Lidocaine Hydrochloride Injection, USP 1%
Lidocaine Hydrochloride Injection USP 2%
2% Lidocaine and Epinephrine 1:100,000 Injection USP

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength		Nonmedicinal Ingredients
Parenteral	Sterile solution	10 and 20 mg/mL lidocaine hydrochloride 20 mg/mL lidocaine hydrochloride solutions with epinephrine contain 0.010 mg/mL (1:100,000) epinephrine	Multidose vials: All multidose vials of lidocaine hydrochloride and lidocaine hydrochloride with epinephrine contain methylparaben Solutions with Epinephrine: sodium metabisulfite and citric acid For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Adults (>18 years of age):

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions are indicated for production of local or regional anesthesia by:

- infiltration techniques including percutaneous injection,
- peripheral nerve block techniques such as brachial plexus and intercostal blocks,

And

- central neural techniques including epidural and caudal blocks, when the accepted procedures for these techniques, as described in standard textbooks, are observed.

Geriatrics (> 65 years of age):

Elderly patients should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition (see DOSAGE AND ADMINISTRATION-Special Populations).

Pediatrics (<18 years of age):

Children should be given reduced doses commensurate with their age, weight and physical condition (see DOSAGE AND ADMINISTRATION-Special Populations).

Lidocaine should be used with caution in children younger than two years of age as there are insufficient data to support the safety and efficacy of this product in this patient population at this time.

CONTRAINDICATIONS

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions are contraindicated in:

- Patients with a known history of hypersensitivity to local anesthetics of the amide type or to other components of the solution (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).
- Patients with a known history of hypersensitivity to sodium metabisulfite and/or citric acid (stabilizers used in solutions containing epinephrine).
- Patients with a known history of hypersensitivity to methylparaben and/or propylparaben (preservatives used in multidose solutions), or to their metabolite para amino benzoic acid (PABA).

Solutions of lidocaine containing parabens should also be avoided in patients with a history of allergic reactions to ester local anesthetics, which are metabolized to PABA.

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions containing antimicrobial preservatives (e.g. methylparaben) should not be used for epidural or spinal anesthesia, or for any route of administration that would introduce solution into the cerebrospinal fluid because the safety of these agents has not been established with regard to intrathecal injection, either intentional or accidental. These solutions should not be administered intra-ocularly or retro-ocularly.

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions containing antimicrobial preservatives should not be used in doses greater than 15 mL for other types of blockades.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

LOCAL ANESTHETICS SHOULD ONLY BE EMPLOYED BY CLINICIANS WHO ARE WELL VERSED IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DOSE-RELATED TOXICITY AND OTHER ACUTE EMERGENCIES THAT MIGHT ARISE FROM THE BLOCK TO BE EMPLOYED AND THEN ONLY AFTER ENSURING THE IMMEDIATE AVAILABILITY OF OXYGEN, OTHER RESUSCITATIVE DRUGS, CARDIOPULMONARY EQUIPMENT AND THE PERSONNEL NEEDED FOR PROPER MANAGEMENT OF TOXIC REACTIONS AND RELATED EMERGENCIES (see also ADVERSE REACTIONS and OVERDOSAGE). DELAY IN PROPER MANAGEMENT OF DOSE-RELATED TOXICITY, UNDERVENTILATION FROM ANY CAUSE, AND/OR ALTERED SENSITIVITY MAY LEAD TO THE DEVELOPMENT OF ACIDOSIS, CARDIAC ARREST AND POSSIBLY, DEATH.

AN INTRAVENOUS CANNULA MUST BE INSERTED BEFORE THE LOCAL ANESTHETIC IS INJECTED FOR NERVE BLOCKS WHICH MAY RESULT IN HYPOTENSION OR BRADYCARDIA, OR WHERE ACUTE SYSTEMIC TOXICITY MAY DEVELOP FOLLOWING INADVERTENT INTRAVASCULAR INJECTION.

THE LOWEST DOSAGE OF LOCAL ANESTHETIC THAT RESULTS IN EFFECTIVE ANAESTHESIA OR ANALGESIA SHOULD BE USED TO AVOID HIGH PLASMA LEVELS AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS. INJECTIONS SHOULD BE MADE SLOWLY OR IN INCREMENTAL DOSES, WITH FREQUENT ASPIRATIONS BEFORE AND DURING THE INJECTION TO AVOID INTRAVASCULAR INJECTION.

Reports of Irreversible Chondrolysis with Intra-articular Infusions of Local Anesthetics

Following Surgery: Intra-articular infusions of local anesthetics following arthroscopic and other surgical procedures is an unapproved use, and there have been post-marketing reports of irreversible chondrolysis in patients receiving such infusions. The majority of reported cases of irreversible chondrolysis have involved the shoulder joint; cases of gleno-humeral irreversible chondrolysis have been described in pediatric and adult patients following intra-articular infusions of local anesthetics with and without epinephrine for periods of 48 to 72 hours. The time of onset of symptoms, such as joint pain, stiffness and loss of motion can be variable, but may begin as early as the 2nd month after surgery. Currently, there is no effective treatment for irreversible chondrolysis; patients who experienced irreversible chondrolysis have required additional diagnostic and therapeutic procedures and some required arthroplasty or shoulder replacement. **Lidocaine hydrochloride should not be used for post-operative intra-articular infusion** (See DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Major Peripheral Nerve Blocks: Major peripheral nerve blocks may imply the administration of a large volume of local anesthetic in areas of high vascularity, often close to large vessels where there is an increased risk of intravascular injection and/or rapid systemic absorption which can lead to high plasma concentrations.

Repeat Dosing: Repeated doses of lidocaine hydrochloride parenteral solutions may cause significant increases in blood levels with each repeated dose because of slow accumulation of the drug or its metabolites. Tolerance to elevated blood levels varies with the status of the patient. Debilitated, elderly patients, acutely ill patients and children should be given reduced doses commensurate with their age and physical condition (see DOSAGE AND ADMINISTRATION-Special Populations).

Use of Parenteral Solutions Containing Epinephrine: Lidocaine hydrochloride parenteral solutions containing epinephrine should not be used in areas of the body supplied by end arteries, such as digits, nose, ears or penis, or otherwise having a compromised blood supply (see also DRUG INTERACTIONS).

Inflammation and Sepsis: Local anesthetic procedures should not be used when there is inflammation and/or sepsis in the region of the proposed injection.

Malignant Hyperthermia: Many drugs used during the conduct of anesthesia are considered potential triggering agents for familial malignant hyperthermia. It has been shown that the use of amide local anesthetics in malignant hyperthermia patients is safe. However, there is no guarantee that neural blockade will prevent the development of malignant hyperthermia during surgery. It is also difficult to predict the need for supplemental general anesthesia. Therefore, a standard protocol for the management of malignant hyperthermia should be available.

Acute Porphyria: Lidocaine hydrochloride has been shown to be porphyrinogenic in animal models. Lidocaine parenteral solutions should only be used in patients with acute porphyria when no safer alternative is available. Appropriate precautions should be taken for all porphyric patients.

Cardiovascular

Lidocaine should be used with caution in patients with bradycardia or impaired cardiovascular function since they may be less able to compensate for functional changes associated with the prolongation of A-V conduction produced by amide-type local anesthetics.

Patients with partial or complete heart block require special attention since local anesthetics may depress myocardial conduction. To reduce the risk of potentially serious adverse reactions, attempts should be made to optimize the patient's condition before major blocks are performed. Dosage should be adjusted accordingly.

Lidocaine should be used with caution in patients in severe shock.

Lumbar and caudal epidural anesthesia should be used with extreme caution in persons with severe hypertension.

Central nerve blocks may cause cardiovascular depression, especially in the presence of hypovolemia. Epidural anesthesia should be used with caution in patients with impaired cardiovascular function.

Epidural anesthesia may lead to hypotension and bradycardia. This risk can be reduced by preloading the circulation with crystalloidal or colloidal solutions. Hypotension should be treated promptly with e.g., ephedrine 5-10 mg intravenously and repeating as necessary.

Solutions containing epinephrine should be used with caution in patients whose medical history and physical evaluation suggest the existence of untreated hypertension, ischemic heart disease, heart block, cerebral vascular insufficiency, peripheral vascular disorder, and any other pathological condition that may be aggravated by the effects of epinephrine.

Patients treated with antiarrhythmic drugs (e.g., amiodarone, mexiletine) should be under close surveillance and ECG monitoring, since cardiac effects of these drugs and lidocaine may be additive (see DRUG INTERACTIONS).

Peri-Operative Considerations

It is essential that aspiration for blood or cerebrospinal fluid (where applicable) be done prior to injecting any local anesthetics, both the original and all subsequent doses, to avoid intravascular or subarachnoid injection. However, a negative aspiration does not ensure against an intravascular or subarachnoid injection.

The safety and effectiveness of lidocaine hydrochloride parenteral solutions depend on proper dosage, correct technique, adequate precautions and readiness for emergencies. Standard textbooks should be consulted for specific techniques and precautions for various regional anesthetic procedures.

Resuscitative equipment, oxygen, and other resuscitative drugs should be available for immediate use (see OVERDOSAGE). During major regional nerve blocks or using large doses, the patient should be in an optimal condition and should have i.v. fluids running via an indwelling catheter to assure a functioning intravenous pathway. The clinician responsible should have adequate and appropriate training in the procedure to be performed, should take the necessary precautions to avoid intravascular injection (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), and should be familiar with the diagnosis and treatment of side effects, systemic toxicity and other complications (see ADVERSE REACTIONS and OVERDOSAGE). THE LOWEST DOSAGE THAT RESULTS IN EFFECTIVE ANESTHESIA SHOULD BE USED TO AVOID HIGH PLASMA LEVELS AND SERIOUS ADVERSE EFFECTS. INJECTIONS SHOULD BE MADE SLOWLY, WITH FREQUENT ASPIRATIONS BEFORE AND DURING THE INJECTION TO AVOID INTRAVASCULAR INJECTION.

Careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory (adequacy of ventilation) vital signs and the patient's state of consciousness should be performed after each local anesthetic injection. It should be kept in mind at such times that restlessness, anxiety, incoherent speech, lightheadedness, numbness and tingling of the mouth and lips, metallic taste, tinnitus, dizziness, blurred vision, tremors, twitching, depression or drowsiness may be early warning signs of central nervous system toxicity.

Head/Neck

Small doses of local anesthetics injected into the head and neck area, including retrobulbar, dental and stellate ganglion blocks, may produce adverse reactions caused by inadvertent injection to an artery. These reactions may be similar to systemic toxicity seen with unintentional intravascular injections of larger doses. Inadvertent injections into an artery can cause cerebral symptoms even at low doses. Confusion, convulsions, respiratory depression and/or respiratory arrest, and cardiovascular stimulation or depression leading to cardiac arrest have been reported. Patients receiving these blocks should have their circulation and respiration monitored and be constantly observed. Resuscitative equipment and personnel for treating adverse reactions should be immediately available. Dosage recommendations should not be exceeded (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Ophthalmic Surgery: Retrobulbar injections may very occasionally reach the cranial subarachnoid space causing temporary blindness, cardiovascular collapse, apnea, convulsions, etc. These reactions, which may be due to intra-arterial injection or direct injection into the central nervous system via the sheaths of the optic nerve, must be diagnosed and treated promptly.

Retrobulbar and peribulbar injections of local anesthetics carry a low risk of persistent ocular muscle dysfunction. The primary causes include trauma and/or local toxic effects on muscles and/or nerves. The severity of such tissue reactions is related to the degree of trauma, the concentration of the local anesthetic and the duration of exposure of the tissue to the local anesthetic. For this reason, as with all local anesthetics, the lowest effective concentration and dose of local anesthetic should be used. Vasoconstrictors and other additives may aggravate tissue reactions and should be used only when indicated.

Clinicians who perform retrobulbar blocks should be aware that there have been reports of respiratory arrest following local anesthetic injection. Prior to retrobulbar block, as with all other regional procedures, the immediate availability of equipment, drugs, and personnel to manage respiratory arrest or depression, convulsions, and cardiac stimulation or depression should be assured (see also WARNINGS AND PRECAUTIONS, Injection in Head and Neck Area).

Epidural Anesthesia

During the administration of epidural anesthesia, it is recommended that a test dose be administered initially and that the patient be monitored for central nervous system toxicity and cardiovascular toxicity, as well as for signs of unintended intrathecal administration, before proceeding (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). When clinical conditions permit, consideration should be given to employing local anesthetic solutions that contain epinephrine for the test dose because circulatory changes compatible with epinephrine may also serve as a warning sign of unintended intravascular injection. An intravascular injection is still possible even if aspirations for blood are negative. Patients on beta-blockers may not manifest changes in heart rate, but blood pressure monitoring can detect an evanescent rise in systolic blood pressure.

Endocrine

Solutions containing epinephrine should be used with caution in patients whose medical history and physical evaluation suggest the existence of poorly controlled hyperthyroidism or diabetes.

Hepatic

Because amide-type local anesthetics such as lidocaine are metabolized by the liver, these drugs, especially repeated doses, should be used cautiously in patients with hepatic disease. Patients with severe hepatic disease, because of their inability to metabolize local anesthetics normally, are at greater risk of developing toxic plasma concentrations.

Neurologic

Lumbar and caudal epidural anesthesia should be used with extreme caution in persons with existing neurological disease or spinal deformities.

Epilepsy: Lidocaine should be used with caution in patients with epilepsy. The risk of central nervous system side effects when using lidocaine in patients with epilepsy is very low, provided that the dose recommendations are followed.

Locomotion and Coordination: When appropriate, patients should be informed in advance that they may experience temporary loss of sensation and motor activity, usually in the lower half of the body, following proper administration of epidural anesthesia.

Besides the direct anesthetic effect, local anesthetics may have a very mild effect on mental function and co-ordination even in the absence of overt CNS toxicity and may temporarily impair locomotion and alertness.

Renal

Lidocaine is metabolized primarily by the liver to monoethylglycinexylidine (MEGX, which has some CNS activity), and then further to metabolites glycinexylidine (GX) and 2,6- dimethylaniline (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY). Only a small fraction (3%) of lidocaine is excreted unchanged in the urine. The pharmacokinetics of lidocaine and its main metabolite were not altered significantly in haemodialysis patients (n=4) who received an intravenous dose of lidocaine. Therefore, renal impairment is not expected to significantly affect the pharmacokinetics of lidocaine when lidocaine hydrochloride parenteral solutions are used for short treatment durations, according to dosage instructions (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Caution is recommended when lidocaine is used in patients with severely impaired renal function because lidocaine metabolites may accumulate during long term treatment.

