

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**20 NOVEMBRE 2019**

*lidocaïne*  
**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable**

**Nouvelles indications**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement par voie intraveineuse chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse et chez l'adulte, en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Dans la prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'enfant et l'adulte :

Actuellement, le RCP de certaines spécialités à base de propofol préconise la minimisation des douleurs à l'induction par l'utilisation de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale ou également par la co-administration de lidocaïne avec le propofol 10 mg/ml.

Les recommandations européennes<sup>1</sup> mentionnent également la minimisation des douleurs liées à l'injection du propofol par la réduction de la concentration de propofol (à 0,5%), ou l'administration de lidocaïne ou opioïdes par voie intraveineuse avant administration.

**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention dans l'indication concernée.**

Dans la prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte :

La prise en charge actuelle du traitement des douleurs post-opératoires repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou, l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique postopératoire.

En prévention de ces douleurs, les recommandations nationales de la SFAR mentionnent qu'il est « probablement recommandé d'administrer de la lidocaïne en intraveineux et en continu à la dose d'1 à 2 mg/kg en bolus intraveineux suivi de 1 à 2 mg/kg/h, chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie périmerveuse ou péridurale concomitante dans le but de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation ». Il est précisé par ailleurs que « des comparaisons entre la lidocaïne intraveineuse et les techniques d'analgésie locorégionale permettraient de préciser la place de chacune des techniques ».

**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention dans l'indication concernée.**

---

<sup>1</sup> Société européenne d'endoscopie gastrointestinale (ESGE)/gastroentérologie (ESG) et Société européenne d'anesthésie

Motif de l'examen	Extensions d'indication
Indications concernées	<p>« LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse.</li> </ul> </li> <li>- chez l'adulte par voie intra-veineuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale. »</li> </ul> </li> </ul>
SMR	Important
ASMR	<p>► <b>Prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.</b></p> <p>Compte tenu des données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo sur l'incidence des douleurs liées à l'injection au propofol, la Commission considère que LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.</p> <p>► <b>Prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte</b></p> <p>Compte tenu des données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo sur les scores de douleur post-opératoire précoces, l'incidence de l'iléus post-opératoire et les délais de survenue des premiers mouvements intestinaux/premier gaz, avec une hétérogénéité élevée rapportée entre les études limitant ces résultats, la Commission considère que LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.</p>
ISP	LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable dans la stratégie thérapeutique en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse, chez l'enfant et l'adulte</u> : LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'enfant et l'adulte.</p> <p><u>Place de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable dans la stratégie thérapeutique en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale, chez l'adulte uniquement</u> : LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.</p> <p>La Commission souligne que conformément au RCP, il convient d'arrêter la perfusion continue de lidocaïne IV à la fin de l'intervention chirurgicale. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire, le patient devra être monitoré en salle de surveillance post-interventionnelle. Le RCP précise par ailleurs que l'usage de la seringue électrique est recommandé pour la perfusion continue.</p>

A noter que seul le dosage LIDOCAINE AGUETTANT à 10 mg/ml est concerné par ces extensions d'indications spécifiques par voie IV. Le dosage 5 mg/ml actuellement disponible est autorisé par voie IV, mais uniquement dans le contexte d'une anesthésie régionale. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les extensions d'indication suivantes spécifiques à une administration par voie intraveineuse (IV) :

- « chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse.
- chez l'adulte par voie intra-veineuse en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale. »

Pour rappel, les spécialités LIDOCAINE AGUETTANT SANS CONSERVATEUR, solution injectable existent sous trois dosages (5, 10 et 20 mg/ml) et sont des génériques de XYLOCAINE SANS CONSERVATEUR, solution injectable. Ces spécialités disposent d'une AMM depuis le 24 octobre 1995 en anesthésie locale (par infiltration, anesthésie régionale et anesthésie par blocs nerveux). La voie IV n'est pas autorisée pour les dosages 10 mg/ml et 20 mg/ml. Seul le dosage 5 mg/ml est autorisé par voie IV, mais uniquement dans le contexte d'une anesthésie loco-régionale. Dans son dernier avis d'inscription du 19 février 2014<sup>2</sup>, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités était important dans l'indication de l'AMM.

Ces extensions d'indication spécifiques à une administration par voie IV ont été sollicitées par l'ANSM au regard des notifications d'usage hors AMM enregistrées en pharmacovigilance (total de 80 notifications spontanées depuis l'obtention de l'AMM dont 61 concernant l'administration par voie IV). Le libellé de ces extensions d'indications a été notamment formulé sur la base de données cliniques bibliographiques et appuyé par les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR).

Les posologies d'administration de la lidocaïne selon les indications sont les suivantes :

- en prévention des douleurs liées à l'injection du propofol :
  - o chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans : 10 à 40 mg de chlorhydrate de lidocaïne en bolus IV : soit en mélange avec le propofol juste avant l'anesthésie ou immédiatement avant l'injection de propofol,
  - o chez l'enfant de 1 à 12 ans : 0,5 à 1 mg/kg de chlorhydrate de lidocaïne en bolus IV, en mélange avec le propofol, préparé extemporanément juste avant l'anesthésie
- en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal chez l'adulte : le chlorhydrate de lidocaïne est administré en bolus IV initial de 1 à 2 mg/kg suivi par une perfusion continue de 2 mg/kg/h pendant toute la durée de l'opération. Le RCP précise qu'il convient d'arrêter la perfusion à la fin de l'intervention chirurgicale et que toutefois, si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire, le patient devra être monitoré en salle de surveillance post-interventionnelle. L'usage de la seringue électrique est recommandé pour la perfusion continue.

A noter que seul le dosage à 10 mg/ml est concerné par ces extensions d'indications. Les autres dosages à 5 et 20 mg/ml également disponibles ne sont pas concernés.

---

<sup>2</sup> Avis de la Commission du 19 février 2014. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13497\\_LIDOCAINE\\_AGUETTANT\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT13497.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13497_LIDOCAINE_AGUETTANT_QD_INS_Avis1_CT13497.pdf) [accédé le 20/09/2019]

### 02.1 Douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse

Le propofol est un agent anesthésique intraveineux d'action rapide (délai d'induction de l'anesthésie entre 30 et 40 secondes) et à courte durée d'action (4 à 6 minutes) indiqué :

- en induction et entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois ;
- pour la sédation :
  - o des patients ventilés âgés de plus de 16 ans en unité de soins intensifs,
  - o au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.

Les spécialités à base de propofol actuellement disponibles sont sous forme d'émulsion et se distinguent par leur composition en triglycérides :

- émulsion standard de triglycérides à chaîne longue : spécialités génériques PROPOFOL
- émulsion mixte de triglycérides à chaîne moyenne et longue : spécialités PROPOFOL LIPURO ; ces formulations ont été développées afin de diminuer la teneur en propofol libre en phase aqueuse et ainsi de réduire l'intensité et la fréquence de la douleur (cf. RCP de PROPOFOL LIPURO 5 mg/ml). Compte tenu des limites méthodologiques et des difficultés d'interprétation des études ayant évalué les deux formulations (avec et sans triglycérides à chaîne moyenne) entre elles, la commission de la Transparence a conclu dans son avis du 24 juin 2009<sup>3</sup> que les spécialités PROPOFOL LIPURO 1 % n'apportaient pas d'ASMR V par rapport aux autres agents anesthésiques contenant du propofol en l'absence de preuve de supériorité en termes de tolérance.

Parmi les événements indésirables (EI) rapportés pour le propofol, les douleurs locales à l'injection sont des EI très fréquents<sup>4</sup> selon le RCP, indépendamment de la composition en triglycérides des spécialités, et concernent entre 32 % et 67 % des patients<sup>5</sup>.

Concernant la prise en charge de ces douleurs, aucune spécialité ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse.

La méta-analyse de Jalota et *al.*<sup>6</sup> de 2011 basée sur 177 études randomisées comparatives et ayant inclus 25 260 patients adultes a suggéré que la prévention de la douleur à l'injection du propofol pouvait être obtenue par son administration via la veine antécubitale, un prétraitement à la lidocaïne ou kétamine, ou l'utilisation avec une émulsion contenant des triglycérides à chaîne moyenne et des triglycérides à chaîne longue.

