorientation, sensation occasionnelle de somnolence. Des cas de tachycardie, d'hypertension et de bouffées vasomotrices ont été également rapportés.

Les signes d'alerte suivants nécessitent une surveillance attentive : secousse musculaire, tremblements, frissons et convulsions généralisées. Une administration simultanée de diazépam augmente le seuil de déclenchement de convulsions par la lidocaïne. Il convient d'en tenir compte pendant la surveillance des patients pour des signes de toxicité de la lidocaïne.

En cas d'administration de doses très élevées : dépression généralisée du système nerveux central, dépression respiratoire, coma et arrêt respiratoire.

Une toxicité cardiovasculaire peut être observée dans les cas graves : troubles du rythme cardiaque tels qu'extrasystole ventriculaire, fibrillation ventriculaire, pouls impalpable, pâleur, bradycardie majeure, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, diminution de la contractilité cardiaque, hypotension et arrêt cardiaque.

Prise en charge

Si des signes de toxicité aiguë se produisent pendant l'administration de l'anesthésique local, l'administration de l'anesthésique doit être immédiatement interrompue. Des liquides intraveineux doivent être administrés afin de prévenir une hypoxie et une acidose qui potentialisent la toxicité systémique des anesthésiques locaux (TSAL) et qui exacerbent la progression vers le collapsus cardiovasculaire et les convulsions.

Si des convulsions surviennent, une oxygénation doit être maintenue et la circulation doit être assistée. Si nécessaire, un anticonvulsif doit être administré. L'utilisation d'une émulsion lipidique intraveineuse doit être envisagée.

Si une dépression cardiovasculaire est évidente (hypotension, bradycardie), un traitement par remplacement des fluides intravasculaires, des agents vasopresseurs, chronotropes et/ou inotropes doit être envisagé.

En cas d'arrêt circulatoire, une réanimation cardiopulmonaire immédiate doit être initiée. Pour obtenir un résultat positif, des efforts de réanimation prolongés peuvent s'avérer nécessaires.

Les patients qui ont présenté des signes manifestes de TSAL devront être surveillés pendant au moins 12 heures, car la dépression cardiovasculaire peut persister ou réapparaître après le traitement.

Les analeptiques à action centrale sont contre-indiqués.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

La lidocaïne ne peut être éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques locaux
Code ATC : N01BB52.

La lidocaïne adrénaline contient de la lidocaïne, un anesthésique local de type amide, et le vasoconstricteur adrénaline (épinéphrine). La lidocaïne bloque de manière réversible la conduction des impulsions nerveuses en inhibant le transport des ions de sodium à travers la membrane nerveuse. Des effets similaires sont également observés dans des membranes excitables dans le cerveau et le muscle cardiaque.

L'apparition et la durée de l'effet anesthésique local de la lidocaïne dépend du site d'administration et de la dose. La présence d'adrénaline peut prolonger la durée de l'action par infiltration et blocage des nerfs périphériques, mais l'effet est moins prononcé sur le bloc péridural.

La toxicité du système nerveux central survient à des concentrations plasmatiques de lidocaïne plus basses que la toxicité cardiaque. Par conséquent, en cas de surdosage, les symptômes de toxicité du système nerveux central apparaissent en premier, avant les symptômes de toxicité cardiaque.

Les effets des anesthésiques locaux circulant de manière systémique dans le cœur peuvent inclure un retard du seuil de stimulation et de conduction, une inotropie négative, une chronotropie négative et une hypotension. Ces effets peuvent entraîner un arrêt cardiaque dans des rares cas.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques dépendent du site et de la méthode d'administration. Toutefois, il existe un faible rapport entre la quantité d'anesthésique local injecté et les pics plasmatiques.

Les concentrations maximales sont atteintes dans les dernières 30 minutes, et chez la majorité des patients elles sont atteintes en 10 à 20 minutes.

Les blocs intercostaux produisent les concentrations plasmatiques les plus élevées, alors que les injections sous-cutanées dans l'abdomen produisent les concentrations plasmatiques les plus faibles.

Après une injection intramusculaire de 400 mg de chlorhydrate de lidocaïne monohydraté pour le bloc intercostal, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été déterminée à 6,48 mg/l, atteinte après 5 à 15 min (t_{max}).