Sensitivity

Lidocaine should be used with caution in persons with known drug sensitivities. Lidocaine solutions are contraindicated in patients with known hypersensitivities to local anesthetics of the amide type, to other components in the formulation, parabens and their metabolite para amino benzoic acid (PABA). The use of paraben-containing lidocaine preparations should also be avoided in patients who are allergic to ester local anesthetics (see CONTRAINDICATIONS).

Lidocaine hydrochloride with epinephrine solutions contain sodium metabisulfite, a sulfite that may cause allergic reactions including anaphylactic symptoms and life-threatening or less severe asthmatic episodes in certain susceptible people. Sulfite sensitivity is seen more frequently in asthmatic than in non-asthmatic people.

Special Populations

Debilitated patients, acutely ill patients and patients with sepsis should be given reduced doses commensurate with their age, weight and physical condition because they may be more sensitive to systemic effects due to increased blood levels of lidocaine following repeated doses.

Lumbar and caudal epidural anesthesia should be used with extreme caution in persons with septicemia.

Pregnant Women: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women on the effect of lidocaine on the developing fetus.

It is reasonable to assume that a large number of pregnant women and women of child-bearing age have been given lidocaine. No specific disturbances to the reproductive process have so far been reported, e.g. no increased incidence of malformations. However, care should be given during early pregnancy when maximum organogenesis takes place.

The use of lidocaine solutions containing epinephrine may potentially decrease uterine blood flow and contractility, especially after inadvertent injection into maternal blood vessels.

Paracervical block can sometimes cause fetal bradycardia/tachycardia, and careful monitoring of the fetal heart rate is necessary.

Labour and Delivery: Local anesthetics rapidly cross the placenta and when used for epidural, paracervical, pudendal or caudal block anesthesia, can cause varying degrees of maternal, fetal and neonatal toxicity. The potential for toxicity depends upon the procedure performed, the type and amount of drug used, and the technique of drug administration. Adverse reactions in the parturient, fetus and neonate involve alterations of the central nervous system, peripheral vascular tone and cardiac function.

Maternal hypotension has resulted from regional anesthesia. Local anesthetics produce vasodilation by blocking sympathetic nerves. Elevating the patient's legs and positioning her on her left side will help prevent decreases in blood pressure. A vasopressor, such as ephedrine, may be indicated (see WARNINGS AND PRECAUTIONS-Cardiovascular). The fetal heart rate also should be monitored continuously, and electronic fetal monitoring is highly advisable.

Epidural, spinal, paracervical, or pudendal anesthesia may alter the forces of parturition through changes in uterine contractility or maternal expulsive efforts. In one study, paracervical block anesthesia was associated with a decrease in the mean duration of first stage labour and facilitation of cervical dilation. However, spinal and epidural anesthesia have also been reported to prolong the second stage of labour by removing the parturient's reflex urge to bear down or by interfering with motor function. The use of obstetrical anesthesia may increase the need for forceps assistance.

Case reports of maternal convulsions and cardiovascular collapse following use of some local anesthetics for paracervical block in early pregnancy (as anesthesia for elective abortion) suggest that systemic absorption under these circumstances may be rapid. Fetal bradycardia may occur in 20 to 30 percent of patients receiving paracervical nerve block anesthesia with the amide-type local anesthetics and may be associated with fetal acidosis. Fetal heart rate should always be monitored during paracervical anesthesia. The physician should weigh the possible advantages against risks when considering paracervical block in prematurity, toxaemia of pregnancy, and fetal distress. Careful adherence to recommended dosage is of the utmost importance in obstetrical paracervical block. The recommended maximum dose of each drug should not be exceeded. Injection should be made slowly and with frequent aspiration. Allow a 5-minute interval between sides. Failure to achieve adequate analgesia with recommended doses should arouse suspicion of intravascular or fetal intracranial injection. Cases compatible with unintended fetal intracranial injection of local anesthetic solution have been reported following intended paracervical or pudendal block or both. Babies so affected, present with unexplained neonatal depression at birth, which correlates with high local anesthetic serum levels, and often manifest seizures within six hours. Prompt use of supportive measures combined with forced urinary excretion of the local anesthetic has been used successfully to manage this complication.

Nursing Women: Lidocaine and its metabolites are excreted in the breast milk. At therapeutic doses, the quantities of lidocaine and its metabolites in breast milk are small and generally are not expected to be a risk for the infant. It is not known whether epinephrine enters breast milk, but is unlikely to affect the breast-fed infant.

Pediatrics: Children should be given reduced doses commensurate with their age, weight and physical condition because they may be more sensitive to systemic effects due to increased blood levels of lidocaine following repeated doses (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

In children, the dosage should be calculated on a weight basis up to 5 mg/kg. With the addition of epinephrine, up to 7 mg/kg can be used (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Lidocaine should be used with caution in children under the age of 2 as there is insufficient data to support the safety and efficacy of this product in this patient population at this time.

Geriatrics: Elderly patients may be more sensitive to systemic effects due to increased blood levels of lidocaine following repeated doses and may require dose reductions.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Genotoxicity tests with lidocaine showed no evidence of mutagenic potential. A metabolite of lidocaine 2,6-dimethylaniline, showed weak evidence of activity in some genotoxicity tests. A chronic oral toxicity study of the metabolite 2,6-dimethylaniline (0, 14, 45, 135 mg/kg) administered in feed to rats showed that there was a significantly greater incidence of nasal cavity tumors in male and female animals that had daily oral exposure to the highest dose of 2,6-dimethylaniline for 2 years. The lowest tumor-inducing dose tested in animals (135 mg/kg) corresponds to approximately 11 times the amount of 2,6-dimethylaniline to which a 50 kg subject would be exposed following a single injection of 600 mg of lidocaine for injection, assuming 80% conversion to 2,6-dimethylaniline. Based on a yearly exposure (once daily dosing with 2,6-dimethylaniline in animals and 5 treatment sessions with 600 mg lidocaine for injection in humans), the safety margins would be approximately 1000 times when comparing the exposure in animals to man.

ADVERSE REACTIONS

Adverse experiences following the administration of lidocaine are similar in nature to those observed with other amide local anesthetic agents. These adverse experiences are, in general, dose-related and may result from high plasma levels caused by overdosage, rapid absorption, or inadvertent intravascular injection, or may result from a hypersensitivity, idiosyncrasy or diminished tolerance on the part of the patient.

Table 1 Adverse Drug Reaction Frequencies

Common (≥ 1% and <10%)	Vascular disorders: hypotension, hypertension Gastrointestinal disorders: nausea, vomiting Nervous system disorders: paresthesia, dizziness Cardiac disorders: bradycardia
Uncommon (≥ 0.1% and <1%)	Nervous system disorders: Signs and symptoms of CNS toxicity (convulsions, paresthesia circumoral, numbness of the tongue, hyperacusis, visual disturbances, tremor, tinnitus, dysarthria, CNS depression)
Rare (≥ 0.01% and <0.1%)	Cardiac disorders: cardiac arrest, cardiac arrhythmias Immune system disorders: allergic reactions, anaphylactic reaction/shock Respiratory disorders: respiratory depression Nervous system disorders: neuropathy, peripheral nerve injury, arachnoiditis Eye disorders: diplopia

Serious adverse experiences are generally systemic in nature. The following types are those most commonly reported:

Central Nervous System: CNS manifestations are excitatory and/or depressant and may be characterized by the following signs and symptoms of escalating severity: circumoral paresthesia, lightheadedness, nervousness, apprehension, euphoria, confusion, dizziness, drowsiness, hyperacusis, tinnitus, blurred vision, vomiting, sensations of heat, cold or numbness, twitching, tremors, convulsions, unconsciousness, respiratory depression and arrest. The excitatory manifestations (e.g., twitching, tremors, convulsions) may be very brief or may not occur at all, in which case the first manifestation of toxicity may be drowsiness merging into unconsciousness and respiratory arrest.

Drowsiness following the administration of lidocaine is usually an early sign of a high lidocaine plasma level and may occur as a consequence of rapid absorption.

Cardiovascular System: Cardiovascular manifestations are usually depressant and are characterized by bradycardia, hypotension, arrhythmia and cardiovascular collapse, which may lead to cardiac arrest.

Allergic: Allergic reactions are characterized by cutaneous lesions, urticaria, edema or, in the most severe instances, anaphylactic shock. Allergic reactions of the amide type are rare (<0.1%) and may occur as a result of sensitivity either to the local anesthetic agent or to other components in the formulation (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).

Neurologic: The incidences of adverse reactions may be related to the total dose of local anesthetic administered but is also dependent upon the particular drug used, the route of administration and the physical status of the patient. Neuropathy and spinal cord dysfunction (e.g. anterior spinal artery syndrome, arachnoiditis, cauda equina syndrome), have been associated with regional anesthesia. Neurological effects may be related to local anesthetic techniques, with or without a contribution from the drug.

In the practice of lumbar epidural block, occasional unintentional penetration of the subarachnoid space by the catheter or needle may occur. For example, a high spinal is characterized by paralysis of the legs, loss of consciousness, respiratory paralysis and bradycardia.

Neurologic effects following unintentional subarachnoid administration during epidural anesthesia may include spinal block by varying magnitude (including total or high spinal block), hypotension secondary to spinal block, urinary retention, fecal and urinary incontinence, loss of perineal sensation and sexual function, persistent anesthesia, paresthesia, weakness, paralysis of the lower extremities and loss of sphincter control, all of which may have slow, incomplete or no recovery; headache, backache, septic meningitis, meningismus, slowing of labour, increased incidence of forceps delivery, or cranial nerve palsies due to traction on nerves from loss of cerebrospinal fluid.

DRUG INTERACTIONS

Overview

Lidocaine is mainly metabolized in the liver by CYP1A2 and CYP3A4 to its two major metabolites, monoethylglycinexylidine (MEGX) and glycinexylidine (GX), both of which are pharmacologically active. Lidocaine has a high hepatic extraction ratio. Only a small fraction (3%) of lidocaine is excreted unchanged in the urine. The hepatic clearance of lidocaine is expected to depend largely on blood flow.

Strong inhibitors of CYP1A2, such as fluvoxamine, given concomitantly with lidocaine, can cause a metabolic interaction leading to an increased lidocaine plasma concentration. Therefore, prolonged administration of lidocaine should be avoided in patients treated with strong inhibitors of CYP1A2, such as fluvoxamine. When co-administered with intravenous lidocaine, two strong inhibitors of CYP3A4, erythromycin and itraconazole, have each been shown to have a modest effect on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. Other drugs such as propranolol and cimetidine have been reported to reduce intravenous lidocaine clearance, probably through effects on hepatic blood flow and/or metabolism.

Clinically relevant pharmacodynamic drug interactions may occur with lidocaine and other local anesthetics or structurally related drugs, and Class I and Class III antiarrhythmic drugs due to additive effects.

Drug-Drug Interactions

Local anesthetics and agents structurally related to amide-type local anesthetics

Lidocaine should be used with caution in patients receiving other local anesthetics or agents structurally related to amide-type local anesthetics (e.g. antiarrhythmics such as mexiletine), since the toxic effects are additive.

Antiarrhythmic Drugs

Class I Antiarrhythmic drugs

Class I antiarrhythmic drugs (such as mexiletine) should be used with caution since toxic effects are additive and potentially synergistic.

Class III Antiarrhythmic drugs

Caution is advised when using Class III antiarrhythmic drugs concomitantly with lidocaine due to potential pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions with lidocaine, or both. A drug interaction study has shown that the plasma concentration of lidocaine may be increased following administration of a therapeutic dose of intravenous lidocaine to patients treated with amiodarone (n=6). Case reports have described toxicity in patients treated concomitantly with lidocaine and amiodarone. Patients treated with Class III antiarrhythmic drugs (e.g. amiodarone) should be kept under close surveillance and ECG monitoring should be considered, since cardiac effects of these drugs and lidocaine may be additive.

Strong Inhibitors of CYP1A2 and CYP3A4

Cytochrome CYP1A2 and CYP3A4 are involved in the formation of the pharmacologically active lidocaine metabolite MEGX.

Fluvoxamine: Strong inhibitors of CYP1A2, such as fluvoxamine, given during prolonged administration of lidocaine to areas with a high extent of systemic absorption can cause a metabolic interaction leading to an increased lidocaine plasma concentration. The plasma clearance of a single intravenous dose of lidocaine was reduced by 41 to 60% during co-administration of fluvoxamine, a selective and potent CYP1A2 inhibitor, to healthy volunteers.

Erythromycin and Itraconazole: Erythromycin and itraconazole, which are strong inhibitors of CYP3A4, have been shown to reduce clearance of lidocaine by 9 to 18%, following a single intravenous dose of lidocaine to healthy volunteers.

During combined co-administration with fluvoxamine and erythromycin the plasma clearance of lidocaine was reduced by 53%.

ß-blockers and cimetidine

Following a single intravenous dose of lidocaine, administered to healthy volunteers, the clearance of lidocaine has been reported to be reduced up to 47% when co-administered with propanolol and up to 30% when co-administered with cimetidine. Reduced clearance of lidocaine when co-administered with these drugs is probably due to reduced liver blood flow and/or inhibition of microsomal liver enzymes. The potential for clinically significant interactions with these drugs should be considered during long-term treatment with high doses of lidocaine.

Non-cardioselective betablockers such as propranolol enhance the pressor effects of epinephrine, which may lead to severe hypertension and bradycardia.

Ergot-Containing Drugs

Lidocaine hydrochloride with Epinephrine or other vasopressors should not be used concomitantly with ergot-type oxytocic drugs, because a severe persistent hypertension may occur and cerebrovascular and cardiac accidents are possible.

Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors

Lidocaine hydrochloride with Epinephrine or solutions containing lidocaine hydrochloride and another vasoconstrictor should be used with extreme caution in patients receiving monoamine oxidase inhibitors (MAO) because severe prolonged hypertension may result. In situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential.

Antidepressants (triptyline, imipramine)

Lidocaine hydrochloride with Epinephrine or solutions containing lidocaine hydrochloride and another vasoconstrictor should be used with extreme caution in patients receiving antidepressants of the triptyline or imipramine types because severe prolonged hypertension may result. In situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential.

Antipsychotics (phenothiazines, butyrophenones)

Lidocaine hydrochloride with Epinephrine or solutions containing lidocaine hydrochloride and another vasoconstrictor should be used with extreme caution in patients receiving phenothiazines and butyrophenones. Phenothiazines and butyrophenone may oppose the vasoconstrictor effects of epinephrine giving rise to hypotensive responses and tachycardia. In situations when concurrent therapy is necessary, careful patient monitoring is essential.