Les récentes recommandations de la Société européenne d'anesthésie<sup>7</sup> mentionnent la minimisation de la douleur liée à l'injection du propofol par la réduction de la concentration de propofol (à 0,5%), ou l'administration de lidocaïne ou opioïdes par voie intraveineuse avant administration.

Enfin, le RCP de certaines spécialités à base de propofol (PROPOFOL FRESENIUS et PROPOFOL LIPURO) préconise la minimisation des douleurs à l'induction par l'administration via de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale ou également par la co-administration de lidocaïne avec le propofol 10 mg/ml.

<sup>3</sup> Avis de la Commission du 24 juin 2009. Site HAS. [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/propofol\\_lipuro\\_-\\_ct-6360.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/propofol_lipuro_-_ct-6360.pdf) [accédé le 01/10/2019]

<sup>4</sup> Un EI qualifié comme très fréquent correspond à une fréquence < 1/10.

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 4 février 2015. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13905\\_PROPOFOL\\_LIPURO\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT13905&13919&13889.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13905_PROPOFOL_LIPURO_PIC_EI_Avis2_CT13905&13919&13889.pdf) [accédé le 01/10/2019]

<sup>6</sup> Jalota L, Kalira V, George E et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 ; 342

<sup>7</sup> Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 ; 35 : 6-24.

## 02.2 Douleurs post-opératoires et reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale

Les douleurs post-opératoires sont liées à l'agression tissulaire de l'acte chirurgical et sont présentes dès le réveil du patient. Elles durent en moyenne 48 à 72 heures selon le type de chirurgie avec une intensité dépendante de l'acte chirurgical et de la sensibilité des patients. Une identification des patients les plus vulnérables à la douleur (présence d'une douleur préopératoire, consommation d'opiacés au long cours, facteurs chirurgicaux et psychiques spécifiques) est recommandée en période préopératoire<sup>8</sup>.

La chirurgie abdominale est fréquemment associée à des douleurs et à un iléus post-opératoire, correspondant à l'inhibition fonctionnelle de l'activité motrice du tube digestif avec ralentissement du transit. Les douleurs et l'iléus post-opératoire font partie des principaux facteurs défavorables ralentissant la convalescence et donc susceptibles de conduire à une augmentation de la durée d'hospitalisation<sup>9</sup>. La mise en place d'un programme de réhabilitation rapide intervenant sur les périodes pré, per et postopératoires permet de contrecarrer ou limiter ces effets délétères de la chirurgie<sup>10</sup>.

Aucune spécialité ne dispose actuellement d'une AMM spécifique dans l'indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

La prise en charge actuelle des douleurs post-opératoires rapportée par la SFAR<sup>11</sup> repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou, l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique postopératoire. La prise d'opioïdes peut s'envisager dans le cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, occasionnant néanmoins de nombreux effets indésirables et pouvant notamment à forte dose entraîner une hyperalgésie et une pharmacodépendance. Les opioïdes sont par ailleurs également susceptibles de majorer l'iléus post-opératoire.

En 2014, la SFAR et la SFCD ont édité des recommandations spécifiques au programme de réhabilitation en chirurgie colorectale<sup>13</sup> et ont recommandé l'administration intraveineuse continue de lidocaïne (accord fort) dans le contexte de ce type de chirurgie dans un objectif d'accélérer la reprise du transit et de réduire la durée d'hospitalisation.

## 02.3 Couverture du besoin médical dans ces deux indications

**Concernant la prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse, compte tenu de la fréquence des douleurs à l'injection et du nombre limité d'alternatives disponibles afin de réduire ces douleurs, le besoin médical est considéré comme non couvert.**

**Concernant la prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale, il persiste un besoin à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces afin notamment de réduire la consommation d'opioïdes et de favoriser la reprise du transit intestinal. Le besoin médical est ainsi considéré comme non couvert.**

<sup>8</sup> SFAR. Aubrun F., Nouette Gaulain K., Fletcher D. et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim.* 2016; 2: 421–430

<sup>9</sup> HAS. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) : état des lieux et perspectives. Juin 2016.

<sup>10</sup> HAS. Programmes de réhabilitation rapide en chirurgie : état des lieux et perspectives. Rapport d'orientation. 2014.

<sup>11</sup> SFAR. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* 27 (2008), 1035 -41.

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 03.1 Médicaments

#### ► Indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse

Aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse.

Les récentes recommandations de la Société européenne d'anesthésie<sup>7</sup> mentionnent la possibilité de minimiser la douleur liée à l'injection du propofol par la réduction de la concentration de propofol (à 0,5%), ou l'administration de lidocaïne ou opioïdes par voie intraveineuse avant administration.

Le RCP de certaines spécialités à base de propofol (PROPOFOL FRESENIUS et PROPOFOL LIPURO) préconise la minimisation des douleurs à l'induction par l'utilisation de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale ou également par la co-administration de lidocaïne avec le propofol 10 mg/ml.

Il n'existe ainsi pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux en indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol.

#### ► Indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale

Aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

La prise en charge actuelle du traitement des douleurs post-opératoires citées par les recommandations de la SFAR<sup>12</sup> repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou, l'analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique postopératoire.

Il n'existe ainsi pas de comparateur cliniquement pertinent médicamenteux en indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

### 03.2 Comparateurs non médicamenteux

#### ► Indication d'accélération de la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale

Les recommandations de la SFAR en association avec la Société française de chirurgie digestive (SFCD)<sup>13</sup> ont mentionné qu'il est probablement recommandé la mastication de gommes (chewing-gum) afin de réduire la durée de l'iléus post-opératoire après chirurgie colorectale.

#### ► Conclusion

**Dans l'indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

**Dans l'indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

---

<sup>12</sup> SFAR. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 27 (2008), 1035 -41.

<sup>13</sup> Alfonsi P, Slim K, Chauvin M et al. SFA/SFCD. Guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 ; 33 : 370-84

## 04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

LIDOCAINE AGUETTANT dispose d'une AMM nationale.

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT. Les données fournies par le laboratoire sont celles sur lesquelles a reposé l'AMM et sont issues de la littérature.

Concernant l'indication de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intraveineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de un an, le laboratoire a fourni :

- chez l'adulte : neuf études<sup>14,15,16,17,18,19,20,21,22</sup> dont une sera retenue :
  - o une méta-analyse issue de la Cochrane Collaboration<sup>14</sup> ayant évalué l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV par rapport à un placebo dans la prévention des douleurs de haute intensité liée à l'injection de propofol.
  
- Ne seront pas retenues :
  - o une étude<sup>15</sup> monocentrique randomisée en double-aveugle ayant évalué la lidocaïne à une dose supérieure à celle validée par l'AMM dans cette indication (dose de 50 mg),
  - o une étude descriptive<sup>17</sup> pour laquelle aucune hypothèse statistique n'a été formulée, aucun critère de jugement défini et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé,
  - o une étude indienne<sup>18</sup> ayant évalué la lidocaïne par rapport à un traitement non disponible en France (ramosetron)
  - o quatre études monocentriques<sup>16,19,20,22</sup> portant exclusivement sur des populations asiatiques, ne permettant pas la transposabilité des données,
  - o un abstract<sup>21</sup>
  
- chez l'enfant : une méta-analyse<sup>23</sup> ayant évalué l'efficacité de la lidocaïne IV en prévention de la douleur associée à l'injection de propofol chez l'enfant

---

<sup>14</sup> Euasobhon P, Dej-Arkorn S, Siriussawakul A et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 18;2:

<sup>15</sup> Galgon RE, Strube P, Heier J et al. Magnesium sulfate with lidocaine for preventing propofol injection pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Anesth.* 2015 ; 29 : 206-11

<sup>16</sup> Sun J, Zhou R, Lin W et al. Magnesium Sulfate Plus Lidocaine Reduces Propofol Injection Pain: A Double-blind, Randomized Study. *Clin Ther.* 2016 ;38 :31-8

<sup>17</sup> Alipour M, Tabari M, Alipour M. Paracetamol, ondansetron, granisetron, magnesium sulfate and lidocaine and reduced propofol injection pain. *Iran Red Crescent Med J.* 2014 ; 16

<sup>18</sup> Singh D, Jagannath S, Priye S et al. Prevention of propofol injection pain: Comparison between lidocaine and ramosetron. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 ; 30 : 213-6

<sup>19</sup> Lee EH, Lee HM, Chung CH et al. Impact of intravenous lidocaine on myocardial injury after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth.* 2011 ; 106 :487-93.