Après une administration sous-cutanée, les valeurs de C_{max} ont atteint 4,91 mg/l (injection vaginale) ou 1,95 mg/l (injection abdominale), respectivement. Dans une étude portant sur 5 volontaires sains, après anesthésie par infiltration maxillo-buccale avec 36 mg de lidocaïne, en utilisant une solution à 2 %, la valeur C_{max} a atteint 0,31 mg/l.

L'ajout d'adrénaline (5 µg/ml) ralentit le taux d'absorption et réduit la concentration plasmatique maximale de 20-50 %, selon le site d'injection.

L'absorption est totale et biphasique à partir de l'espace périurale, avec des demi-vies d'environ 9,3 minutes et 82 minutes, respectivement. La lenteur de l'absorption est le facteur temps limitant dans l'élimination de la lidocaïne, ce qui explique pourquoi l'élimination est plus lente après une injection périurale qu'après une injection intraveineuse.

Distribution

La lidocaïne suit une cinétique d'élimination biphasique. Après une administration intraveineuse, la substance active est d'abord rapidement distribuée du compartiment central vers les tissus et organes intensément perfusés (phase de distribution alpha). Cette phase est suivie d'une redistribution dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux. La demi-vie pendant la phase de distribution alpha est d'environ 4 à 8 minutes. La distribution dans les tissus périphériques est attendue dans les 15 min.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 60 à 80 % chez l'adulte. Il dépend de la concentration en substance active et de la concentration en alpha-1-glycoprotéine acide (AGP). L'AGP est une protéine de phase aiguë qui se lie à la lidocaïne libre et peut être augmentée, par exemple après un traumatisme, une intervention chirurgicale ou des brûlures, selon l'état pathophysiologique du patient. Au contraire, il a été démontré que les concentrations en AGP sont faibles chez les nouveau-nés et les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, ce qui entraîne une réduction marquée de la liaison de la lidocaïne aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 91 litres. Le volume de distribution peut être modifié chez les patients souffrant d'autres pathologies, par ex. d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

Biotransformation

La lidocaïne est rapidement métabolisée dans le foie par les mono-oxygénases, principalement par N-désalkylation oxydative, hydroxylation au niveau du cycle aromatique et hydrolyse de la liaison amide. Les dérivés hydroxylés subissent une conjugaison.

Au total, environ 90 % de la lidocaïne est métabolisée en 4-hydroxy-2,6-xylidine, en 4-hydroxy-2,6-xylidine glucuronide et, dans une moindre mesure, en métabolites actifs monoéthylglycine xylidide (MEGX) et glycine xylidide (GX).

Ces derniers peuvent s'accumuler pendant des perfusions de plus longue durée ou en présence d'une insuffisance rénale grave en raison de leur demi-vie plus longue que celle de la lidocaïne elle-même. En présence de pathologies hépatiques, le taux métabolique peut être réduit de 10 à 50 % par rapport à la normale.

Les résultats obtenus avec des microsomes hépatiques humains et des isoformes CYP humaines recombinantes ont démontré que les enzymes CYP1A2 et CYP3A4 sont les principales isoformes CYP impliquées dans la N-dééthylation de la lidocaïne.

Élimination

Moins de 10 % de la lidocaïne est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, la proportion restante l'étant sous forme de métabolites.

La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 2 heures chez l'adulte et d'environ 3 heures chez le nouveau-né. La demi-vie d'élimination peut être augmentée en cas d'insuffisance cardiaque sévère (jusqu'à 4 – 12 heures) ou d'affection hépatique chronique (jusqu'à 4,5 – 6 heures).

Les demi-vies des métabolites actifs monoéthylglycine xylidide (MEGX) et glycine xylidide (GX) sont respectivement de 2 à 6 heures et de 10 heures. Comme leur demi-vie plasmatique est plus longue que celle de la lidocaïne, une accumulation de métabolites, en particulier de GX, peut se produire pendant une perfusion prolongée.

En outre, la vitesse d'élimination dépend du pH et peut être augmentée par acidification de l'urine. La clairance plasmatique est d'environ 0,95 ml/min.