Sedatives

If sedatives are employed to reduce patient apprehension, they should be used in reduced doses, since local anesthetic agents, like sedatives, are central nervous system depressants which in combination may have an additive effect.

General Anesthetics - Inhalation agents (halothane, enflurane)

Solutions containing epinephrine should be used with caution in patients undergoing general anesthesia with inhalation agents such as halothane and enflurane, due to the risk of serious cardiac arrhythmias.

Drug-Food Interactions

Interactions of lidocaine with food have not been established.

Drug-Herb Interactions

Interactions of lidocaine with herbal products have not been established.

Drug-Laboratory Tests Interactions

The intramuscular injection of lidocaine may result in an increase in creatine phosphokinase levels. Thus, the use of this enzyme determination, without isoenzyme separation, as a diagnostic test for the presence of acute myocardial infarction may be compromised by the intramuscular injection of lidocaine.

Drug-Lifestyle Interactions

Interactions of lidocaine with lifestyle have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

General

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions should only be used by or under the supervision of clinicians experienced in regional anesthesia.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions which are discoloured or which contain particulate matter should not be administered.

There have been adverse event reports of irreversible chondrolysis in patients receiving intra-articular infusions of local anesthetics following arthroscopic and other surgical procedures. Lidocaine hydrochloride parenteral solutions are not approved for this use (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, General).

Recommended doses serve only as a guide to the amount of anesthetic required for most routine procedures. The actual volumes and concentrations to be used depend on a number of factors such as type and extent of surgical procedure, depth of anesthesia and degree of muscular relaxation required, duration of anesthesia required, and the physical condition of the patient (see Special Populations).

The lowest concentration of anesthetic and the lowest dosage needed to provide effective anaesthesia should be administered. The rapid injection of a large volume of local anesthetic solution should be avoided and fractional doses should be used when feasible.

The use of lidocaine hydrochloride with epinephrine will prolong the anesthetic action.

When lidocaine hydrochloride parenteral solutions are used concomitantly with other products containing lidocaine, the total dose contributed by all formulations must be kept in mind.

Preservative containing solutions (i.e. those supplied in multidose vials) should not be used for epidural or spinal anaesthesia or for any route of administration that would introduce solution into the cerebrospinal fluid. Local anesthetic solutions containing antimicrobial preservatives solutions should not be administered intra-ocularly or retro-ocularly. These solutions should not be used in doses greater than 15 mL for other types of blockades (see CONTRAINDICATIONS).

Special Populations

Lidocaine should be used with caution in patients with epilepsy, impaired cardiac conduction, bradycardia, impaired hepatic or renal function and in severe shock (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Debilitated patients, elderly patients, acutely ill patients, patients with sepsis and children should be given reduced doses commensurate with their age, weight and physical condition (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Careful aspiration before and during injection is recommended to prevent intravascular injection. The main dose should be injected slowly or in incremental doses, while closely observing the patient's vital functions and maintaining verbal contact.

Adults: Table 2 (Recommended Dosages) summarizes the recommended volumes and concentrations of lidocaine hydrochloride parenteral solutions for various types of anesthetic procedures. The dosages suggested in this table are for normal healthy adults and refer to the use of epinephrine-free solutions. When larger volumes are required, only solutions containing epinephrine should be used except in those cases where vasopressor drugs may be contraindicated.

Children: In children the dosage should be calculated on a weight basis up to 5 mg/kg. With the addition of epinephrine, up to 7 mg/kg can be used. Individual variations occur. In children with a high body weight a gradual reduction of the dosage is often necessary and should be based on the ideal body weight. Standard textbooks should be consulted for factors affecting specific block techniques and for individual patient requirements.

The onset of anesthesia, the duration of anesthesia and the degree of muscular relaxation are proportional to the volume and concentration (i.e. total dose) of local anesthetic used. Thus, an increase in volume and concentration of lidocaine hydrochloride will decrease the onset of anesthesia, prolong the duration of anesthesia, provide a greater degree of muscular relaxation and increase the segmental spread of anesthesia. However, increasing the volume and concentration of lidocaine hydrochloride may result in a more profound fall in blood pressure when used in epidural anesthesia. Although the incidence of side effects with lidocaine is quite low, caution should be exercised when employing large volumes and concentrations since the incidence of side effects is directly proportional to the total dose of local anesthetic agent injected. The risk of reaching a toxic plasma concentration or inducing a local neural injury must be considered when prolonged blocks and/or repeated administration are employed.

In general, complete block of all nerve fibres in large nerves requires the higher concentrations of drug. In smaller nerves, or when a less intense block is required (e.g., in the relief of labour pain), the lower concentrations are indicated. The volume of drug used will affect the extent of spread of anesthesia.

The duration of effect can be increased by using solutions containing epinephrine (see Table 2). The risk of epinephrine systemic effects with solutions containing large volumes of epinephrine should be considered.

Epidural Anesthesia

The lowest dosage that will produce the desired effect should be given. The amount varies with the number of dermatomes to be anesthetized (generally 2-3 mL of the indicated concentration per dermatome). Solutions with preservatives (methylparaben) should not be used since their safety has not been established.

Caudal and Lumbar Epidural Block

Test Dose: As a precaution against the adverse experience sometimes observed following unintentional penetration of the subarachnoid space, a test dose such as 3-5 mL of 1.5% lidocaine should be administered at least 5 minutes prior to injecting the total volume required for a lumbar or caudal epidural block. During the administration of a test dose, it is recommended that constant electrocardiographic (ECG) monitoring occur. The test dose should be repeated if the patient is moved in a manner that may have displaced the catheter. Epinephrine, if contained in the test dose (10-15 µg have been suggested), may serve as a warning of unintentional intravascular injection. If injected into a blood vessel, this amount of epinephrine is likely to produce a transient "epinephrine response" within 45 seconds, consisting of an increase in heart rate and systolic blood pressure, circumoral pallor, palpitations and nervousness in the unsedated patient. The sedated patient may exhibit only a pulse rate increase of 20 or more beats per minute for 15 or more seconds.

Patients on beta blockers may not manifest changes in heart rate, but blood pressure monitoring can detect an evanescent rise in systolic blood pressure. Adequate time should be allowed for onset of anesthesia after administration of each test dose. The rapid injection of a large volume of lidocaine hydrochloride parenteral solutions through the catheter should be avoided and when feasible, fractional doses should be administered.

The main dose should be injected slowly at a rate of 100-200 mg/min, or in incremental doses, while keeping in constant verbal contact with the patient. If toxic symptoms occur, the injection should be stopped immediately.

In the event of the known injection of a large volume of local anesthetic solution into the subarachnoid space, after suitable resuscitation and if the catheter is in place, consider attempting the recovery of drug by draining a moderate amount of cerebrospinal fluid (such as 10 mL) through the epidural catheter.

Table 2 Dosage Recommendations In Adults.

Type of Block	Conc. (%)	Each Dose[1]		Onset (min)	Duration (h) Without Epinephrine	Indication
		mL	mg			
Local infiltration	0.5	≤ 80	≤ 400	1-2	1.5-2	Surgical operations.
	1	≤ 40	≤ 400	1-2	2-3	
Digital[2]	1	1-5	10-50	2-5	1.5-2	Surgical operations.
Intercostal (per nerve)	1	2-5	20-50	3-5	1-2	Surgical operations, post-operative pain and fractured ribs.
	1.5	2-4	30-60	3-5	2-3	
Paracervical[3] (each side)	1	10	100	3-5	1-1.5	Surgical operations and dilation of cervix. Obstetric pain relief.
Paravertebral (per segment)	1	3-5	30-50	5-10	1-1.5	Pain management, diagnostic.
	2	3-5	60-100	5-10	1.5-2	
Pudendal (each side)	1	10	100	5-10	1.5-2	Instrumental delivery.
Intra-articular block[4]	0.5	≤ 60	≤ 300	5-10	0.5-1 after washout	Arthroscopy and surgical operations.
	1	≤ 40	≤ 400	5-10		
Retrobulbar[3]	2	4	80	3-5	1.5-2	Ocular surgery.
Peribulbar[3]	1	10-15	100-150	3-5	1.5-2	Ocular surgery.
Brachial plexus:						Surgical operations.
Axillary	1.0	40-50	400-500	15-30	1.5-2	
	1.5	30-50	450-600	15-30	1.5-3	
Supraclavicular interscalene and subclavian perivascular	1.0	30-40	300-400	15-30	1.5-2	
	1.5	20-30	300-450	15-30	1.5-3	
Sciatic	1.5	15-20	225-300	15-30	2-3	Surgical operations.
	2	15-20	300-400	15-30	2-3	
3-in-1 (Femoral, obturator and lateral cutaneous)	1	30-40	300-400	15-30	1.5-2	Surgical operations.
	1.5	30	450	15-30	2-3	
Epidural	1.5	3-5	45-75			Test dose.
Lumbar epidural	2	15-25	300-500	15-20	1.5-2	Surgical operations.
Thoracic epidural	1.5	10-15	150-225	10-20	1-1.5	Surgical operations and pain relief.
	2	10-15	200-300	10-20	1.5-2	Surgical operations.
Caudal epidural	1	20-30	200-300	15-30	1-1.5	Surgical operations and pain relief.
	2	15-25	300-500	15-30	1.5-2	Surgical operations.

[1]For epidural blocks, dose includes test dose. [2]Without epinephrine. [3]see WARNINGS AND PRECAUTIONS [4] There have been post-marketing reports of irreversible chondrolysis in patients receiving post-operative intra-articular infusion of local anesthetics. Lidocaine hydrochloride parenteral solutions are not approved for this indication (See WARNINGS AND PRECAUTIONS).

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Acute systemic toxicity from local anesthetics is generally related to high plasma levels encountered during therapeutic use of local anesthetics and originates mainly in the central nervous and the cardiovascular systems (see ADVERSE REACTIONS and WARNINGS AND PRECAUTIONS). It should be kept in mind that clinically relevant pharmacodynamic drug interactions (i.e., toxic effects) may occur with lidocaine and other local anesthetics or structurally related drugs, and Class I and Class III antiarrhythmic drugs due to additive effects (see DRUG INTERACTIONS).

Symptoms

With accidental intravascular injections, the toxic effect will be obvious within 1-3 min, while with overdosage, peak plasma concentrations may not be reached for 20-30 min depending on the site of injection, with signs of toxicity thus being delayed.

Central nervous system toxicity is a graded response, with symptoms and signs of escalating severity. The first symptoms are circumoral paresthesia, numbness of the tongue, lightheadedness, hyperacusis and tinnitus. Visual disturbance and muscular tremors are more serious and precede the onset of generalized convulsions. Unconsciousness and grand mal convulsions may follow, which may last from a few seconds to several minutes. Hypoxia and hypercarbia occur rapidly following convulsions due to the increased muscular activity, together with the interference with normal respiration. In severe cases apnea may occur. Acidosis, hyperkalaemia, hypocalcaemia and hypoxia increase and extend the toxic effects of local anesthetics.

Recovery is due to redistribution and metabolism of the local anesthetic drug. Recovery may be rapid unless large amounts of the drug have been administered.

Cardiovascular effects may be seen in cases with high systemic concentrations. Severe hypotension, bradycardia, arrhythmia and cardiovascular collapse may be the result in such cases.

Cardiovascular toxic effects are generally preceded by signs of toxicity in the central nervous system, unless the patient is receiving a general anesthetic or is heavily sedated with drugs such as a benzodiazepine or barbiturate.

Treatment

The first consideration is prevention, best accomplished by careful and constant monitoring of cardiovascular and respiratory vital signs and the patient's state of consciousness after each local anesthetic administration. At the first sign of change, oxygen should be administered. **If signs of acute systemic toxicity appear, injection of the local anesthetic should be immediately stopped.**

The first step in the management of systemic toxic reactions, as well as underventilation or apnea due to unintentional subarachnoid injection consists of immediate attention to the establishment and maintenance of a patent airway and assisted or controlled ventilation with oxygen and a delivery system capable of permitting immediate positive airway pressure by mask. This may prevent convulsions if they have not already occurred.

If convulsions occur, the objective of the treatment is to maintain ventilation and oxygenation and support circulation. Oxygen must be given and ventilation assisted if necessary (mask and bag or tracheal intubation). Should convulsions not stop spontaneously after 15-20 seconds, an anticonvulsant should be given i.v. to facilitate adequate ventilation and oxygenation. Thiopental sodium 1-3 mg/kg i.v. is the first choice. Alternatively diazepam 0.1 mg/kg bw i.v. may be used, although its action will be slow. Prolonged convulsions may jeopardise the patient's ventilation and oxygenation. If so, injection of a muscle relaxant (e.g. succinylcholine 1 mg/kg bw) will facilitate ventilation, and oxygenation can be controlled. Early endotracheal intubation is required when succinylcholine is used to control motor seizure activity.

If cardiovascular depression is evident (hypotension, bradycardia), ephedrine 5-10 mg i.v. should be given and may be repeated, if necessary, after 2-3 minutes.

Should circulatory arrest occur, immediate cardiopulmonary resuscitation should be instituted. Continual oxygenation and ventilation and circulatory support as well as treatment of acidosis are of vital importance, since hypoxia and acidosis will increase the systemic toxicity of local anesthetics. Epinephrine (0.1 – 0.2 mg as intravenous or intracardial injections) should be given as soon as possible and repeated, if necessary.

Children should be given doses of epinephrine commensurate with their age and weight.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Lidocaine stabilizes the neuronal membrane by inhibiting the ionic fluxes required for the initiation and conduction of impulses, thereby effecting local anesthetic action. Local anesthetics of the amide type are thought to act within the sodium channels of the nerve memberane.

Onset of Action

The onset of action is 1-5 minutes following infiltration and 5-15 minutes following other types of administration. The duration of anesthesia depends on the concentration of lidocaine used, the dose, and the type of block. The 2% solution will last 1½-2 h when given epidurally, and up to 5 hours with peripheral nerve blocks. With the 1% concentration, there is less effect on motor nerve fibres and the duration of action is shorter. The addition of epinephrine decreases the rate of absorption, reducing toxicity and increasing the duration of effect.

Hemodynamics

Lidocaine, like other local anesthetics, may also have effects on other excitable membranes (e.g. brain and myocardium). If excessive amounts of drug reach systemic circulation, symptoms and signs of toxicity may appear, emanating from the central nervous and cardiovascular systems.

Central nervous system toxicity (see OVERDOSAGE) usually precedes the cardiovascular effects since it occurs at lower plasma concentrations. Direct effects of local anesthetics on the heart include slow conduction, negative inotropism and eventually cardiac arrest. Indirect cardiovascular effects (hypotension, bradycardia) may occur after epidural administration depending on the extent of the concomitant sympathetic block.