<sup>20</sup> Jeong M, Yoon H. Comparison of the effects of lidocaine pre-administration and local warming of the intravenous access site on propofol injection pain: Randomized, double-blind controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2016 ; 61: 209-18

<sup>21</sup> Terada N, Takubo I, Fujinaka W et al. [Effectiveness of local cooling and lidocaine administration for prevention of pain upon injection of propofol]. *Masui.* 2014 ; 63 : 836-40.

<sup>22</sup> Kim E, Kim CH, Kim HK et al. Effect of nitrous oxide inhalation on pain after propofol and rocuronium injection. *J Anesth.* 2013 ; 27 :868-73

<sup>23</sup> Lang BC, Yang CS, Zhang LL et al. Efficacy of lidocaine on preventing incidence and severity of pain associated with propofol using in pediatric patients: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017 ; 96

Concernant l'indication de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte, le laboratoire a fourni quatre méta-analyses<sup>24,25,26,27,28</sup>

- une méta-analyse issue de la Cochrane Collaboration et son actualisation récente datant de 2018<sup>24,25</sup> ayant évalué l'efficacité de la lidocaïne sur les douleurs post-opératoires dans des interventions chirurgicales diverses (dont des interventions de chirurgie abdominale)
- trois méta-analyses plus anciennes (respectivement 2008, 2012 et 2015)<sup>26,27,28</sup> ayant évalué l'efficacité de la lidocaïne sur les douleurs post-opératoires dans le cadre de chirurgies abdominales spécifiquement

## 05.1 Efficacité

### 5.1.1 Prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse

#### ► Chez l'adulte (> 13 ans)

Une méta-analyse issue de la Cochrane Collaboration (Euasobhon et al. 2016<sup>14</sup>) a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV dans la prévention des douleurs de haute intensité liées à l'injection de propofol.

Ont été sélectionnées les études randomisées comparant la lidocaïne IV par rapport au placebo ou à toute autre intervention indiquée dans la réduction de la sévérité de la douleur chez les patients recevant une injection de propofol. Les patients pouvaient également recevoir un traitement adjuvant (*i.e.* remifentanyl, kétamine...).

Ont été inclus les patients âgés de 13 ans ou plus ayant reçu du propofol en IV.

Le critère de jugement principal évalué a été l'incidence des douleurs de haute intensité (correspondant aux douleurs modérées à sévères) lors d'une injection de propofol.

Les critères de jugement secondaires évalués ont été l'incidence de la douleur et la satisfaction des patients.

Au total, 82 études comparatives randomisées ont été incluses dans la méta-analyse parmi lesquelles 71 études ont évalué la douleur de haute intensité lors de l'injection de propofol (critère de jugement principal) soit 8 845 patients. Toutes les études ont comparé la lidocaïne par rapport au placebo et tous les patients inclus avaient un score ASA<sup>29</sup> entre I et III sous chirurgie programmée. La valeur I<sup>2</sup> du test d'hétérogénéité entre les études pour cette analyse n'est pas rapportée dans la publication. Les résultats ont suggéré une incidence des douleurs de haute intensité lors de l'injection de propofol de 11,8 % (IC<sub>95%</sub> [9,7% ; 13,8%]) versus 37,9 % (IC<sub>95%</sub> [33,4% ; 43,1] dans le groupe lidocaïne).

Concernant l'incidence globale de la douleur (toute intensité confondue), critère de jugement secondaire, celle-ci a été évaluée au cours de 82 études ayant inclus 10 350 patients. La valeur I<sup>2</sup> du test d'hétérogénéité entre les études pour cette analyse n'est pas rapportée dans la publication. Les résultats ont suggéré une incidence des douleurs lors de l'injection de propofol de 30,2 % (IC<sub>95%</sub> [26,7% ; 33,7%]) dans le groupe lidocaïne versus 63,7 % (IC<sub>95%</sub> [60% ; 67,9%]) dans le groupe comparateur.

<sup>24</sup> Kranke P, Jokinen J, Pace NL et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; (7).

<sup>25</sup> Weibel S, Jelting Y, Pace NL et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ; 6.

<sup>26</sup> Marret E, Rolin M, Beaussier M et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008 ; 95 :1331-8.

<sup>27</sup> Sun Y, Li T, Wang N et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2012 ; 55 :1183-94

<sup>28</sup> Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR et al. Efficacy of Intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia Following Laparoscopic Surgery: A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2015 ; 39 : 2220-34.

<sup>29</sup> Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) définit le statut du patient et est coté de I (patient en bonne santé) à VI (patient en état de mort cérébrale). Le score ASA de III rapporté dans la méta-analyse définit un patient présentant une atteinte systémique sévère.

## ► Chez l'enfant

Une méta-analyse (Lang et al. 2017<sup>23</sup>) a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV dans la prévention des douleurs liées à l'injection de propofol chez l'enfant.

Ont été sélectionnées les études randomisées comparant la lidocaïne IV par rapport aux autres traitements médicamenteux (solution saline, kétamine, alfentanil et propofol lipuro) indiqués dans la prévention de la douleur chez les patients recevant une injection de propofol.

Ont été inclus les patients âgés de moins de 18 ans avec un score ASA entre I et II<sup>30</sup> et ayant reçu du propofol en induction au cours de différentes interventions chirurgicales, procédure de diagnostic et soins ambulatoires.

Le critère de jugement principal évalué a été l'incidence de la douleur à l'injection ; en cas de scores de mesures similaires entre les études, le degré de sévérité de la douleur a été également évalué.

Les critères de jugement secondaires évalués ont été relatifs à la tolérance et ne seront par conséquent pas décrits.

Au total, 11 études comparatives randomisées ayant inclus 1743 patients ont été incluses dans la méta-analyse parmi lesquelles 9 études (n=1514 patients) ont évalué l'incidence de la douleur lors de l'injection de propofol dont 6 études (n=853 patients) ont évalué l'incidence de la douleur à l'injection selon les degrés de sévérité.

Les résultats sur le critère de jugement principal d'incidence des douleurs à l'injection de propofol ont été les suivants :

- lidocaïne vs solution saline : 4 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 448 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2 = 38\%$ ). Il a été suggéré une incidence plus faible des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe solution saline (22,1% vs 66,8%, RR = 0,34 IC<sub>95%</sub> [0.26 ; 0.43] ;
- lidocaïne versus propofol lipuro : seules 2 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 163 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 9\%$ ). Il n'a pas été montré de différence significative sur l'incidence des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe propofol lipuro (30,5% vs 46,9%, RR = 0,68 ; IC<sub>95%</sub> [0,46 ; 1,00], NS) ;
- lidocaïne versus kétamine ou alfentanil : seules 2 études ont été incluses pour l'analyse versus kétamine (ayant inclus 238 patients) et 3 études pour l'analyse versus alfentanil (ayant inclus 230 patients) respectivement. L'hétérogénéité entre les études a été respectivement élevée dans la première analyse ( $I^2 = 99\%$ ) et faible dans la seconde analyse ( $I^2 = 11\%$ ). Il a été suggéré une absence de différence sur l'incidence des douleurs et la sévérité des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe kétamine ou alfentanil.

### 5.1.2 Prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte

#### ► Efficacité de la lidocaïne dans tous types d'interventions chirurgicales

Une méta-analyse issue de la Cochrane (Kranke et al. 2015<sup>24</sup>) actualisée en 2018 (Weibel et al. 2018<sup>25</sup>) a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV en périopératoire sur les douleurs post-opératoires et la récupération après chirurgie par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à une analgésie épidurale thoracique.

Ont été sélectionnées les études randomisées comparant la lidocaïne IV en périopératoire par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à une analgésie épidurale thoracique. L'injection de lidocaïne devait avoir débuté en périopératoire avant l'incision et continuer jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans ayant subi tout type d'intervention chirurgicale programmée ou urgente seulement si l'intervention nécessitait une anesthésie générale.