Le flux sanguin hépatique semble limiter le taux de métabolisme de la lidocaïne.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

La demi-vie plasmatique de la lidocaïne semble inchangée, à l'exception d'une certaine accumulation de GX pendant une perfusion de 12 heures ou plus. Cette accumulation semblait être associée à une administration à long terme du médicament. Toutefois, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, la clairance de la lidocaïne est réduite environ de moitié et la demi-vie de la lidocaïne est environ deux fois plus longue que chez les patients sains.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

La demi-vie plasmatique de la lidocaïne et de ses métabolites peut être prolongée, et des effets importants sur la pharmacocinétique et sur la posologie recommandée de la lidocaïne sont attendus chez les patients présentant une altération de la perfusion hépatique, par exemple après un infarctus aigu du myocarde, en présence d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie hépatique ou d'une insuffisance cardiaque congestive.

Personnes âgées

La demi-vie d'élimination et le volume de distribution peuvent paraître prolongés ou augmentés respectivement chez les patients âgés en raison d'une diminution du débit cardiaque et/ou du débit sanguin hépatique.

Femme enceinte ou allaitante

La lidocaïne traverse la barrière placentaire par simple diffusion et atteint le fœtus en quelques minutes après son administration.

Après le bloc paracervical, des concentrations nettement plus élevées de lidocaïne ont été trouvées dans le sang ombilical.

Le fœtus est capable de métaboliser la lidocaïne. Les taux dans le sang fœtal représentent environ 60 % des concentrations dans le sang maternel. En raison d'une plus faible liaison aux protéines plasmatiques dans le sang fœtal, la concentration de lidocaïne libre pharmacologiquement active est 1,4 fois plus élevée que la concentration maternelle.

La lidocaïne n'est sécrétée dans le lait maternel qu'en petites quantités.

Population pédiatrique

Chez le nouveau-né, les niveaux d' α 1-glycoprotéine acide sont faibles et la liaison protéinique peut être réduite. Comme la fraction libre peut être plus élevée, l'utilisation de la lidocaïne chez le nouveau-né n'est pas recommandée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Des études sur le développement de l'embryon/du fœtus chez le rat et le lapin recevant de la lidocaïne pendant l'organogenèse n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Une embryotoxicité a été observée chez le lapin à des doses toxiques pour la mère. La progéniture traitée avec des doses toxiques pour la mère pendant la fin de la gestation et pendant la lactation a eu un taux de survie postnatale réduit.

L'adrénaline a entraîné des malformations chez le rat à des doses très élevées. Il n'existe pas d'autres études de toxicologie sur la reproduction de l'adrénaline chez l'animal autres que ceux-ci.

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-diméthylaniline, a présenté un potentiel génotoxique *in vitro*. Dans des études de carcinogénicité chez le rat exposé à la 2,6-diméthylaniline *in utero*, après la naissance et tout au long de leur vie, des tumeurs ont été observées dans la cavité nasale, le tissu sous-cutané et le foie. La pertinence clinique de ces observations tumorales pour l'utilisation à court terme/intermittente de la lidocaïne n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique, concentré (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Métabisulfite de sodium (E223)

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

Ampoules non-ouvertes : 2 ans.

Ce médicament peut être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximale de 3 mois. Dans tous les cas, une fois le médicament sorti du stockage réfrigéré, le médicament doit être éliminé après 3 mois.

Après une première ouverture de l'ampoule :

La solution injectable doit être administrée immédiatement après l'ouverture du récipient.

Éliminer toute partie non utilisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution dans une ampoule de verre incolore. Chaque boîte contient 10 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions d'utilisation :

Le produit doit être contrôlé visuellement pour des particules et décoloration avant l'administration. Seule une solution limpide et incolore dépourvue de particules ou de précipités doit être utilisée.

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

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

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

Lidocaïne/Adrenaline Aguetant 10 mg/ml + 5 mcg /ml

BE : BE664496

LU : XXXXXX

Numéro national: XXXXXXXX (boîte de 10)

Lidocaïne/Adrenaline Aguetant 20 mg/ml + 5 mcg /ml

BE : BE664497

LU : XXXXXX

Numéro national: XXXXXXXX (boîte de 10)

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

Date de première autorisation : 04/06/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 06/2025.