Pharmacokinetics

Absorption: Lidocaine is completely absorbed following parenteral administration. The rate of absorption depends on the dose, route of administration, and the vascularity of the injection site. The highest peak plasma levels are obtained following intercostal nerve block (approximately 1.5 µg/mL per 100 mg injected) while abdominal subcutaneous injections give the lowest (approximately 0.5 µg/mL per 100 mg injected). Epidural and major nerve blocks are intermediate.

Absorption is considerably slowed by the addition of epinephrine, although it also depends on the site of injection. Peak plasma concentrations are reduced by 50% following subcutaneous injection, by 30% following epidural injection and by 20% following intercostal block if epinephrine 5 µg/mL is added.

Lidocaine shows complete and biphasic absorption from the epidural space with half lives of the two phases in the order of 9.3 min and 82 min respectively. The slow absorption is the rate limiting factor in the elimination of lidocaine, which explains why the apparent terminal half-life is longer after epidural administration. Absorption of lidocaine from the subarachnoid space is monophasic with an absorption half-life of 71 min.

Distribution: Lidocaine has a total plasma clearance of 0.95 L/min and a volume of distribution at steady state of 91 L.

Lidocaine readily crosses the placenta, and equilibrium with regard to the unbound concentration is rapidly reached. The degree of plasma protein binding in the fetus is less than in the mother, which results in lower total plasma concentrations in the fetus.

The plasma binding of lidocaine is dependent on drug concentration, and the fraction bound decreases with increasing concentration. At concentrations of 1 to 4 µg of free base per mL, 60 to 80 percent of lidocaine is protein bound. Binding is also dependent on the plasma concentration of the alpha-1-acid glycoprotein.

Metabolism: Lidocaine is metabolized rapidly by the liver, and metabolites and unchanged drug are excreted by the kidneys. The main metabolites formed from lidocaine are monoethylglycine xylidide (MEGX), glycinexylidide (GX), 2,6-dimethylaniline and 4- hydroxy-2,6- dimethylaniline. The N-dealkylation to MEGX, is considered to be mediated by both CYP1A2 and CYP3A4. The metabolite 2,6-dimethylaniline is converted to 4-hydroxy- 2,6-dimethylaniline by CYP2A6, and the latter is the major urinary metabolite in man. Only 3% of lidocaine is excreted unchanged. About 70% appears in the urine as 4-hydroxy-2,6- dimethylaniline.

Excretion: Lidocaine has a terminal half-life of 1.6 h and an estimated hepatic extraction ratio of 0.65. The clearance of lidocaine is almost entirely due to liver metabolism, and depends both on liver blood flow and the activity of metabolizing enzymes.

The pharmacological/toxicological actions of MEGX and GX are similar to, but less potent than those of lidocaine. GX has a longer half-life (about 10 h) than lidocaine and may accumulate during long-term administration.

The elimination half-life of lidocaine following intravenous bolus injection is typically 1.5 to 2.0 hours. The terminal half-life in neonates (3.2 h) is approximately twice that of adults, whereas clearance is similar (10.2 mL/min kg). The half-life may be prolonged two-fold or more in patients with liver dysfunction. Renal dysfunction does not affect lidocaine kinetics but may increase the accumulation of metabolites.

Special Populations and Conditions

Acidosis increases the systemic toxicity of lidocaine while the use of CNS depressants may increase the levels of lidocaine required to produce overt CNS effects. Objective adverse manifestations become increasingly apparent with increasing venous plasma levels above 6.0µg free base per mL.

STORAGE AND STABILITY

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions should be stored at controlled room temperature (15-30 °C).

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions containing epinephrine should be protected from light. Protect from freezing.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Sterilization, and Technical Procedures

Adequate precautions should be taken to avoid prolonged contact between local anesthetic solutions containing epinephrine (low pH) and metal surfaces (e.g. needles or metal parts of syringes), since dissolved metal ions, particularly copper ions, may cause severe local irritation (swelling, edema) at the site of injection and accelerate the degradation of epinephrine.

When chemical disinfection of multidose vials is desired, either isopropyl alcohol (70%) or ethyl alcohol (70%) is recommended. Many commercially available brands of rubbing alcohol, as well as solutions of ethyl alcohol not of USP grade, contain denaturants which are injurious to rubber and therefore are not to be used.

The solubility of lidocaine is limited at pH>6.5. This must be taken into consideration when alkaline solutions, i.e. carbonates, are added, since precipitation might occur. In the case of epinephrine-containing solutions, mixing with alkaline solutions may cause rapid degradation of epinephrine.

Lidocaine hydrochloride plain solutions in glass vials may be autoclaved for 15-20 minutes at 121 °C. Due to the nature of the plastic ampoule system, the plastic ampoules must not be autoclaved. Due to the heat sensitivity of epinephrine, products containing epinephrine should not be autoclaved.

Do not use if solution is coloured or if it contains a precipitate.

Lidocaine hydrochloride parenteral solutions without preservative are for single use only. Discard unused portion. The multidose vials should not be used for more than three days after the container has been opened for the first time.

There is a greater risk of microbial contamination with multidose vials than with single dose vials. Single-dose vials should therefore be used whenever possible. If a multidose vial is used, appropriate control procedures to prevent contamination should be employed, including the following:

- use of single-use sterile injecting equipment;
- use of a sterile needle and syringe for each insertion into the vial;
- rule out the introduction of contaminated material or fluid into a multidose vial.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Forms

Lidocaine parenteral solutions 1, and 2% contain lidocaine hydrochloride 10 and 20 mg/mL, respectively. Solutions with epinephrine contain 0.010 mg/mL (1:100,000) epinephrine.

Composition

Non-medicinal Ingredients

Strength	Plastic Ampoules (2, 5, and 10 mL)	Single Use Glass Ampoules (5 mL)	Multidose Glass Vials (20 and 50 mL)
Lidocaine Hydrochloride Injection, USP 1%	Hydrochloric acid[1] and/or sodium hydroxide[1], sodium chloride[2] and water for injection	Hydrochloric acid[1] and/or sodium hydroxide[1], sodium chloride[2] and water for injection	Methyl paraben[3], hydrochloric acid[1] and/or sodium hydroxide[1], and water for injection
Lidocaine Hydrochloride Injection USP 2%	Hydrochloric acid[1] and/or sodium hydroxide[1], sodium chloride[2] and water for injection		Methyl paraben[3], hydrochloric acid[1] and/or sodium hydroxide[1], and water for injection
2% Lidocaine and Epinephrine 1:100,000 Injection USP			Citric acid, methyl paraben[3], sodium chloride[2], sodium hydroxide[1], sodium metabisulfite[4], and water for injection

[1] pH adjustment
[2] for isotonicity
[3] 1 mg/mL as preservative
[4] antioxidant

Packaging

Lidocaine Hydrochloride Injection, USP 1% and Lidocaine Hydrochloride Injection USP 2% are available in 2 mL, 5 mL and 10 mL plastic ampoules (suitable for Leur fit and Luer lock syringes), 5 mL glass ampoules (1% only), and 20 mL and 50 mL multi-dose glass vials.

2% Lidocaine and Epinephrine 1:100,000 Injection USP is available in 20 mL and 50 mL multi-dose glass vials.

NOTE: CONSUMER INFORMATION leaflet available upon request by contacting manufacturer.

Alveda Pharmaceuticals Inc.
Toronto, ON., M4T 1L9
1-800-656-0793

Last revised: March 20, 2014 v2.5

Trademark
creative communications

CLIENT ALVEDA PHARMA
PROJECT NO. 1439-14
ISSUED 21/03/14
CODE REF
FILE NAME ALV_LIDOCAINE_INSERT

COLOURS BLK
TRIM 210 X 594 MM
BLEED
DIELINE
ARTIST MD

LIDOCAINE INSERT
MODIFIED 29/05/14
v2.5

APPROVED & PROCEED
AMEND & RESUBMIT
SIGNATURE
DATE

Chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 1 %
Chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 2 %
Solution injectable de lidocaïne à 2 % avec épinéphrine à 1:100 000, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur		Ingrédients non médicinaux
Parentérale	Solution stérile	10 et 20 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne La solution de 20 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne avec épinéphrine contient 0,010 mg/mL (1:100 000) d'épinéphrine.	Fioles multidoses : Toutes les fioles multidoses de chlorhydrate de lidocaïne et de chlorhydrate de lidocaïne avec épinéphrine contiennent du méthylparaben. Solutions avec épinéphrine : métabisulfite de sodium et acide citrique *Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans) :

Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales est indiqué dans la production d'une anesthésie locale ou régionale à l'aide de :

- techniques d'infiltration comme l'injection percutanée,
- techniques de blocages nerveux périphériques comme le bloc du plexus brachial et le bloc des nerfs intercostaux,
- techniques d'anesthésie nerveuse centrale comme les blocs péridural et caudal, quand ces techniques sont exécutées conformément aux descriptions dans les manuels standards.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Chez les personnes âgées, on recommande d'administrer des doses réduites en fonction de l'âge et de l'état physique du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Cas particuliers).

Enfants (< 18 ans) :

Chez les enfants, on recommande d'administrer des doses réduites en fonction de l'âge, du poids et de l'état physique du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Cas particuliers).

Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les enfants de moins de 2 ans étant donné qu'il n'y a pas suffisamment de données à l'heure actuelle pour appuyer l'innocuité et l'efficacité de ce produit chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide ou aux autres composants de la solution (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au métabisulfite de sodium et/ou à l'acide citrique (stabilisateurs utilisés dans les solutions qui contiennent de l'épinéphrine);
- les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au méthylparaben et/ou au propylparaben (agents de conservation ajoutés dans les solutions multidoses), ou encore à leur métabolite, l'acide para-aminobenzoïque (PABA).

On doit aussi éviter d'administrer les solutions de lidocaïne contenant des parabens aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux anesthésiques estérifiés locaux, qui sont métabolisés en PABA.

On ne doit pas utiliser les solutions parentérales de chlorhydrate de lidocaïne, qui contiennent des agents de conservation antimicrobiens (p. ex. méthylparaben), pour l'anesthésie péridurale ou rachidienne, ou toute voie d'administration qui ferait pénétrer la solution dans le liquide céphalo-rachidien, car l'innocuité de ces agents n'a pas été établie en ce qui a trait à l'injection intrathécale volontaire ou accidentelle. On ne doit pas administrer ces solutions par voie intra-oculaire ni rétro-oculaire.

On ne doit pas utiliser les solutions parentérales de chlorhydrate de lidocaïne, qui contiennent des agents de conservation antimicrobiens, à des doses supérieures à 15 mL pour d'autres types de blocs.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX NE DOIVENT ÊTRE UTILISÉS QUE PAR DES CLINICIENS EXPÉRIMENTÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DE RÉACTIONS TOXIQUES RELIÉES À LA DOSE ET D'AUTRES URGENCES AIGUËS QUI POURRAIENT RÉSULTER DU BLOC CHOISI. IL FAUT S'ASSURER D'AVOIR IMMÉDIATEMENT À SA DISPOSITION DE L'OXYGÈNE, D'AUTRES MÉDICAMENTS DE RÉANIMATION, UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION CARDIO-RESPIRATOIRE ET LE PERSONNEL NÉCESSAIRE POUR TRAITER ADÉQUATEMENT LES RÉACTIONS TOXIQUES ET LES URGENCES QUI S'ENSUIVENT (voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE). UN RETARD DANS LE TRAITEMENT APPROPRIÉ D'UNE MANIFESTATION TOXIQUE RELIÉE À LA DOSE, UNE VENTILATION INADÉQUATE, QUELLE QU'EN SOIT LA CAUSE, ET/OU UNE ALTÉRATION DE LA SENSIBILITÉ PEUVENT SE SOLDER PAR L'ACIDOSE, L'ARRÊT CARDIAQUE ET, POSSIBLEMENT, LA MORT.

L'INSERTION D'UNE CANULE INTRAVEINEUSE EST NÉCESSAIRE AVANT D'INJECTER L'ANESTHÉSIQUE LOCAL POUR UN BLOC NERVEUX POUVANT ENTRAÎNER DE L'HYPOTENSION OU UNE BRADYCARDIE, OU LÀ OÙ IL PEUT Y AVOIR TOXICITÉ GÉNÉRALE AIGUË À LA SUITE D'UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE ACCIDENTELLE.

ON DOIT UTILISER LA DOSE LA PLUS FAIBLE D'ANESTHÉSIQUE LOCAL POUVANT PROCURER UNE ANESTHÉSIE EFFICACE, AFIN D'ÉVITER DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ÉLEVÉES ET DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES. ON DOIT PROCÉDER LENTEMENT ET PAR PALIERS, AVEC ASPIRATIONS FRÉQUENTES AVANT ET PENDANT L'INJECTION, AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE.

Cas rapportés de chondrolyse irréversible lors de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une chirurgie : Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une chirurgie arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales constitue un usage non approuvé. D'ailleurs, des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de chondrolyse irréversible chez les patients recevant de telles perfusions. La plupart des cas rapportés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse irréversible au niveau de l'articulation gléno-humérale ont été recensés chez des patients adultes et des enfants à la suite de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux avec et sans épinéphrine, administrées sur une période de 48 à 72 heures. L'apparition de symptômes tels que douleur, raideur et perte de mobilité au niveau des articulations peut varier, mais de tels symptômes pourraient survenir dès le 2e mois après la chirurgie. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour la chondrolyse irréversible. Les patients présentant une chondrolyse irréversible ont dû subir des interventions diagnostiques et thérapeutiques additionnelles, dont certains une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule. **Le chlorhydrate de lidocaïne ne doit pas être utilisé pour la perfusion intra-articulaire postopératoire** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Blocs des nerfs majeurs périphériques : Les blocs des nerfs majeurs périphériques peuvent nécessiter l'administration d'un grand volume d'anesthésique local dans des régions très vascularisées, souvent à proximité de gros vaisseaux où il y a un risque accru d'injection intravasculaire et/ou d'absorption générale rapide pouvant mener à de fortes concentrations plasmatiques.

Doses répétées : L'injection de doses répétées de chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales (chlorhydrate de lidocaïne) peut provoquer un accroissement significatif des concentrations sanguines après chaque administration, en raison d'une lente accumulation du médicament ou de ses métabolites. La tolérance aux concentrations sanguines élevées varie selon l'état du patient. On recommande d'administrer des doses réduites aux sujets affaiblis, âgés ou gravement malades ainsi qu'aux enfants, proportionnellement à leur âge et à leur état physique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Cas particuliers).