Trois critères de jugement principaux ont été définis et évalués : le score de douleur post-opératoire<sup>31</sup>, l'iléus post-opératoire et la récupération de la fonction gastrointestinale<sup>32</sup>.

<sup>30</sup> Le score ASA de II correspond à un patient avec une atteinte systémique modérée.

Parmi les critères de jugement secondaires, ont été évalués : la durée de l'hospitalisation et la consommation d'opiacés post-opératoires.

Au total, 68 études comparatives randomisées ont été incluses dans la méta-analyse. La quasi-totalité des études (66/68) ont comparé la lidocaïne par rapport au placebo ou l'absence de traitement. Seules 2 études ont comparé la lidocaïne par rapport à l'analgésie épidurale thoracique. Parmi les interventions chirurgicales évaluées, 32% (n=22/68) des études ont concerné une chirurgie abdominale ouverte, 30% (n=20/68) ont concerné une chirurgie abdominale par laparoscopie et 38% (n=26/68) ont concerné une chirurgie autre.

#### Résultats sur les critères de jugement : lidocaïne versus placebo ou absence de traitement :

- sur le score de douleur post-opératoire<sup>31</sup> selon les délais d'évaluation ; les données étaient les suivantes :
  - o évaluation précoce (1 à 4 heures, salle de réveil) : 29 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1656 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 79\%$ ). Il a été suggéré une diminution du score de douleur entre le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo/absence de traitement : différence moyenne standardisée = -0,50, IC<sub>95%</sub> [-0,72 ; -0,28]. Cette différence observée correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,37 cm et 2,48 cm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 cm.
  - o évaluation intermédiaire à 24 heures : 33 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1847 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 20\%$ ). Il a été suggéré une diminution du score de douleur entre le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo/absence de traitement : différence moyenne standardisée = -0,14, IC<sub>95%</sub> [-0,25 ; -0,04]. Cette différence observée correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,10 cm et 0,48 cm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 cm.
  - o évaluation tardive à 48 heures : 24 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1404 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2 = 42\%$ ). Il a été suggéré une absence de différence entre les deux groupes sur la réduction du score de douleur.
- pour les autres critères de jugement principaux :
  - o incidence de l'iléus post-opératoire : 4 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 273 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 0\%$ ). Il a été suggéré des taux d'incidence de 4,4% dans le groupe lidocaïne vs 13,1% dans le groupe comparateur : RR= 0,37, IC<sub>95%</sub> [0,15 ; 0,87].
  - o délai de survenue des premiers mouvements intestinaux/défécation : 12 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 684 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 62\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne entre les deux groupes de -7,92 heures, IC<sub>95%</sub> [-12,71 ; -3,13].
  - o délai de survenue du premier gaz : 13 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 785 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 63\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne entre les deux groupes de -4,09 heures, IC<sub>95%</sub> [-6,30 ; -1,87];
- les résultats sur les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires compte-tenu de la multiplicité des analyses, sont présentés à titre indicatif :
  - o consommation d'opiacés post-opératoires : 40 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 2201 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 73\%$ ). La différence moyenne entre les deux groupes a été de -4,52 mg morphine équivalents, IC<sub>95%</sub> [-6,25 ; -2,79] ;

<sup>31</sup> Les scores de douleur post-opératoire évalués ont été les suivants : échelle EVA de 0 à 100 mm, EVA de 0 à 10 cm et échelle NRS de 0 à 10.

<sup>32</sup> La récupération de la fonction gastro-intestinale correspondait à la reprise des événements cliniques suivants : défécation, gaz, mouvements/bruits intestinaux.

- durée d'hospitalisation : 32 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 2077 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 69\%$ ). La différence moyenne entre les deux groupes a été de -0,37 jour, IC<sub>95%</sub> [-0,60 ; -0,15].

#### ► Efficacité de la lidocaïne dans les interventions chirurgicales abdominales

Le laboratoire a fourni 3 méta-analyses plus anciennes<sup>26,27,28</sup>, dont la grande majorité des études ont été incluses dans la méta-analyse Cochrane Collaboration précédemment détaillée (Kranke et al. 2015/Weibel et al. 2018), et ayant évalué spécifiquement l'efficacité de la lidocaïne sur les douleurs post-opératoires après chirurgie abdominale.

La méta-analyse de Marret et al. 2008 a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne IV par rapport au placebo sur la réduction de la durée de l'iléus post-opératoire après chirurgie abdominale. Cette méta-analyse a inclus 8 études cliniques randomisées en double-aveugle ayant inclus 320 patients au total.

Les résultats sur le critère de jugement principal de diminution de la durée de l'iléus post-opératoire ont été les suivants : 7 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 300 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2=90,6\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la diminution de la durée de l'iléus post-opératoire dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo de -8,36 heures ; IC<sub>95%</sub> [-13,24 ; -3,47]

Les résultats sur les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires compte-tenu de la multiplicité des analyses, sont présentés à titre indicatif :

- durée d'hospitalisation après chirurgie : 5 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 220 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2 = 46,7\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la durée d'hospitalisation après chirurgie entre les deux groupes de -0,84 jours IC<sub>95%</sub> [-1,38 ; -0,31],
- score de douleur post-opératoire à 24 heures (mesuré sur une échelle EVA de 0 à 100 mm) : 6 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 250 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 63,6\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée (différence moyenne standardisée sur la douleur post-opératoire à 24 heures entre les deux groupes de -5,93 IC<sub>95%</sub> [-9,63 ; -2,23];

La méta-analyse de Sun et al. 2012 a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne IV par rapport au placebo ou un groupe comparateur sans traitement sur les douleurs post-opératoires et la récupération de la fonction gastrointestinale après chirurgie abdominale. Cette méta-analyse a inclus 21 études cliniques randomisées ayant inclus 1108 patients au total. A noter que les critères de jugement ont été listés sans définir les critères de jugement principaux/secondaires.

Les résultats ont été les suivants :

- consommation d'opiacés (en mg d'équivalent morphine) post-opératoire 48 heures après chirurgie : 14 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 787 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2=46,1\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la consommation d'opiacés dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo de -7,04 mg [IC<sub>95%</sub> [-10,40 ; -3,68]
- douleur post-opératoires sur l'échelle EVA 0-100 mm :
  - 6 heures après chirurgie au repos : 11 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 680 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 90,6\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur le score de douleur post-opératoire entre les deux groupes de -8,07 mm (IC<sub>95%</sub> [-14,69 ; -1,49],
  - au cours de l'activité : 7 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 420 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 82\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur le score de douleur post-opératoire entre les deux groupes de -10,56 mm ; IC<sub>95%</sub> [-16,89 ; -4,23]
- délai de survenue des premiers gaz : 8 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 362 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 62,8\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur le délai des premiers gaz entre les deux groupes de -6,92 heures, IC<sub>95%</sub> [-9,21 ; -4,63]

- délai de survenue des premiers mouvements intestinaux : 5 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 192 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 0\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur le délai de premiers mouvements intestinaux entre les deux groupes de -11,74 heures, IC<sub>95%</sub> [-16,97 ; -6,51] ;
- durée de séjour hospitalier après chirurgie ouverte : 5 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 182 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2 = 37,3\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la durée de séjour hospitalier après chirurgie ouverte de - 0,71 jours, IC<sub>95%</sub> [-1,35 ; -0,07]

La méta-analyse de Ventham et al. 2015 a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne IV par rapport à un placebo ou traitement standard sur la réduction de la douleur post-opératoire après chirurgie laparoscopique. Cette méta-analyse a inclus 14 études cliniques randomisées ayant inclus 742 patients au total.

Les résultats sur le critère de jugement principal de consommation d'opiacés (en mg d'équivalent morphine) à 24 heures post-opératoires ont été les suivants : 6 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 355 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 78,70\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la consommation d'opiacés à 24 heures dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe comparateur de -7,62 mg IC<sub>95%</sub> [12,37 ; -2,86]

Les résultats sur les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires compte-tenu de la multiplicité des analyses, sont présentés à titre indicatif :

- consommation cumulative d'opiacés : 8 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 430 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 86,67\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée sur la consommation d'opiacés cumulative entre les deux groupes de -5,93 mg IC<sub>95%</sub> [-11,07 ; -0,79]
- score de la douleur NRS<sup>33</sup> au repos à :
  - o 2 heures post-opératoires : 8 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 430 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 98,18\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée entre les deux groupes de -1,14 ; IC<sub>95%</sub> [-1,87 ; -0,41]
  - o 12 heures post-opératoires : 6 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 317 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 97,46\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée entre les deux groupes de -1,09, IC<sub>95%</sub> [-1,67 ; -0,51],
  - o 24 heures post-opératoires : 10 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 538 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 92,81\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne standardisée entre les deux groupes de -0,42, IC<sub>95%</sub> [-0,76 ; -0,08]
- Il a été suggéré une absence de différence entre les deux groupes sur le score de la douleur à 48 heures, la récupération gastro-intestinale et la durée d'hospitalisation.

## 05.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été rapportée dans le dossier.

## 05.3 Tolérance

### 5.3.1 Données issues des études cliniques

Les événements indésirables concernant la lidocaïne ont été rarement rapportés dans les méta-analyses citées.

<sup>33</sup> Le score de douleur NRS a été évalué par une échelle cotée de 0 (absence de douleur) à 10 (pire douleur possible)

### 5.3.2 Données d'usage hors AMM

Le laboratoire a fourni une revue des cas de mésusage et utilisations hors AMM répertoriés pour les spécialités LIDOCAINE, solution injectable de la date de première AMM à la date de gel du 31 décembre 2015.

Au total, 80 notifications d'usage non conforme de la lidocaïne ont été rapportées (toutes notifiées en France) parmi lesquelles 77 notifications de mésusage. La majorité des cas de mésusage (61/77) ont concerné l'administration par voie IV.

Un total de 47 cas a impliqué des utilisations hors AMM. La plupart des utilisations hors AMM (37/47 cas) ont concerné des administrations de lidocaïne en analgésie :

- en prémédication pour atténuer la douleur liée à l'injection de Propofol (14 notifications).
- douleurs périopératoires (8 notifications).
- douleurs liées aux pancréatites (5 notifications)
- douleurs neuropathiques (2 notifications)
- douleurs, autres (7 notifications)

Parmi les 80 notifications d'usage non conformes, 20 ont été associés à des effets indésirables dont 10 concernaient une utilisation non conforme par voie IV :

- 3 cas concernaient l'utilisation de lidocaïne en anesthésie générale : un cas de surdosage (avec examen neurologique anormal, des mouvements cloniques et une instabilité hémodynamique) et 2 cas de réactions allergiques. A noter que 2 autres notifications de réaction allergique suite à l'administration de lidocaïne en IV ont été rapportées dans un contexte évoquant une anesthésie générale sans que l'indication soit clairement stipulée.

La revue précise les éléments suivants : « *Ce qui ressort de la revue de ces 5 cas, c'est que les événements associés ne semblent pas particulièrement liés au mésusage lui-même. Des réactions allergiques peuvent survenir suite à administration via n'importe quelle voie ; de plus, dans les cas concernés, des produits allergisants administrés concomitamment étaient considérés comme suspects* ».

Concernant le cas de surdosage ayant entraîné des effets indésirables, en particulier neurologiques, la part de responsabilité attribuable au mésusage est difficile à évaluer, du fait du surdosage associé.

- 4 cas concernaient l'administration de lidocaïne par voie IV pour réaliser des blocs régionaux, mais à des doses non recommandées : utilisation de lidocaïne 10 mg/mL et 20 mg/mL alors que seule la lidocaïne 5 mg/mL a cette indication. Les événements associés (convulsions, arrêt cardiaque) ont été plus évocateurs d'un surdosage en lidocaïne.
- un cas concernait un arrêt cardiaque suite à une administration de lidocaïne en IV dans le contexte d'une analgésie post-opératoire. »

### 5.3.3 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission<sup>2</sup>, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques suivantes (cf. annexe) :

- « 4.1. Indication thérapeutiques » : ajout des extensions d'indications par voie IV concernées par cet avis ;
- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout des posologies et modes d'administration lors de l'administration par voie IV ;
- « 4.3. Contre-indications » : suppression de l'administration par voie IV aux concentrations supérieures à 5 mg/ml ;
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde sur l'administration concomitante de lidocaïne IV et d'anesthésiques locaux, ajout du risque d'hypotension et bradycardie avec l'anesthésie épidurale et des recommandations de prise en charge ;
- « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout d'information sur l'utilisation de la lidocaïne chez la femme enceinte ou lors de l'allaitement ;

- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout de données relatives à l'utilisation de la lidocaïne par voie IV.

La rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP n'a pas été modifiée depuis la dernière soumission à la Commission<sup>2</sup>. Pour rappel, les effets indésirables rapportés avec la lidocaïne sont les suivants :

Fréquence	Système	Effets
Commun (> 1/100 à < 1/10)	Circulatoire	Hypotension, bradycardie (essentiellement lors d'une anesthésie péridurale)
Rare (> 1/10 000 à < 1/1000)	Circulatoire	Dépression myocardique ou arrêt cardiaque (provoqué par un surdosage absolu ou relatif).
	SNC	Perte de conscience ou convulsions généralisées (surdosage)
	Général	Réactions allergiques, et dans les cas les plus graves, choc anaphylactique.

## 05.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml, SANS CONSERVATEUR solution injectable dans les extensions d'indication suivantes spécifiques à une administration par voie IV repose sur des données issues de la littérature.

### ► Concernant l'indication en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse, chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an

Une méta-analyse issue de la Cochrane Collaboration (Eusasobhon et al. 2016)) a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV par rapport au placebo dans la prévention des douleurs de haute intensité ((correspondant aux douleurs modérées à sévères) liées à l'injection de propofol chez les patients âgés de 13 ans ou plus. La valeur I<sup>2</sup> du test d'hétérogénéité ente les études pour cette analyse n'est pas rapportée dans la publication. Les résultats ont suggéré une incidence plus faible des douleurs de haute intensité lors de l'injection de propofol (critère de jugement principal) dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe comparateur : 11,8 % (IC<sub>95%</sub> [9,7% ; 13,8%]) versus 37,9 % (IC<sub>95%</sub> [33,4% ; 43,1%]).

Une méta-analyse (Lang et al. 2017) a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV par rapport aux autres traitements médicamenteux (solution saline, kétamine, alfentanil et propofol lipuro) dans la prévention des douleurs liée à l'injection de propofol chez l'enfant. Le critère de jugement principal évalué a été l'incidence de la douleur à l'injection ; en cas de scores de mesures similaires entre les études, le degré de sévérité de la douleur a été également évalué.

Les résultats ont été les suivants sur l'incidence de la douleur à l'injection de propofol :

- lidocaïne vs solution saline : 4 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 448 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études (I<sup>2</sup> =38%). Il a été suggéré une incidence plus faible des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe solution saline (22,1% vs 66,8%, RR = 0,34 IC<sub>95%</sub> [0.26 ; 0.43],
- lidocaïne versus propofol lipuro : seules 2 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 243 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études (I<sup>2</sup> =38%). Il n'a pas été montré de différence significative sur l'incidence des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe propofol lipuro (30,5% vs 46,9%, RR = 0,68 ; IC<sub>95%</sub> [0,46 ; 1,00], NS) ;
- lidocaïne versus kétamine ou alfentanil : seules 2 études ont été incluses pour l'analyse versus kétamine (ayant inclus 238 patients) et 3 études pour l'analyse versus alfentanil (ayant inclus 230 patients) respectivement. L'hétérogénéité entre les études a été respectivement élevée dans la première analyse (I<sup>2</sup>=99%) et faible dans la seconde analyse (I<sup>2</sup>=11%). Il a été suggéré une absence de différence sur l'incidence des douleurs et la sévérité des douleurs lors de l'injection de propofol dans le groupe lidocaïne par rapport au groupe kétamine ou alfentanil.