Utilisation de solutions parentérales avec épinéphrine : le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales avec épinéphrine ne doit pas être employé dans les zones irriguées par des artères terminales, comme les doigts, le nez, les oreilles ou le pénis, ou dans toute autre zone où l'irrigation sanguine est compromise (voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Inflammation et sepsis : On ne doit pas procéder à des techniques d'anesthésie locale quand il y a inflammation et/ou sepsis dans la région où l'on se propose de faire l'injection.

Hyperthermie maligne : Un grand nombre de médicaments utilisés au cours de l'anesthésie peuvent déclencher une hyperthermie maligne familiale. Il a été démontré que l'emploi d'anesthésiques locaux de type amide dans l'hyperthermie maligne est sûr. Cependant, le blocage nerveux ne préviendra pas nécessairement l'apparition d'une hyperthermie maligne au cours d'une intervention chirurgicale. Il est aussi difficile de prévoir la nécessité d'une anesthésie générale additionnelle. Par conséquent, on doit avoir établi un protocole standard pour le traitement de l'hyperthermie maligne.

Porphyrie aiguë : Dans les modèles animaux, le chlorhydrate de lidocaïne a démontré des propriétés porphyrinogéniques. Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales ne doit être prescrit aux patients atteints de porphyrie aiguë que s'il n'existe aucun autre traitement plus sûr. Il faut prendre les précautions appropriées pour tous les patients porphyriques.

Troubles cardiovasculaires

La lidocaïne doit aussi être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'une bradycardie ou d'une dysfonction cardiovasculaire, car ils pourraient être moins aptes à compenser les variations fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire produite par les anesthésiques locaux de type amide.

Les patients qui subissent un bloc cardiaque partiel ou complet doivent faire l'objet d'une attention particulière étant donné que les anesthésiques locaux peuvent entraîner une dépression de la conduction myocardique. Pour réduire le risque d'effets indésirables potentiellement graves, il faut tenter d'optimiser l'état du patient avant de pratiquer un bloc majeur. La posologie doit être ajustée en conséquence.

On doit utiliser la lidocaïne avec prudence en cas d'état de choc grave.

Il faut faire preuve de très grande prudence lorsqu'on effectue une anesthésie péridurale lombaire ou caudale chez des personnes atteintes d'hypertension grave.

Les blocs des nerfs centraux peuvent causer une dépression cardiovasculaire, en particulier en présence d'une hypovolémie. L'anesthésie péridurale doit être utilisée avec prudence chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée.

Une anesthésie péridurale peut mener à l'hypotension et à la bradycardie. On peut diminuer ce risque en augmentant le volume circulatoire par l'administration de solutions cristalloïdes ou colloïdales. On doit traiter promptement l'hypotension avec, par exemple, de 5 à 10 mg d'éphédrine par voie intraveineuse et en répétant au besoin.

On doit utiliser avec prudence les solutions contenant de l'épinéphrine chez les patients dont les antécédents médicaux et l'examen physique semblent indiquer la présence d'une hypertension non traitée, d'une cardiopathie ischémique, d'un bloc cardiaque, d'une insuffisance circulatoire cérébrale, de maladies vasculaires périphériques ou de toute autre affection pouvant être aggravée par les effets de l'épinéphrine.

Les patients traités avec des antiarythmiques (p. ex. amiodarone, mexilétine) devraient être sous surveillance étroite et sous observation électrocardiographique, étant donné que les effets cardiaques de ces médicaments et de la lidocaïne peuvent être additifs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Il est essentiel d'aspirer le sang ou le liquide céphalo-rachidien (s'il y a lieu) avant l'injection de tout anesthésique local, tant pour la dose initiale que pour toute dose subséquente, afin d'éviter une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne. Cependant, une aspiration négative n'écarte pas la possibilité d'une injection intravasculaire ou sous-arachnoïdienne.

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales dépendent de l'exactitude de la posologie, de la précision de la technique, des précautions appropriées et de la promptitude à réagir en cas d'urgence. On doit se reporter aux manuels standards pour ce qui est des techniques recommandées et des précautions d'usage pour les différentes formes d'anesthésie régionale.

Il faut s'assurer d'avoir sous la main un équipement de réanimation, de l'oxygène et d'autres médicaments de réanimation pour utilisation immédiate (voir SURDOSAGE). Lors de blocs régionaux sur des nerfs majeurs ou l'emploi de doses élevées, l'état du patient doit être optimal et celui-ci doit recevoir des solutions i.v. à l'aide d'un cathéter à demeure, afin qu'une voie intraveineuse reste disponible tout au long de l'intervention. Le clinicien responsable doit avoir reçu la formation adéquate et appropriée relativement à la procédure à être effectuée, doit prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une injection intravasculaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), et doit avoir l'expérience requise dans le diagnostic et le traitement des effets indésirables, des manifestations de toxicité générale et des autres complications (voir EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE). AFIN D'ÉVITER DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ÉLEVÉES ET DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, IL FAUT UTILISER LA POSOLOGIE LA PLUS FAIBLE CAPABLE DE PRODUIRE UNE ANESTHÉSIE EFFICACE. AFIN D'ÉVITER UNE INJECTION INTRAVASCULAIRE, ON DOIT PROCÉDER LENTEMENT, AVEC ASPIRATIONS FRÉQUENTES, AVANT ET PENDANT L'INJECTION.

Après chaque injection d'anesthésique local, il faut surveiller de façon attentive et constante les signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (ventilation adéquate) et l'état de conscience du patient. Dans un tel contexte, on ne doit pas oublier que l'agitation, l'anxiété, un discours incohérent, la sensation de tête légère, l'engourdissement et le picotement de la bouche et des lèvres, un goût métallique, l'acouphène, les étourdissements, la vision trouble, les tremblements, les soubresauts musculaires, la dépression ou la somnolence peuvent être des signes précurseurs de réactions toxiques au niveau du système nerveux central.

Utilisation au niveau de la tête et du cou

L'injection de faibles doses d'anesthésiques locaux au niveau de la tête et du cou pour produire, entre autres, un bloc rétrobulbaire, un bloc dentaire ou un bloc du ganglion stellaire, peut provoquer des réactions indésirables causées par l'injection accidentelle dans une artère. Ces réactions peuvent être semblables aux réactions toxiques générales observées après une injection intravasculaire accidentelle de doses élevées. Même à de faibles doses, l'injection accidentelle dans une artère peut entraîner des symptômes cérébraux. On a signalé de la confusion, des convulsions, de la dépression et/ou un arrêt respiratoire, et de la stimulation ou de la dépression cardiovasculaires menant à un arrêt cardiaque. Il faut donc procéder à une surveillance circulatoire et respiratoire constante des patients subissant de tels blocs. On doit disposer d'un équipement de réanimation et du personnel nécessaire pour traiter les réactions indésirables sur-le-champ. Il ne faut pas dépasser les doses recommandées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chirurgie ophtalmique : Les injections rétrobulbaires peuvent atteindre, quoique très peu souvent, l'espace sous-arachnoïdien du crâne, entraînant une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions, etc. Ces réactions, pouvant être causées par une injection intra-artérielle ou une injection directe dans le système nerveux central par l'entremise des fibres du nerf optique, doivent être diagnostiquées et traitées rapidement.

Les injections rétrobulbaires et péribulbaires d'anesthésiques locaux comportent un faible risque de dysfonction persistante du muscle oculaire. Les principales causes incluent un trauma et/ou des effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La gravité de telles réactions tissulaires est liée à l'ampleur du trauma, à la concentration de l'anesthésique local administré et à la durée d'exposition du tissu à cet anesthésique. Pour cette raison, comme avec tous les anesthésiques locaux, on doit utiliser la concentration et la dose efficaces les plus faibles de l'anesthésique local. Les vasoconstricteurs et autres additifs pourraient aggraver les réactions tissulaires et devraient être utilisés seulement quand ils sont indiqués.

Les cliniciens qui effectuent un bloc rétrobulbaire doivent savoir qu'il y a eu des cas d'arrêt respiratoire suivant une injection d'anesthésique local. Tout comme avec les autres blocs régionaux, avant de procéder au bloc rétrobulbaire, il faut s'assurer d'avoir à sa disposition immédiate un équipement de réanimation, des médicaments et le personnel nécessaire pour traiter un arrêt ou une dépression respiratoire, des convulsions et une stimulation ou une dépression cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Injection au niveau de la tête et du cou).

Anesthésie péridurale

Durant l'anesthésie péridurale, on préconise d'administrer initialement une dose-test et de s'assurer, avant de continuer, qu'il n'y a aucune manifestation toxique au niveau des systèmes nerveux central et cardiovasculaire ni signe d'injection intrathécale accidentelle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Quand la situation clinique le permet, il faut penser à administrer comme dose-test des solutions d'anesthésiques locaux contenant de l'épinéphrine, parce que les changements circulatoires associés à l'épinéphrine peuvent aussi signaler qu'il y a eu injection intravasculaire accidentelle. Celle-ci demeure possible, malgré des aspirations négatives, c.-à-d. sans trace de sang. La fréquence cardiaque des patients sous bêta-bloquants pourrait demeurer inchangée, mais la surveillance de la tension artérielle pourrait permettre de déceler une hausse passagère de la tension artérielle systolique.

Troubles endocriniens

On doit utiliser avec prudence les solutions contenant de l'épinéphrine chez les patients dont les antécédents médicaux et l'examen physique semblent indiquer une hyperthyroïdie mal maîtrisée ou un diabète.

Troubles hépatiques

Comme les anesthésiques locaux de type amide, tels que la lidocaïne, sont métabolisés par le foie, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles hépatiques, surtout à des doses répétées. Étant incapables de métaboliser les anesthésiques locaux normalement, les patients atteints d'une affection hépatique grave risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Troubles neurologiques

Il faut faire preuve de très grande prudence lorsqu'on effectue une anesthésie péridurale lombaire ou caudale chez des personnes déjà atteintes d'une maladie neurologique ou de déformations de la colonne vertébrale.

Épilepsie : La lidocaïne doit être administrée avec circonspection en présence d'épilepsie. Le risque d'effets secondaires touchant le système nerveux central à l'emploi de la lidocaïne chez les patients atteints d'épilepsie est très faible, pour autant que les recommandations posologiques soient suivies.

Locomotion et coordination : S'il y a lieu, il faut informer les patients à l'avance qu'ils peuvent éprouver une perte temporaire de sensation et d'activité motrice, habituellement dans la partie inférieure du corps, après une anesthésie péridurale bien exécutée.

À part l'effet anesthésique direct, et même en l'absence de toxicité manifeste sur le SNC, les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet très léger sur la fonction mentale et la coordination, et peuvent entraver temporairement la locomotion et la vigilance.

Troubles rénaux

La lidocaïne est métabolisée essentiellement par le foie en monoéthylglycinexylidine (MEGX, qui exerce une certaine activité sur le SNC), puis en ses métabolites, la glycinexylidine (GX) et la 2,6-diméthylaniline (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Seule une petite fraction (3 %) de la lidocaïne est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La pharmacocinétique de la lidocaïne et de son métabolite principal n'a pas été altérée de façon significative chez les patients sous hémodialyse (n = 4) ayant reçu une dose de lidocaïne administrée par voie intraveineuse (i.v.). On ne prévoit donc pas que l'insuffisance rénale influe de manière significative sur la pharmacocinétique de la lidocaïne lors de l'administration de courte durée de chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales selon les directives posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit user de prudence lorsqu'on utilise la lidocaïne dans les cas d'insuffisance rénale grave, étant donné que les métabolites de la lidocaïne peuvent s'accumuler pendant un traitement prolongé.

Sensibilité

Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les personnes qui présentent une hypersensibilité médicamenteuse connue. Les solutions de lidocaïne sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide, aux autres composants de la solution, aux parabens ou à leur métabolite, l'acide para-aminobenzoïque (PABA). Il faut également éviter d'administrer des préparations de lidocaïne contenant des parabens aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux anesthésiques estérifiés locaux (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les solutions de chlorhydrate de lidocaïne avec épinéphrine contiennent du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut causer chez certaines personnes sensibles des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme de gravité variable pouvant aller jusqu'à mettre la vie en danger. On observe la sensibilité aux sulfites plus souvent chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Cas particuliers

On recommande d'administrer aux sujets affaiblis, gravement malades ou présentant un sepsis des doses réduites en fonction de leur âge, de leur poids et de leur état physique parce que ces patients pourraient être plus sensibles aux effets généraux de la lidocaïne, les concentrations sanguines de ce produit étant plus élevées après l'administration de doses répétées.

Il faut faire preuve de très grande prudence lorsqu'on effectue une anesthésie péridurale lombaire ou caudale chez des personnes atteintes de septicémie.

Grossesse : Il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte à propos de l'effet de la lidocaïne sur le développement du fœtus.

Il est raisonnable de supposer qu'au fil des ans, la lidocaïne a été administrée à un grand nombre de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer. Jusqu'à présent, on n'a rapporté aucune perturbation spécifique du processus de reproduction, p. ex. aucune fréquence accrue de malformations. Il faut toutefois faire preuve de prudence au début de la grossesse quand l'organogenèse est à son maximum.

L'emploi de solutions de lidocaïne contenant de l'épinéphrine peut réduire le débit sanguin et la contractilité de l'utérus, particulièrement après une injection accidentelle dans les vaisseaux sanguins de la mère.

Un bloc paracervical peut parfois causer une bradycardie/tachycardie chez le fœtus; il est donc nécessaire de surveiller attentivement la fréquence cardiaque du fœtus.

Travail et accouchement : Les anesthésiques locaux traversent rapidement le placenta et, dans le bloc caudal, péridural, paracervical ou vulvaire, ils peuvent provoquer des réactions toxiques à divers degrés chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. Le potentiel de toxicité dépend de l'intervention effectuée, du type et de la quantité de médicament utilisé et de la technique d'administration. Les réactions indésirables chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né comprennent des altérations du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

On a déjà rapporté des cas d'hypotension maternelle à la suite d'une anesthésie régionale. Les anesthésiques locaux entraînent la vasodilatation par le blocage des nerfs sympathiques. On peut aider à prévenir la chute de la pression sanguine de la patiente en relevant ses jambes et en la faisant allonger sur le côté gauche. On peut également prescrire un vasopresseur, comme l'éphédrine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles cardiovasculaires). Il faut aussi surveiller continuellement la fréquence cardiaque fœtale; on ne saurait trop recommander la surveillance électronique du fœtus.