## ► Concernant l'indication chez l'adulte en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale

Les résultats reposent principalement sur une méta-analyse récente issue de la Cochrane Collaboration (Kranke et al. 2015) actualisée en 2018 (Weibel et al. 2018) et qui a eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne administrée en IV en périopératoire sur les douleurs post-opératoires et la récupération après chirurgie par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à une analgésie épidurale thoracique.

Trois critères de jugement principaux ont été définis et évalués : le score de douleur post-opératoire, l'iléus post-opératoire et la récupération de la fonction gastrointestinale.

Les résultats sur le score de douleur post-opératoire entre le groupe lidocaïne et le groupe placebo/absence de traitement ont été les suivants selon les délais d'évaluation :

- évaluation précoce (1 à 4 heures, salle de réveil) : 29 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1656 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 79\%$ ). Il a été suggéré une diminution du score de douleur entre le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo/absence de traitement : différence moyenne standardisée = -0,50, IC<sub>95%</sub> [-0,72 ; -0,28]. Cette différence observée correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,37 cm et 2,48 cm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 cm.
- évaluation intermédiaire à 24 heures : 33 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1847 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 20\%$ ). Il a été suggéré une diminution du score de douleur entre le groupe lidocaïne par rapport au groupe placebo/absence de traitement : différence moyenne standardisée = -0,14, IC<sub>95%</sub> [-0,25 ; -0,04]. Cette différence observée correspondait à une réduction moyenne de la douleur entre 0,10 cm et 0,48 cm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 cm.
- évaluation tardive à 48 heures : 24 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 1404 patients). L'hétérogénéité a été modérée entre les études ( $I^2 = 42\%$ ). Il a été suggéré une absence de différence entre les deux groupes sur la réduction du score de douleur.

Pour les autres critères de jugement principaux, les résultats ont été les suivants :

- incidence de l'iléus post-opératoire : 4 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 273 patients). L'hétérogénéité a été faible entre les études ( $I^2 = 0\%$ ). Il a été suggéré des taux d'incidence de l'iléus post-opératoire de 4,4% dans le groupe lidocaïne vs 13,1% dans le groupe comparateur : RR= 0,37, IC<sub>95%</sub> [0,15 ; 0,87].
- délai de survenue des premiers mouvements intestinaux/défécation : 12 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 684 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 62\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne sur le délai de survenue de premiers mouvements intestinaux entre les deux groupes de -7,92 heures, IC<sub>95%</sub> [-12,71 ; -3,13].
- délai de survenue du premier gaz : 13 études ont été incluses pour cette analyse (incluant 785 patients). L'hétérogénéité a été élevée entre les études ( $I^2 = 63\%$ ). Il a été suggéré une différence moyenne sur le délai de survenue de premier gaz entre les deux groupes de -4,09 heures, IC<sub>95%</sub> [-6,30 ; -1,87] ;

Au total, les données issues de la littérature, de faible niveau de preuve, ont suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo :

- sur l'incidence des douleurs liées à l'injection au propofol et,
- sur les scores de douleur post-opératoire précoces (1 à 4h après l'intervention, en salle de réveil puis à 24h), l'incidence de l'iléus post-opératoire et les délais de survenue des premiers mouvements intestinaux/premier gaz. Il est à noter une hétérogénéité élevée à modérée entre les études ayant évalué la lidocaïne administrée en IV en périopératoire pour la majorité des critères de jugement principaux évalués (n=4/6), limitant ainsi la portée de ces résultats.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml, SANS CONSERVATEUR solution injectable sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml, SANS CONSERVATEUR solution injectable n'a pas été démontré, faute de donnée.

En conséquence, LIDOCAINE AGUETTANT n'apporte pas de réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

## 05.5 Programme d'études

Sans objet.

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 06.1 Prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse

Les recommandations 2015 de la société européenne d'endoscopie gastrointestinale (ESGE)/gastroentérologie (ESG)<sup>34</sup> rappellent la fréquence de la douleur à l'injection de propofol lors d'endoscopie digestive et mentionnent l'usage de la lidocaïne en prévention de ces douleurs. Les recommandations 2017 de la Société européenne d'anesthésie<sup>7</sup> mentionnent également la minimisation de la douleur liée à l'injection du propofol par la réduction de la concentration de propofol (à 0,5%), ou l'administration de lidocaïne ou opioïdes par voie intraveineuse avant administration.

A noter que le RCP actuel de certaines spécialités à base de propofol (PROPOFOL FRESENIUS et PROPOFOL LIPURO) préconise la minimisation des douleurs à l'induction par l'utilisation de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale ou également par la co-administration de lidocaïne avec le propofol 10 mg/ml.

**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'enfant et l'adulte.**

### 06.2 Prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale

En 2014, la SFAR et la SFCD ont édité des recommandations spécifiques au programme de réhabilitation en chirurgie colorectale<sup>13</sup> et ont recommandé l'administration intraveineuse continue de lidocaïne (accord fort) dans le contexte de ce type de chirurgie.

En 2016, la SFAR a actualisé ses recommandations de prise en charge de la douleur postopératoire<sup>8,13</sup>. Elle mentionne qu'il est « probablement recommandé d'administrer de la lidocaïne en intraveineux et en continu à la dose d'1 à 2 mg/kg en bolus intraveineux suivi de 1 à 2 mg/kg/h, chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie périnerveuse ou périurale concomitante dans le but de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation ». Il est précisé par ailleurs que « des comparaisons entre la lidocaïne intraveineuse et les techniques d'analgésie locorégionale permettraient de préciser la place de chacune des techniques ».

Les recommandations américaines 2016<sup>35</sup> mentionnent l'administration de la lidocaïne IV chez les patients adultes devant subir une chirurgie abdominale ouverte ou par laparoscopie et ne présentant pas de contre-indications, avec un niveau de preuve modéré.

---

<sup>34</sup> Dumonceau JM, Riphaus A, Schreiber F et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015. *Endoscopy*. 2015 Dec;47(12):1175-89.

<sup>35</sup> Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American

**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR**, solution injectable est un traitement de première intention en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.

La Commission souligne que conformément au RCP, il convient d'arrêter la perfusion continue de lidocaïne IV à la fin de l'intervention chirurgicale. Si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire, le patient devra être monitoré en salle de surveillance post-interventionnelle. Le RCP précise par ailleurs que l'usage de la seringue électrique est recommandé pour la perfusion continue.

A noter que seul le dosage LIDOCAINE AGUETTANT à 10 mg/ml est concerné par ces extensions d'indications spécifiques par voie IV. Le dosage 5 mg/ml actuellement disponible est autorisé par voie IV, mais uniquement dans le contexte d'une anesthésie régionale. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté.

## **07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **07.1 Service Médical Rendu**

#### **7.1.1 Prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.**

► Les douleurs liées à l'injection du propofol par voie intraveineuse dans le cadre de sédation ou anesthésie générale sont fréquentes et concernent jusqu'à deux tiers des patients.

► LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement à visée préventive des douleurs liées à l'injection de propofol.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est important dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses.

► LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention dans la prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des douleurs liées à l'injection de propofol,
- de leur incidence,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de données sur la qualité de vie,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo),

LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est important en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an et aux posologies de l'AMM.**

### **7.1.2 En prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte**

► Les douleurs post-opératoires sont fréquentes et d'intensité dépendante de l'acte chirurgical et de la sensibilité des patients. L'interruption du transit intestinal post-opératoire en chirurgie abdominale fait partie des principaux facteurs défavorables ralentissant la convalescence et donc susceptibles de conduire à une augmentation de la durée d'hospitalisation.

► LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR est important dans cette indication.

► Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses

► LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est un traitement de première intention en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des douleurs post-opératoires et/ou le ralentissement du transit intestinal,
  - de leur incidence,
  - du besoin médical non couvert,
  - de l'absence de données sur la qualité de vie,
  - de l'absence de données robustes sur un éventuel impact sur l'organisation des soins, et notamment sur la réduction de la durée d'hospitalisation post-opératoire,
  - de l'absence de réponse au besoin identifié (données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo),
- LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est important en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte et aux posologies de l'AMM.**

## **07.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **► Prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an**

Compte tenu des données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo sur l'incidence des douleurs liées à l'injection au propofol, la Commission considère que LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.