Les anesthésies péridurale, rachidienne, paracervicale ou vulvaire peuvent modifier les forces de la parturition par l'intermédiaire des variations au niveau de la contractilité utérine ou des efforts expulsifs de la mère. Dans une étude, on a associé le bloc paracervical à un raccourcissement de la durée moyenne de la première période du travail et une dilatation plus facile du col utérin. Toutefois, on a noté que les anesthésies péridurale et rachidienne avaient prolongé la deuxième période du travail en éliminant le réflexe de poussée abdominale de la parturiente ou en entravant la fonction motrice. L'anesthésie obstétricale peut accroître le besoin d'utilisation de forceps.

Des cas de convulsions et de collapsus cardiovasculaire chez la mère, à la suite d'un bloc paracervical effectué en début de grossesse avec certains anesthésiques locaux (pour l'anesthésie dans une interruption volontaire de grossesse), portent à croire que l'absorption générale peut être rapide dans de telles circonstances. La bradycardie fœtale peut survenir chez 20 à 30 % des patientes anesthésiées par bloc paracervical avec des anesthésiques locaux de type amide et peut être reliée à l'acidose fœtale. La fréquence cardiaque du fœtus doit toujours faire l'objet de surveillance pendant le bloc paracervical. Le médecin doit évaluer les avantages d'un tel bloc par rapport aux risques, en cas de prématurité, de toxémie gravidique et de détresse fœtale. La conformité à la posologie recommandée est de la plus haute importance dans l'anesthésie obstétricale par bloc paracervical. Il ne faut pas dépasser la dose maximum recommandée de chaque médicament. L'injection doit se faire lentement avec aspirations fréquentes. Il faut prévoir un intervalle de 5 minutes entre les injections de chaque côté du col. Lorsque les doses recommandées ne produisent pas une analgésie adéquate, il y a lieu de soupçonner une injection intravasculaire ou une injection intracrânienne chez le fœtus. On a rapporté de telles injections intracrâniennes accidentelles d'une solution d'anesthésique local après l'administration intentionnelle d'un bloc paracervical ou vulvaire à la mère, ou les deux. Dans ces cas, on a observé une dépression néonatale inexpliquée à la naissance, en corrélation avec des concentrations sériques élevées d'anesthésique local, et souvent des convulsions dans les six heures qui ont suivi. On peut corriger cette complication par le recours immédiat à des mesures de soutien en combinaison avec l'excrétion urinaire forcée de l'anesthésique local.

Allaitement : La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, la quantité de lidocaïne et de ses métabolites dans le lait maternel est très petite et ne devrait généralement pas poser de risque pour le nourrisson. Il n'a pas été déterminé si l'épinéphrine s'infiltre dans le lait maternel, mais il est peu probable que cela nuise au nourrisson allaité.

Enfants : On recommande d'administrer des doses réduites aux enfants en fonction de leur âge, de leur poids et de leur état physique, parce que ceux-ci pourraient être plus sensibles aux effets généraux de la lidocaïne, les concentrations sanguines de ce produit étant plus élevées après l'administration de doses répétées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les enfants, on doit calculer la dose en fonction du poids jusqu'à concurrence de 5 mg/kg. Avec l'ajout d'épinéphrine, on peut utiliser jusqu'à 7 mg/kg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut utiliser la lidocaïne avec prudence chez les enfants de moins de 2 ans étant donné qu'il n'y a pas suffisamment de données à l'heure actuelle pour appuyer l'innocuité et l'efficacité de ce produit chez ces patients.

Personnes âgées : Les patients âgés risquent d'être plus sensibles aux effets généraux de la lidocaïne étant donné que les concentrations sanguines de ce produit sont plus élevées après l'administration de doses répétées; il est donc possible qu'il faille réduire la dose chez ces patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des tests de génotoxicité avec la lidocaïne n'ont fait ressortir aucun pouvoir mutagène. La 2,6-diméthylaniline, un métabolite de la lidocaïne, a présenté de faibles signes d'activité dans certains tests de génotoxicité. Une étude de toxicité orale chronique du métabolite 2,6-diméthylaniline (0, 14, 45, 135 mg/kg) administré dans la nourriture à des rats a montré une incidence significativement plus élevée de tumeurs dans les fosses nasales des mâles et des femelles qui ont été exposés tous les jours à la dose la plus élevée de 2,6-diméthylaniline pendant 2 ans. La dose la plus faible provoquant des tumeurs testée chez les animaux (135 mg/kg) correspond approximativement à 11 fois la quantité de 2,6-diméthylaniline à laquelle un sujet de 50 kg serait exposé après l'injection de 600 mg de lidocaïne injectable, si on suppose une transformation en 2,6-diméthylaniline de 80 %. Si l'on se base sur une exposition annuelle (dose uniquotidienne de 2,6-diméthylaniline chez des animaux et 5 séances de traitement avec 600 mg de lidocaïne injectable chez les humains), les marges de sécurité seraient d'environ 1000 fois plus élevées lorsqu'on compare l'exposition chez les animaux à l'exposition chez les humains.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les manifestations indésirables consécutives à l'administration de lidocaïne s'apparentent à celles observées avec d'autres anesthésiques locaux de type amide. Elles sont généralement liées à la dose et peuvent résulter de concentrations plasmatiques élevées dues à un surdosage, à une absorption rapide ou à une injection intravasculaire accidentelle, ou bien elles peuvent être attribuables à une hypersensibilité, à une idiosyncrasie ou à une diminution de la tolérance du patient.

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables liés aux médicaments

Fréquents (≥ 1 % et < 10 %)	Troubles vasculaires : hypotension, hypertension Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements Troubles du système nerveux : paresthésie, étourdissements Troubles cardiaques : bradycardie
Peu fréquents (≥ 0,1 % et < 1 %)	Troubles du système nerveux : signes et symptômes de toxicité du SNC (convulsions, paresthésie péribuccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, troubles de la vision, tremblements, acouphène, dysarthrie, dépression du SNC)
Rares (≥ 0,01 % et < 0,1 %)	Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, arythmies cardiaques Troubles immunitaires : réactions allergiques, réaction/choc anaphylactique Troubles respiratoires : dépression respiratoire Troubles du système nerveux : neuropathie, lésion du nerf périphérique, arachnoïdite Troubles oculaires : diplopie

Les manifestations indésirables graves touchent habituellement tout l'organisme. Les manifestations rapportées le plus souvent appartiennent aux catégories suivantes :

Système nerveux central : Les manifestations touchant le SNC sont excitatives et/ou dépressives et peuvent survenir sous la forme des signes et symptômes suivants, dont la gravité est croissante : paresthésie péribuccale, sensation de tête légère, nervosité, appréhension, euphorie, confusion, étourdissements, somnolence, hyperacousie, acouphène, vision trouble, vomissements, sensations de chaleur, de froid ou d'engourdissement, soubresauts musculaires, tremblements, convulsions, perte de conscience, dépression respiratoire et arrêt respiratoire. Les manifestations excitatives (p. ex. soubresauts musculaires, tremblements, convulsions) peuvent être très brèves, voire inexistantes, et dans ce cas, le premier signe de toxicité peut être une somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire.

En général, la somnolence consécutive à l'administration de lidocaïne est un signe précoce de concentrations plasmatiques élevées et peut résulter d'une absorption rapide.

Appareil cardiovasculaire : Les manifestations cardiovasculaires sont habituellement dépressives et caractérisées par la bradycardie, l'hypotension, les arythmies et le collapsus cardiovasculaire pouvant mener à l'arrêt cardiaque.

Réactions allergiques : Les réactions allergiques sont caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, de l'œdème ou, dans les cas les plus graves, un choc anaphylactique. Les réactions allergiques aux anesthésiques locaux de type amide sont rares (< 0,1 %) et peuvent résulter d'une sensibilité à l'anesthésique local ou à d'autres composants de la préparation (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Réactions neurologiques : La fréquence des effets neurologiques indésirables reliés à l'utilisation d'anesthésiques locaux peut être associée à la dose totale administrée. Elle dépend aussi du médicament utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. On a associé une neuropathie et un dysfonctionnement de la moelle épinière (p. ex. syndrome des artères spinales antérieures, arachnoïdite, syndrome de la queue de cheval) à l'anesthésie régionale. Les effets neurologiques peuvent être dus à la technique d'administration, les anesthésiques locaux étant ou non en cause.

Il arrive parfois qu'en effectuant un bloc péridural lombaire, on pénètre accidentellement dans l'espace sous-arachnoïdien avec le cathéter ou l'aiguille. Par exemple, un bloc rachidien haut est caractérisé par une paralysie des jambes, une perte de conscience, une paralysie respiratoire et une bradycardie.

Les effets neurologiques consécutifs à une administration sous-arachnoïdienne accidentelle au cours d'une anesthésie péridurale peuvent inclure : bloc rachidien de degré varié (y compris un bloc rachidien total ou haut), hypotension résultant d'un bloc rachidien, rétention urinaire, incontinence d'urine et de matières fécales, perte de sensation périnéale et de fonction sexuelle, anesthésie persistante, paresthésie, faiblesse, paralysie des membres inférieurs et perte de maîtrise au niveau des sphincters, le rétablissement de ces effets pouvant être lent, incomplet ou nul; maux de tête, maux de dos, méningite septique, méningisme, ralentissement du travail, augmentation de la fréquence des accouchements avec forceps ou paralysie du nerf crânien due à une traction sur le nerf causée par une perte de liquide céphalo-rachidien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La lidocaïne est surtout métabolisée dans le foie par les cytochromes CYP 1A2 et CYP 3A4 en ses deux principaux métabolites qui sont pharmacologiquement actifs, la monoéthylglycinexylidine (MEGX) et la glycinexylidine (GX). La lidocaïne affiche un coefficient d'extraction hépatique élevé. Seule une petite fraction (3 %) de la lidocaïne est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. On s'attend à ce que la clairance hépatique de la lidocaïne dépende grandement du débit sanguin.

Lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la lidocaïne, les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 1A2, comme la fluvoxamine, peuvent occasionner une interaction métabolique entraînant une hausse de la concentration plasmatique de lidocaïne. Par conséquent, on doit éviter l'administration prolongée de lidocaïne chez les patients traités par des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 1A2, comme la fluvoxamine. Il a été démontré que lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la lidocaïne i.v., l'érythromycine et l'itraconazole, deux inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 3A4, produisent un effet modeste sur la pharmacocinétique de la lidocaïne i.v. On a signalé que d'autres médicaments, tels que le propranolol et la cimétidine, réduisent la clairance de la lidocaïne i.v., probablement en exerçant des effets sur le débit sanguin hépatique et/ou sur le métabolisme.

Des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques pertinentes sur le plan clinique pourraient se produire lors de l'utilisation de la lidocaïne avec d'autres anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable, ainsi qu'avec les antiarythmiques de classes I et III, en raison des effets additifs de ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

Anesthésiques locaux et agents dont la structure s'apparente à celle des anesthésiques locaux de type amide

La lidocaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres anesthésiques locaux ou des agents ayant une structure moléculaire semblable à celle des anesthésiques locaux de type amide, p. ex. les antiarythmiques comme la mexilétine, puisque leurs effets toxiques s'additionnent.

Antiarythmiques

Antiarythmiques de classe I

Les antiarythmiques de classe I (comme la mexilétine) doivent être utilisés avec prudence, car leurs effets toxiques sont additifs et possiblement synergiques.

Antiarythmiques de classe III

La prudence est recommandée lors de l'utilisation d'antiarythmiques de classe III en concomitance avec la lidocaïne en raison des possibilités d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, ou les deux. Une étude sur les interactions médicamenteuses a révélé que la concentration plasmatique de lidocaïne pourrait augmenter après l'administration i.v. d'une dose thérapeutique de lidocaïne à des patients traités par l'amiodarone (n = 6). Des rapports de cas ont décrit une toxicité chez les patients traités en concomitance avec la lidocaïne et l'amiodarone. Les patients traités avec des antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) devraient être sous surveillance étroite, et l'observation électrocardiographique est à envisager, car les effets cardiaques de ces médicaments et de la lidocaïne pourraient être additifs.

Inhibiteurs puissants des cytochromes CYP 1A2 et CYP 3A4

Les cytochromes CYP 1A2 et CYP 3A4 jouent un rôle dans la formation de la MEGX, un métabolite pharmacologiquement actif de la lidocaïne.

Fluvoxamine : La prise d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 1A2, comme la fluvoxamine, pendant l'application prolongée de lidocaïne dans des régions où l'absorption générale est importante, peut occasionner une interaction métabolique entraînant une hausse de la concentration plasmatique de lidocaïne. Chez des volontaires sains, on a noté une réduction de 41 à 60 % de la clairance plasmatique d'une dose unique intraveineuse de lidocaïne pendant l'administration concomitante de fluvoxamine, un puissant inhibiteur sélectif du cytochrome CYP 1A2.

Érythromycine et itraconazole : Chez des volontaires sains, il a été démontré que l'érythromycine et l'itraconazole, qui sont de puissants inhibiteurs du cytochrome CYP 3A4, réduisent de 9 à 18 % la clairance de la lidocaïne à la suite de l'administration d'une dose unique intraveineuse de lidocaïne.

Durant l'administration concomitante de fluvoxamine et d'érythromycine, la clairance plasmatique de la lidocaïne s'est abaissée de 53 %.

ß-bloquants et cimétidine

À la suite de l'administration d'une dose unique intraveineuse de lidocaïne à des volontaires sains, on a noté que la clairance de la lidocaïne s'était abaissée jusqu'à 47 % lors de l'administration concomitante de propranolol, et jusqu'à 30 % lors de l'administration concomitante de cimétidine. La baisse de la clairance de la lidocaïne, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec ces médicaments, est probablement due à la réduction du débit sanguin hépatique et/ou à l'inhibition des enzymes hépatiques des microsomes. Il faut envisager la possibilité d'interactions d'importance clinique avec ces médicaments pendant un traitement prolongé avec des doses élevées de lidocaïne.

Des bêta-bloquants non cardiosélectifs, comme le propranolol, accentuent l'effet vasopresseur de l'épinéphrine, ce qui pourrait mener à une hypertension grave et à une bradycardie.

Médicaments de type ergot de seigle

On ne doit pas utiliser les solutions de chlorhydrate de lidocaïne contenant de l'épinéphrine ou d'autres vasopresseurs en association avec des médicaments ocytociques de type ergot de seigle, car il peut survenir une hypertension grave et persistante ou des accidents vasculaires cérébraux et cardiaques.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

On doit faire preuve d'une très grande prudence si on administre des solutions de chlorhydrate de lidocaïne contenant de l'épinéphrine ou des solutions contenant du chlorhydrate de lidocaïne et un autre vasoconstricteur à des patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), car une hypertension grave et prolongée peut en résulter. Dans les situations où le traitement concomitant est nécessaire, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite du patient.