► **Prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte**

Compte tenu des données limitées issues de méta-analyses ayant suggéré une efficacité modérée de la lidocaïne IV par rapport au placebo sur les scores de douleur post-opératoire précoces, l'incidence de l'iléus post-opératoire et les délais de survenue des premiers mouvements intestinaux/premier gaz, avec une hétérogénéité élevée rapportée entre les études limitant ces résultats, la Commission considère que LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale chez l'adulte.

### **07.3 Population cible**

La population cible de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, est définie par :

- les adultes et les enfants de plus d'un an recevant de la lidocaïne en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse
- les adultes recevant de la lidocaïne en prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.

Pour rappel, le propofol est indiqué :

- pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale chez les adultes et enfants de plus de 1 mois
- pour la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 mois ;
- pour la sédation des patients ventilés âgés de plus de 16 ans en unité de soins intensifs

Selon les données issues du PMSI 2018 rapportées par l'ATIH, 815 000 patients ont été hospitalisés en réanimation, soins intensifs ou surveillance continue en 2018.

Selon les données issues du PMSI 2018 rapportées par l'ATIH, 4,8 millions de patients ont été hospitalisés en chirurgie en 2018. Parmi ces patients, 54,5 % ont eu une intervention en chirurgie ambulatoire soit 2,62 millions de patients. A l'inverse, 2,18 millions ont eu une hospitalisation complète dans le cadre d'une chirurgie majeure, correspondant à l'indication concernée. Parmi ces patients, la majorité ont eu une anesthésie générale par propofol et sont ainsi inclus dans la population de l'AMM.

**Il est difficile d'estimer précisément la population cible de LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR dans l'indication globale de l'AMM. Celle-ci serait d'environ 3 millions de patients par an.**

## 08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019 Date d'examen des observations écrites : 20 novembre 2019
Parties prenantes / Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<b><u>LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable</u></b> <b>B/10 flacons en verre de 20 ml (CIP : 34009 362 725 4 5)</b> <b>B/10 ampoules en polypropylène de 10 ml (CIP : 34009 277 225 0 9)</b>
Demandeur	Laboratoire AGUETTANT
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 24/10/1995 Extensions d'indication faisant l'objet du présent avis : 12/11/2018 Rectificatifs d'AMM : cf. annexe
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	N            Système nerveux central N01        Anesthésique N01B       Anesthésique local N01BB     Anesthésique local à liaison amide N01BB02   Lidocaïne

### 08.1 Autres indications de l'AMM

LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable a initialement l'AMM en anesthésie loco-régionale chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an et est remboursable dans cette indication.

## 09 ANNEXE - TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE LIDOCAINE AGUETTANT 10 MG/ML SANS CONSERVATEUR, SOLUTION INJECTABLE, SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b> Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 an.</p>	<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b> LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable est utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an : <ul style="list-style-type: none"> <li>o en anesthésie loco-régionale,</li> <li>o en prévention des douleurs liées à l'injection de propofol par voie intra-veineuse.</li> </ul> </li> <li>- chez l'adulte par voie intra-veineuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>o en prévention des douleurs post-opératoires,</li> <li>o afin d'accélérer la reprise du transit intestinal après chirurgie abdominale.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> <b><u>A- Anesthésie loco-régionale : [...]</u></b></p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> <b><u>A- Anesthésie loco-régionale : [...]</u></b> <b><u>B - Par voie intra-veineuse :</u></b> Le chlorhydrate de lidocaïne devra être uniquement utilisé par ou sous la responsabilité de médecins expérimentés dans les techniques d'anesthésie et analgésie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b><u>En prévention des douleurs liées à l'injection du propofol :</u></b> <b><u>Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans</u></b> 10 à 40 mg de chlorhydrate de lidocaïne en bolus IV : soit en mélangé avec le propofol juste avant l'anesthésie ou immédiatement avant l'injection de propofol (avec ou sans occlusion veineuse (garrot)). <i><u>Population pédiatrique</u></i> <b><u>Enfant de 1 à 12 ans</u></b> 0,5 à 1 mg/kg de chlorhydrate de lidocaïne en bolus IV, en mélange avec le propofol, préparé extemporanément juste avant l'anesthésie. <b><u>Enfant de moins de 1 an</u></b> La sécurité n'ayant pas été établie, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 1 an. <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b><u>En prévention des douleurs post-opératoires notamment afin d'accélérer la reprise du transit intestinal</u></b></li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Chez l'adulte</u></b> Le chlorhydrate de lidocaïne est administré en bolus IV initial de 1 à 2 mg/kg suivi par une perfusion continue de 2 mg/kg/h pendant toute la durée de l'opération.</p>

	<p>Il convient d'arrêter la perfusion à la fin de l'intervention chirurgicale. Toutefois, si la perfusion doit se poursuivre en post-opératoire, le patient devra être monitoré en salle de surveillance post-interventionnelle.</p> <p>L'usage de la seringue électrique est recommandé pour la perfusion continue.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La sécurité d'utilisation n'ayant pas été établie, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents pour prévenir les douleurs post-opératoires et/ou pour accélérer la reprise du transit intestinal.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>La méthode d'administration de la lidocaïne varie en fonction du type de procédure. LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou périurale.</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients ;</li> <li>• Patients atteints de porphyries récurrentes ;</li> <li>• <del>Administration par voie intra-veineuse aux concentrations supérieures à 5 mg/ml.</del></li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité connue au chlorhydrate de lidocaïne, aux anesthésiques locaux à liaison amide ou à l'un des excipients <a href="#">mentionnés à la rubrique 6.1</a> ;</li> <li>• Patients atteints de porphyries récurrentes.</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p>Un matériel complet de réanimation doit toujours être disponible lors de l'administration d'anesthésiques locaux. Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en post-opératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exacte de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.</p> <p>Ce médicament contient 2,4 mg de sodium par ml de solution injectable. <del>A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</del></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>L'administration concomitante de lidocaïne par voie IV et des anesthésiques locaux doit être évitée. Si l'usage d'un anesthésique local est nécessaire, la dose totale administrée tiendra compte de la quantité de lidocaïne administrée par voie intraveineuse.</p> <p>[...]</p> <p>Un matériel complet de réanimation doit toujours être disponible lors de l'administration d'anesthésiques locaux. Des cas de chondrolyse ont été rapportés chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire d'anesthésiques locaux en post-opératoire. La majorité des cas rapportés de chondrolyse impliquait l'articulation de l'épaule. Le mécanisme exacte de cette atteinte reste encore inconnu mais est probablement multifactoriel.</p> <p><a href="#">Une anesthésie épidurale peut conduire à une hypotension et à une bradycardie. L'hypotension devra rapidement être traitée par l'administration d'un vasopresseur en injection intraveineuse et par un remplissage vasculaire adapté.</a></p> <p>Ce médicament contient 24 mg de sodium <a href="#">par ampoule, ce qui équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.</a></p> <p>Ce médicament contient 48 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.</p>