Antidépresseurs (triptyline, imipramine)

On doit faire preuve d'une très grande prudence si on administre des solutions de chlorhydrate de lidocaïne contenant de l'épinéphrine ou des solutions contenant du chlorhydrate de lidocaïne et un autre vasoconstricteur à des patients prenant des antidépresseurs de types triptyline ou imipramine, car une hypertension grave et prolongée peut en résulter. Dans les situations où le traitement concomitant est nécessaire, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite du patient.

Antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones)

On doit faire preuve d'une très grande prudence si on administre des solutions de chlorhydrate de lidocaïne contenant de l'épinéphrine ou des solutions contenant du chlorhydrate de lidocaïne et un autre vasoconstricteur à des patients prenant surtout des phénothiazines et des butyrophénones. Ces agents peuvent s'opposer aux effets vasoconstricteurs de l'épinéphrine et, par conséquent, entraîner des réactions hypotensives et de la tachycardie. Dans les situations où le traitement concomitant est nécessaire, il est essentiel d'exercer une surveillance étroite du patient.

Sédatifs

Si l'on utilise des sédatifs pour diminuer la crainte du patient, on doit les administrer à doses réduites car les anesthésiques locaux, comme les sédatifs, sont des dépresseurs du système nerveux central et leur association peut avoir un effet additif.

Anesthésiques généraux – Gaz anesthésiques (halothane, enflurane)

Il faut user de prudence lorsqu'on administre des solutions contenant de l'épinéphrine à des patients subissant une anesthésie générale par des agents administrés par inhalation, comme l'halothane et l'enflurane, en raison des risques d'arythmies cardiaques graves.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interaction entre la lidocaïne et les aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interaction entre la lidocaïne et les produits à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-test de laboratoire

L'injection intramusculaire de lidocaïne peut provoquer une hausse des taux de créatine-phosphokinase. Par conséquent, l'utilisation de cette détermination enzymatique, sans séparation de l'isoenzyme, comme test diagnostique pour déceler un infarctus aigu du myocarde, peut être compromise par une injection intramusculaire de lidocaïne.

Interactions médicament-mode de vie

On n'a pas établi d'interaction entre la lidocaïne et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Généralités

Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales ne doit être utilisé que par des cliniciens expérimentés dans l'anesthésie régionale ou sous leur supervision.

Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de matières particulaires et de coloration anormale, lorsque la solution et le contenant le permettent. Il ne faut pas administrer les solutions décolorées ou contenant des particules.

Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de manifestations indésirables chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux à la suite d'une chirurgie arthroscopique et d'autres interventions chirurgicales. Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales n'est pas approuvé pour cet usage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Ces doses ne sont recommandées qu'à titre de référence en vue de déterminer la quantité d'anesthésique requis dans la plupart des interventions de routine. Les concentrations et le volume requis dépendent de nombreux facteurs dont le type et l'importance de l'acte chirurgical, l'étendue de l'anesthésie, le degré du relâchement musculaire nécessaire, la durée d'anesthésie nécessaire et l'état physique du patient (voir Cas particuliers).

On ne doit administrer que la concentration et la dose les plus faibles capables de produire le résultat désiré. Il faut éviter l'injection rapide d'un grand volume d'anesthésique local; dans la mesure du possible, utiliser des doses fractionnées.

L'ajout d'épinéphrine au chlorhydrate de lidocaïne prolongera la durée de l'action anesthésique.

Lorsqu'on administre du chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales en concomitance avec d'autres produits contenant de la lidocaïne, il faut tenir compte de la dose totale provenant de toutes les formes pharmaceutiques utilisées.

On ne doit pas utiliser les solutions contenant des agents de conservation (c.-à-d. en fioles multidoses) pour l'anesthésie péridurale ou rachidienne, ni administrer ces solutions par toute voie d'administration qui pourrait faire pénétrer la solution dans le liquide céphalo-rachidien. On ne doit pas administrer les solutions anesthésiques locales contenant des agents de conservation antimicrobiens par voie intra-oculaire ou rétro-oculaire. Ces solutions ne doivent pas être administrées à des doses supérieures à 15 mL dans tous les autres types de blocs (voir CONTRE-INDICATIONS).

Cas particuliers

La lidocaïne doit être administrée avec circonspection en présence d'épilepsie, de troubles de la conduction cardiaque, de bradycardie, de dysfonction hépatique ou rénale et d'état de choc grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les sujets affaiblis, présentant un sepsis, âgés ou gravement malades et chez les enfants, on recommande d'administrer des doses réduites en fonction de l'âge, du poids et de l'état physique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Une aspiration soigneuse avant et pendant l'injection est recommandée pour prévenir toute injection intravasculaire. Pendant l'administration de la dose principale, que l'on doit injecter lentement ou par doses fractionnées, on doit observer étroitement les fonctions vitales du patient et maintenir un contact verbal avec celui-ci.

Adultes : Le tableau 2 (Posologies recommandées) présente un résumé des volumes et des concentrations de chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales recommandés dans diverses techniques d'anesthésie. Les posologies suggérées dans ce tableau ont été établies pour des adultes en bonne santé et elles se rapportent à l'utilisation de solutions sans épinéphrine. S'il faut administrer des volumes importants, on ne doit utiliser que des solutions additionnées d'épinéphrine, sauf si les vasopresseurs sont contre-indiqués.

Enfants : Chez les enfants, on doit calculer la dose en fonction du poids jusqu'à concurrence de 5 mg/kg. Avec l'ajout d'épinéphrine, on peut utiliser jusqu'à 7 mg/kg. Il peut y avoir des variations individuelles. Chez les enfants ayant un poids corporel élevé, il faut souvent réduire graduellement la dose en se basant sur le poids corporel idéal. On doit consulter les manuels standards pour les facteurs touchant les techniques spécifiques de bloc et pour les besoins particuliers des patients.

Le début de l'anesthésie, sa durée et l'ampleur du relâchement musculaire sont proportionnels au volume et à la concentration (c.-à-d. la dose totale) de l'anesthésique local utilisé. Ainsi, une augmentation du volume et de la concentration de chlorhydrate de lidocaïne accélérera le début de l'anesthésie, en prolongera sa durée, procurera un meilleur relâchement musculaire et accroîtra la propagation segmentaire de l'anesthésie. L'accroissement du volume et de la concentration de chlorhydrate de lidocaïne peut toutefois provoquer une chute plus importante de la tension artérielle au cours de l'anesthésie péridurale. Bien que la fréquence des effets secondaires liés à la lidocaïne soit plutôt faible, il faut être prudent quand on utilise des concentrations et des volumes importants, car la fréquence des effets secondaires est directement proportionnelle à la dose totale d'anesthésique local injecté. En cas d'anesthésie prolongée et/ou d'administration de doses répétées, on doit considérer le risque de produire des concentrations plasmatiques toxiques ou de causer une lésion neurale locale.

En général, on doit utiliser des concentrations plus élevées de médicament pour effectuer le bloc complet de toutes les fibres nerveuses dans de gros nerfs et des concentrations moins élevées dans des nerfs plus petits ou lorsqu'un bloc moins intense est nécessaire (p. ex. soulagement de la douleur liée au travail). Le volume de médicament utilisé modifiera l'étendue de l'anesthésie.

On peut prolonger la durée de l'effet en utilisant des solutions contenant de l'épinéphrine (voir le tableau 2). Il faut envisager le risque d'effets généraux dus à l'épinéphrine avec les solutions contenant des volumes élevés d'épinéphrine.

Anesthésie péridurale

Il faut administrer la dose la plus faible capable de produire l'effet désiré. La quantité varie selon le nombre de dermatomes à anesthésier (en général 2 à 3 mL de la concentration indiquée par dermatome). Les solutions contenant des agents de conservation (méthylparaben) ne doivent pas être utilisées puisque leur innocuité n'a pas été établie.

Anesthésie péridurale lombaire et caudale

Dose-test : À titre préventif contre les effets indésirables parfois observés après une pénétration accidentelle dans l'espace sous-arachnoïdien, on doit administrer une dose-test de 3 à 5 mL de lidocaïne à 1,5 % au moins 5 minutes avant d'injecter le volume total nécessaire pour produire une anesthésie péridurale caudale ou lombaire. Pendant l'administration d'une dose-test, on recommande d'effectuer une surveillance constante par électrocardiographie (ECG). Il faut administrer une autre dose-test si la position du patient a changé, au cas où il y aurait eu déplacement du cathéter. Si la dose-test contient de l'épinéphrine (on a suggéré de 10 à 15 µg), on pourra déceler une injection intravasculaire accidentelle. L'injection d'une telle quantité d'épinéphrine dans un vaisseau sanguin produira probablement une réaction passagère à l'épinéphrine dans les 45 secondes qui suivent; cette réaction consiste en une accélération de la fréquence cardiaque et une hausse de la tension systolique, une pâleur péribuccale, des palpitations et de la nervosité chez le patient non sous sédation. Il se peut que le patient sous sédation ne présente qu'une accélération du pouls égale ou supérieure à 20 battements par minute pendant 15 secondes ou plus.

La fréquence cardiaque des patients qui prennent des bêta-bloquants sera peut-être inchangée, mais la surveillance de la tension artérielle pourra révéler une hausse momentanée de la tension systolique. Il faut donner à l'anesthésique le temps d'agir après l'administration de chaque dose-test. On doit éviter l'injection rapide d'un volume important de chlorhydrate de lidocaïne dans le cathéter et, dans la mesure du possible, administrer des doses fractionnées.

On doit injecter la dose principale lentement, à un débit de 100 à 200 mg/min, ou des doses par paliers, tout en maintenant un contact verbal avec le patient. Si des symptômes de toxicité se manifestent, il faut arrêter immédiatement l'injection.

Devant la certitude de l'injection d'un volume important d'anesthésique local dans l'espace sous-arachnoïdien, après une réanimation appropriée et la vérification que le cathéter est toujours en place, il faut envisager la possibilité de récupérer le médicament en drainant une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien (p. ex. 10 mL) au moyen du cathéter péridural.

Tableau 2 Posologies recommandées chez les adultes

Type de bloc	Conc. (%)	Chaque dose[1] mL	Chaque dose[1] mg	Début d'action (min)	Durée (h) sans épinéphrine	Indication
Infiltration locale	0,5	≤ 80	≤ 400	1-2	1,5-2	Interventions chirurgicales
	1	≤ 40	≤ 400	1-2	2-3	
Digital[2]	1	1-5	10-50	2-5	1,5-2	Interventions chirurgicales
Intercostal (par nerf)	1	2-5	20-50	3-5	1-2	Interventions chirurgicales, douleur postopératoire et côtes fracturées
	1,5	2-4	30-60	3-5	2-3	
Paracervical[3] (chaque côté)	1	10	100	3-5	1-1,5	Interventions chirurgicales et dilatation du col de l'utérus Soulagement des douleurs liées à l'accouchement
Paravertébral (par segment)	1	3-5	30-50	5-10	1-1,5	Traitement de la douleur, diagnostic
	2	3-5	60-100	5-10	1,5-2	
Vulvaire (chaque côté)	1	10	100	5-10	1,5-2	Accouchement dirigé
Intra-articulaire[4]	0,5	≤ 60	≤ 300	5-10	0,5-1 après épuration	Arthroscopie et interventions chirurgicales
	1	≤ 40	≤ 400	5-10		
Rétrobulbaire[3]	2	4	80	3-5	1,5-2	Chirurgie oculaire
Péribulbaire[3]	1	10-15	100-150	3-5	1,5-2	Chirurgie oculaire
Plexus brachial :						Interventions chirurgicales
Axillaire	1,0	40-50	400-500	15-30	1,5-2	
	1,5	30-50	450-600	15-30	1,5-3	
Susclaviculaire interscalénique et périvasculaire sous-clavier	1,0	30-40	300-400	15-30	1,5-2	
	1,5	20-30	300-450	15-30	1,5-3	
Sciatique	1,5	15-20	225-300	15-30	2-3	Interventions chirurgicales
	2	15-20	300-400	15-30	2-3	
3-en-1 (crural, obturateur et fémoro-cutané)	1	30-40	300-400	15-30	1,5-2	Interventions chirurgicales
	1,5	30	450	15-30	2-3	
Péridural	1,5	3-5	45-75			Dose-test
Péridural lombaire	2	15-25	300-500	15-20	1,5-2	Interventions chirurgicales
Péridural thoracique	1,5	10-15	150-225	10-20	1-1,5	Interventions chirurgicales et soulagement de la douleur
	2	10-15	200-300	10-20	1,5-2	Interventions chirurgicales
Péridural caudal	1	20-30	200-300	15-30	1-1,5	Interventions chirurgicales et soulagement de la douleur
	2	15-25	300-500	15-30	1,5-2	Interventions chirurgicales

[1] Pour un bloc péridural, la dose comprend la dose-test. [2] Sans épinéphrine [3] Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. [4] Des cas de chondrolyse irréversible ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant une perfusion intra-articulaire postopératoire d'anesthésiques locaux. Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales n'est pas approuvé pour cette indication (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer un centre antipoison.

Les réactions toxiques générales aiguës dues aux anesthésiques locaux sont habituellement associées à des concentrations plasmatiques élevées observées lors de l'administration de ces agents à des fins thérapeutiques et proviennent surtout des systèmes nerveux central et cardiovasculaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut se rappeler que des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques pertinentes sur le plan clinique (c.-à-d. des effets toxiques) pourraient se produire lors de l'utilisation de la lidocaïne avec d'autres anesthésiques locaux ou agents ayant une structure moléculaire semblable, ainsi qu'avec les antiarythmiques de classesIet III, en raison des effets additifs de ces médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Symptômes

En cas d'injection intravasculaire accidentelle, l'effet toxique se manifestera en 1 à 3 minutes, alors que dans le cas d'un surdosage, les concentrations plasmatiques maximales ne seront peut-être pas atteintes avant 20 à 30 minutes, selon le point d'injection; les signes de toxicité seront donc retardés.

Les réactions toxiques touchant le système nerveux central se manifestent progressivement par des symptômes et des signes de gravité croissante. Les premiers symptômes sont la paresthésie péribuccale, l'engourdissement de la langue, la sensation de tête légère, l'hyperacousie et l'acouphène. Les troubles de la vision et les tremblements musculaires sont des symptômes plus graves et précèdent le début des convulsions généralisées. Une perte de conscience et des convulsions de type grand mal peuvent s'ensuivre et durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypoxie et l'hypercapnie surviennent rapidement à la suite des convulsions, en raison d'une activité musculaire accrue combinée à l'interférence avec la respiration normale. Une apnée peut se produire dans les cas graves. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie intensifient et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

Le rétablissement est dû à la redistribution et au métabolisme de l'anesthésique local. Il peut être rapide, à moins qu'on ait administré de grandes quantités de médicament.