	<p><b><u>Population pédiatrique</u></b> En l'absence de données de sécurité suffisantes, ce médicament est déconseillé chez l'enfant de moins de 1 an.</p>
<p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b> <b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie). <del>La lidocaïne peut être utilisée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sont rassurantes et les données expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.</del></p> <p><b><u>Allaitement</u></b> L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.</p>	<p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b> <b><u>Grossesse</u></b> Les données sur l'administration de la lidocaïne à des femmes enceintes sont insuffisantes. La lidocaïne traverse la barrière placentaire (voir rubrique 5.2). Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3). La lidocaïne peut être utilisée si nécessaire au cours de la grossesse. Ne pas utiliser dans un bloc paracervical en anesthésie obstétricale, en raison d'un risque d'hypertonie utérine avec retentissement néonatal (hypoxie).</p> <p><b><u>Allaitement</u></b> La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel. Il est peu probable qu'elle ait un effet sur le nourrisson lorsqu'elle est utilisée aux doses recommandées. L'allaitement est possible au décours d'une anesthésie locorégionale avec la lidocaïne.</p> <p><b><u>Fertilité</u></b> Aucune donnée de fertilité n'est disponible.</p>
<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b> [...] En plus de leur activité anesthésique locale, la lidocaïne et les substances analogues peuvent agir sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux, (tels que système nerveux central ou système cardiovasculaire).</p>	<p><b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b> [...]En plus de leur activité anesthésique locale, la lidocaïne et les substances analogues peuvent agir sur le fonctionnement de certains organes dans lesquels il y a une conduction ou une transmission de signaux nerveux, (tels que système nerveux central ou système cardiovasculaire). Plusieurs études cliniques et méta-analyses soulignent également les effets de la lidocaïne en perfusion intra-veineuse pré-opératoire sur la douleur post-opératoire, le retour rapide du transit, et la réduction de la consommation des opioïdes. Dans la méta-analyse de Mc Carthy de 2010 (395 patients recevant de la lidocaïne IV versus 369 dans le groupe contrôle), 16 études montraient qu'en chirurgie ouverte, laparoscopique abdominale, la consommation des opioïdes était réduite de plus de 85 % dans le groupe traité par la lidocaïne par voie intra-veineuse. Dans la méta-analyse de Sun de 2012 (21 études avec 1108 patients adultes), 548 patients ont reçu la lidocaïne par voie intra-veineuse et les résultats mettent en évidence une réduction de 7,04 mg (95% IC ; [-10,4 ; -3,68] ; I<sup>2</sup>=0,46) de la consommation des opioïdes 48 heures après la chirurgie. Les résultats de la méta-analyse de Cochrane conduite en 2015, concernant les bénéfices de la lidocaïne dans la chirurgie abdominale, ont confirmé les résultats de la méta-analyse de Sun 2012. Ces méta-analyses mettent en avant une réduction de la consommation per- et post-opératoire d'opioïdes pour les patients traités par lidocaïne intra-veineuse en comparaison des patients non traités ou ayant reçu un placebo.</p>

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

19 février 2014

**LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR,  
solution injectable**

B/10, ampoule de 10 ml (CIP : 34009 277 225 0 9)

**LIDOCAINE AGUETTANT 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR,  
solution injectable**

B/10, ampoule de 10 ml (CIP : 34009 277 230 4 9)

Laboratoire AGUETTANT

DCI	chlorhydrate de lidocaïne monohydraté
Code ATC (2014)	N01BB02 (anesthésique local)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Le chlorhydrate de lidocaïne est une solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	24/10/1995 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

## 02 CONTEXTE

---

Ces spécialités sont des **génériques** de XYLOCAINE 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable et de XYLOCAINE 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

## 03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR et LIDOCAINE AGUETTANT 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable en ampoule de 10 ml est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### 03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LIDOCAINE AGUETTANT 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR et LIDOCAINE AGUETTANT 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport XYLOCAINE 10 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable et de XYLOCAINE 20 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution injectable.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

2 juin 2004

Transfert et Changement de nom

- Les spécialités :
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE AGUETTANT 0,5 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml, B/10
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE AGUETTANT 1 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml, B/10
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE AGUETTANT 2 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml, B/10
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE AGUETTANT (50 mg/ml), solution injectable, ampoule de 5 ml B/20
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE 1 pour cent (0,2 g/20 ml), ADRENALINE AGUETTANT, solution injectable, flacon de 20 ml, B/10
  - CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE 2 pour cent (0,4 g/20 ml), ADRENALINE AGUETTANT, solution injectable, flacon de 20 ml, B/10

des laboratoires AGUETTANT seront exploitées sous le nom de :

- LIDOCAÏNE AGUETTANT 0,5 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml B/10
- LIDOCAÏNE AGUETTANT 1 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml B/10
- LIDOCAÏNE AGUETTANT 2 pour cent SANS CONSERVATEUR, solution injectable, flacon de 20 ml B/10
- LIDOCAÏNE AGUETTANT 1 pour cent, solution injectable, ampoule de 5 ml B/20
- LIDOCAÏNE AGUETTANT 1 % ADRENALINE AGUETTANT, solution injectable, flacon de 20 ml B/10

Dont acte.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

26 avril 2000

Modification d'excipient

- Les laboratoires AGUETTANT informent la Commission que les spécialités  
CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 0,5 POUR CENT SANS CONSERVATEUR,  
solution injectable en flacon (B/1)  
CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 1 POUR CENT SANS CONSERVATEUR,  
solution injectable en flacon (B/1)  
CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 2 POUR CENT SANS CONSERVATEUR,  
solution injectable en flacon (B/1)  
ont fait l'objet d'une modification d'excipients.

Composition en excipients de l'ancienne formule :

Parahydroxybenzoate de méthyle sodé  
Chlorure de sodium  
Solution d'hydroxyde de sodium officinale ou d'acide chlorhydrique concentré  
Eau pour préparations injectables

Composition en excipients de la nouvelle formule :

Chlorure de sodium  
Solution d'hydroxyde de sodium officinale ou d'acide chlorhydrique concentré  
Eau pour préparations injectables

La Commission prend acte de la modification d'excipients de ces spécialités.

AVIS DE LA COMMISSION

7 février 1996

**CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 1 pour cent (50mg/5 ml) AGUETTANT,**  
**solution injectable en ampoule (B/20)**

**CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 1 pour cent (0,2g/20 ml) AGUETTANT,**  
**solution injectable en flacon (B/10)**

**CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE 2 pour cent (0,4g/20 ml) AGUETTANT,**  
**solution injectable en flacon (B/10)**

Lab. AGUETTANT

chlorhydrate de lidocaïne monohydraté

Liste I

LIBRA

niveau anatomique	N	:	Système Nerveux Central
Classe clinique	536	:	Anesthésie locale
Classe pharmacologique	125	:	Anesthésiques locaux
Classe chimique	583(823)	:	Alkylamines/autres alkylamines
			Classe 8 MJS

Code ATC : N01BB02

**Spécialités essentiellement similaires**

Collectivités

**I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

**Principe actif :**

Ces spécialités à base de chlorhydrate de lidocaïne sont essentiellement similaires aux spécialités princeps :

XYLOCAINE 1% en ampoule de 5 ml  
 XYLOCAINE 1% en flacon de 20 ml  
 XYLOCAINE 2% en flacon de 20 ml

.../...

**Indications thérapeutiques :**

- anesthésie locale par infiltration,
- anesthésie régionale : caudale, péri-durale, plexique, tronculaire,
- Infiltrations intra ou péri-articulaires,
- infiltrations sympathiques.

Les spécialités princeps sont indiquées dans 2 indications supplémentaires qui sont :

- Injections intra ou péri-artérielles (artérites, syndromes vasculaires des extrémités),
- Injections intraveineuses pré et peropératoires : actions analgésiques.

**Posologie :***En anesthésie locale par infiltration*

- la dose maximale à ne pas dépasser est de 200 mg. Pour des doses plus élevées, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées.

*En anesthésie régionale (péri-durale, caudale, plexique, tronculaire)*

- la dose maximale à ne pas dépasser est de 400 mg. Pour des doses élevées, il est recommandé de recourir aux formes adrénalinées.

*Pour les infiltrations péri et intra-articulaires et les infiltrations sympathiques*

- la dose maximale à ne pas dépasser est de 200 mg. Pour les injections intra-vasculaires, les formes adrénalinées sont formellement contre-indiquées.

**Intérêt thérapeutique :**

Les spécialités CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE AGUETTANT 1% en ampoule de 5 ml, 1% et 2 % en flacons de 20 ml partagent l'intérêt thérapeutique des spécialités princeps.

**II - MEDICAMENTS COMPARABLES****Classification :**

Anesthésiques locaux

**Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence :**

Ces spécialités sont représentées par les spécialités princeps et essentiellement similaires inscrites :

XYLOCAINE 1% en ampoule de 5 ml (B/1, B/50)

XYLOCAINE 1% en flacon de 20 ml (B/1, B/10)

XYLOCAINE 2% en flacon de 20 ml (B/1)

MESOCAINE 1% en ampoule de 5 ml(B/1)

**III - APPORT THERAPEUTIQUE**

Ces spécialités ne présentent pas d'apport thérapeutique par rapport aux médicaments directement comparables précités.

**CONCLUSION****Conditionnement :**

Les spécialités CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE AGUETTANT se présentent en boîte de 20 ampoules de 5 ml et en boîte de 10 flacons de 20 ml adaptées aux posologies.

**Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.**