On observe parfois des effets sur le système cardiovasculaire lorsque les concentrations générales sont élevées; ces effets comprennent l'hypotension grave, la bradycardie, des arythmies et le collapsus cardiovasculaire.

Les effets toxiques cardiovasculaires sont généralement précédés de signes de toxicité au niveau du système nerveux central, à moins que le patient ne reçoive un anesthésique général ou soit en sédation profonde après l'administration d'un médicament, comme une benzodiazépine ou un barbiturique.

Traitement

Il faut d'abord penser à la prévention, surtout par une surveillance attentive et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires et de l'état de conscience du patient après chaque administration d'anesthésique local. Au premier signe de changement, administrer de l'oxygène. **On doit arrêter immédiatement l'administration de l'anesthésique local, si des signes de toxicité aiguë générale se manifestent.**

La première étape de la prise en charge des réactions toxiques générales et de l'hypoventilation ou de l'apnée causée par une injection sous-arachnoïdienne accidentelle consiste à s'assurer immédiatement que les voies respiratoires sont libres, à les maintenir ainsi et à fournir une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système capable de fournir une pression positive immédiate dans les voies respiratoires à l'aide d'un masque. On peut ainsi prévenir les convulsions si elles ne se sont pas encore manifestées.

Si le patient présente des convulsions, l'objectif du traitement est de maintenir la ventilation et l'oxygénation, et de soutenir la circulation. On doit donner de l'oxygène et assister la ventilation si nécessaire (masque et sac ou intubation trachéale). Si les convulsions ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse pour faciliter une ventilation et une oxygénation adéquates. Le thiopental sodique à raison de 1 à 3 mg/kg i.v. est la première option. Ou encore, on peut administrer 0,1 mg/kg de poids corporel de diazépam par voie i.v., bien que l'action de ce médicament soit lente. Les convulsions prolongées peuvent nuire à la ventilation et à l'oxygénation du patient. Le cas échéant, l'injection d'un myorelaxant (p. ex. succinylcholine à raison de 1 mg/kg de poids corporel) facilitera la ventilation et l'oxygénation peut être maîtrisée. On doit envisager une intubation endotrachéale précoce au cas où la succinylcholine est utilisée pour maîtriser les convulsions.

Si une dépression cardiovasculaire se manifeste (hypotension, bradycardie), il faut administrer de 5 à 10 mg d'éphédrine par voie i.v. et répéter cette dose après 2 ou 3 minutes, si nécessaire.

Si un arrêt circulatoire survient, on doit procéder immédiatement à la réanimation cardio-respiratoire. Il est essentiel d'assurer une oxygénation et une ventilation continues et de fournir une assistance circulatoire et un traitement pour l'acidose, puisque l'hypoxie et l'acidose intensifieront la toxicité générale des anesthésiques locaux. On doit administrer de l'épinéphrine (de 0,1 à 0,2 mg en injection intraveineuse ou intracardiaque) le plus tôt possible, et répéter la dose au besoin.

Chez les enfants, on doit administrer des doses d'épinéphrine en fonction de l'âge et du poids du patient.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lidocaïne stabilise la membrane neuronale en inhibant le flux ionique nécessaire au déclenchement et à la conduction de l'influx nerveux, exerçant ainsi une action anesthésique locale. On croit que les anesthésiques locaux de type amide agissent dans les canaux sodiques de la membrane nerveuse.

Début d'action

L'effet anesthésique se produit 1 à 5 minutes suivant l'infiltration et 5 à 15 minutes suivant les autres modes d'administration. La durée de l'anesthésie dépend de la concentration de lidocaïne utilisée, de la dose et du type de bloc. L'effet de la solution à 2 % peut durer entre 1,5 et 2 heures pour un bloc péridural et jusqu'à 5 heures pour un bloc des nerfs périphériques. Quant à la solution à 1 %, son effet est moindre sur les fibres nerveuses motrices et sa durée d'action est plus courte. L'ajout d'épinéphrine ralentit l'absorption, ce qui réduit la toxicité et prolonge l'effet.

Hémodynamique

La lidocaïne, comme d'autres anesthésiques locaux, peut aussi exercer des effets sur les autres membranes excitables (p. ex. cerveau et myocarde). Si des quantités excessives de médicament atteignent la circulation générale, des symptômes et des signes de toxicité peuvent se produire au niveau des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Les réactions toxiques reliées au système nerveux central (voir SURDOSAGE) précèdent habituellement les réactions cardiovasculaires, car elles se produisent à des concentrations plasmatiques moins élevées. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent le ralentissement de la conduction, l'inotropisme négatif et finalement l'arrêt cardiaque. Des effets cardiovasculaires indirects (hypotension, bradycardie) peuvent survenir après un bloc péridural selon l'étendue du bloc sympathique concomitant.

Pharmacocinétique

Absorption : La lidocaïne est complètement absorbée après une administration parentérale. Sa vitesse d'absorption dépend de la dose, de la voie d'administration et de la vascularité du point d'injection. On obtient les concentrations plasmatiques les plus élevées après un bloc nerveux intercostal (environ 1,5 µg/mL par 100 mg d'anesthésique injecté), et les plus faibles, après une administration sous-cutanée au niveau de l'abdomen (environ 0,5 µg/mL par 100 mg d'anesthésique injecté). Les blocs péridural et nerveux majeur se situent entre ces mesures.

L'ajout d'épinéphrine réduit considérablement la vitesse d'absorption, même si celle-ci dépend aussi du point d'injection. Si l'on ajoute 5 µg/mL d'épinéphrine, on observe une réduction de 50 % des concentrations plasmatiques maximales après une injection sous-cutanée, de 30 % après un bloc péridural et de 20 % après un bloc intercostal.

La lidocaïne présente, à partir de l'espace péridural, une absorption complète et diphasique, les demi-vies des deux phases s'élevant à 9,3 et à 82 minutes, respectivement. L'absorption lente est le facteur qui ralentit la vitesse d'élimination de la lidocaïne, ce qui explique pourquoi la demi-vie terminale apparente est plus longue après l'administration péridurale. L'absorption de la lidocaïne dans l'espace sous-arachnoïdien est monophasique, avec une demi-vie d'absorption de 71 minutes.

Distribution : La lidocaïne a une clairance plasmatique totale de 0,95 L/min et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 91 L.

La lidocaïne traverse facilement le placenta et l'équilibre est rapidement atteint quant à la concentration non liée. Le niveau de liaison aux protéines plasmatiques chez le fœtus est moins élevé que chez la mère, d'où des concentrations plasmatiques totales inférieures chez le fœtus.

La liaison plasmatique de la lidocaïne dépend de la concentration du médicament et la fraction liée diminue en fonction de l'augmentation de la concentration. À des concentrations de 1 à 4 µg de base libre par mL, de 60 à 80 % de la lidocaïne se fixe aux protéines. La liaison est aussi fonction de la concentration plasmatique de la glycoprotéine alpha-1-acide.

Métabolisme : La lidocaïne est rapidement métabolisée par le foie; les métabolites et le médicament inchangé sont excrétés par les reins. Les métabolites principaux formés par la lidocaïne sont : monoéthylglycinexylidide (MEGX), glycinexylidide (GX), 2,6-diméthylaniline et 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline. On croit que la N-désalkylation oxydative en MEGX est médiée par le CYP 1A2 et le CYP 3A4. Le métabolite 2,6-diméthylaniline est converti en 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline par le CYP 2A6, ce dernier étant un métabolite urinaire principal chez l'homme. Seulement 3 % de la lidocaïne est excrétée inchangée. On retrouve environ 70 % de cet agent dans l'urine sous forme de 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline.

Excrétion : La lidocaïne a une demi-vie terminale de 1,6 heure et un taux d'extraction hépatique évalué à 0,65. La clairance de la lidocaïne est presque entièrement due au métabolisme hépatique, et dépend du débit sanguin dans le foie et de l'activité des enzymes métabolisantes.

Les effets pharmacologiques et toxicologiques de la MEGX et de la GX sont similaires à ceux de la lidocaïne, quoique moins puissants. La GX a une demi-vie plus longue (environ 10 heures) que la lidocaïne et peut s'accumuler pendant une administration prolongée.

Après l'injection d'un bolus intraveineux, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne est habituellement de 1,5 à 2,0 heures. La demi-vie terminale chez les nouveau-nés (3,2 heures) est environ deux fois plus élevée que chez les adultes, tandis que la clairance est semblable (10,2 mL/min kg). La demi-vie peut doubler ou se prolonger davantage en présence d'une dysfonction hépatique. La dysfonction rénale ne modifie pas la cinétique de la lidocaïne, mais peut accroître l'accumulation des métabolites.

Cas particuliers

L'acidose augmente la toxicité générale de la lidocaïne, tandis que l'utilisation de dépresseurs du SNC peut faire hausser les concentrations de lidocaïne requises pour produire des effets évidents sur le SNC.Les manifestations indésirables objectives sont de plus en plus visibles à mesure que les concentrations plasmatiques veineuses s'élèvent au-dessus de 6,0 µg de base libre par mL.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales doit être entreposé à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

Le chlorhydrate de lidocaïne en solutions parentérales qui contient de l'épinéphrine doit être rangé à l'abri de la lumière. Craint le gel.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

Stérilisation et techniques

On doit prendre les précautions nécessaires pour éviter un contact prolongé entre les solutions anesthésiques locales contenant de l'épinéphrine (faible pH) et les surfaces en métal (p. ex. aiguilles ou parties métalliques des seringues), car les ions métalliques dissous, surtout les ions cuivre, peuvent provoquer une irritation locale grave (enflure, œdème) au point d'injection et accélérer la dégradation de l'épinéphrine.

Quand il faut procéder à la désinfection chimique de fioles multidoses, on recommande l'alcool isopropylique (70 %) ou éthylique (70 %). De nombreuses marques d'alcool à friction offertes sur le marché, de même que des solutions d'alcool éthylique non USP, contiennent des substances dénaturantes qui endommagent le caoutchouc et ne doivent donc pas être utilisées.

La solubilité de la lidocaïne est limitée à un pH > 6,5. Il faut prendre cela en considération lorsqu'on ajoute des solutions alcalines, c.-à-d. des carbonates, car il peut se former un précipité. Pour ce qui est des solutions contenant de l'épinéphrine, l'ajout de solutions alcalines peut produire une dégradation rapide de l'épinéphrine.

Les solutions de chlorhydrate de lidocaïne sans épinéphrine sous présentations en fioles de verre peuvent être passées à l'autoclave pendant 15 à 20 minutes à 121 °C. Par contre, les ampoules de plastique ne doivent pas être passées à l'autoclave. Les produits renfermant de l'épinéphrine ne doivent pas être passés à l'autoclave parce que cet agent est sensible à la chaleur.

Ne pas utiliser si la solution est colorée ou contient un précipité.

Les solutions parentérales de chlorhydrate de lidocaïne sans agent de conservation doivent servir une seule fois. Jeter toute portion inutilisée. On ne doit pas utiliser une fiole multidose plus de trois jours après son ouverture initiale.

Il existe un plus grand risque de contamination microbienne avec des fioles multidoses qu'avec des fioles uniservices. On devrait donc se servir de fioles uniservices dans la mesure du possible. Si on utilise une fiole multidose, il faut recourir à des mesures de contrôle appropriées pour prévenir la contamination, y compris ce qui suit :

- utiliser un équipement stérile à injection unique;
- utiliser des aiguilles et des seringues stériles pour chaque insertion dans la fiole;
- éliminer la possibilité qu'une substance ou un liquide contaminés s'infiltre dans la fiole multidose.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

Les solutions parentérales de chlorhydrate de lidocaïne à 1 % et 2 % contiennent respectivement 10 et 20 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne. Les solutions additionnées d'épinéphrine contiennent 0,010 mg/mL (1:100 000) d'épinéphrine.

Composition

Ingrédients non médicinaux

Concentration	Ampoules de plastique (2, 5 et 10 mL)	Ampoules uniservices en verre (5 mL)	Fioles multidoses en verre (20 et 50 mL)
Chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 1 %	Acide chlorhydrique[1] et/ou hydroxyde de sodium[1], chlorure de sodium[2] et eau pour injection	Acide chlorhydrique[1] et/ou hydroxyde de sodium[1], chlorure de sodium[2] et eau pour injection	Méthylparaben[3], acide chlorhydrique[1] et/ou hydroxyde de sodium[1] et eau pour injection
Chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 2 %	Acide chlorhydrique[1] et/ou hydroxyde de sodium[1], chlorure de sodium[2] et eau pour injection		Méthylparaben[3], acide chlorhydrique[1] et/ou hydroxyde de sodium[1] et eau pour injection
Solution injectable de lidocaïne à 2 % avec épinéphrine à 1:100 000, USP			Acide citrique, méthylparaben[3], chlorure de sodium[2], hydroxyde de sodium[1], métabisulfite de sodium[4] et eau pour injection

[1] pour le réglage du pH

[2] pour l'isotonicité

[3] 1 mg/mL comme agent de conservation

[4] comme antioxydant

Conditionnement

Le chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 1 % et le chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP, à 2 % sont offerts en ampoules de plastique de 2 mL, 5 mL et 10 mL (adaptables aux seringues avec embouts de type Leur et Luer-lock), en ampoules uniservices en verre de 5 mL (solution à 1 % seulement) et en fioles multidoses en verre de 20 mL et de 50 mL.

La solution injectable de lidocaïne à 2 % avec épinéphrine à 1:100 000, USP est offerte en fioles multidoses en verre de 20 mL et de 50 mL.

REMARQUE: LES RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR disponible sur demande en communiquant avec le fabricant.

Alveda Pharmaceuticals Inc.
Toronto, ON., M4T 1L9
1-800-656-0793

Dernière révision: le 20 mars 2014

Trademark creative communications
CLIENT ALVEDA PHARMA
PROJECT NO. 1439-14
ISSUED 21/03/14
CODE REF
FILE NAME ALV_LIDOCAINE_INSERT
COLOURS BLK
TRIM 210 X 594 MM
BLEED
DIELINE
ARTIST MD
LIDOCAINE INSERT
MODIFIED 29/05/14
v2.5
APPROVED & PROCEED
AMEND & RESUBMIT
SIGNATURE
DATE