

MONOGRAPHIE

XYLOCARD[®] 100 mg

20 mg/mL

(chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP)

Antiarythmique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

DATE DE RÉDACTION
12 avril 2000

DATE DE RÉVISION
19 novembre 2010

Numéro de contrôle : 115105

XYLOCARD[®] est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

XYLOCARD[®] 100 mg

20 mg/mL

(chlorhydrate de lidocaïne injectable, USP)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne) quant à son effet antiarythmique semble similaire à celui de la procaïne, du procaïnamide et de la quinidine. On observe une diminution de l'excitabilité ventriculaire et une hausse du seuil de stimulation du ventricule pendant la diastole. Le nœud sino-auriculaire n'est cependant pas affecté. Contrairement aux trois médicaments mentionnés ci-dessus, XYLOCARD administré à des doses thérapeutiques n'entraîne pas une diminution significative de la tension artérielle ni de la force contractile du cœur. À fortes doses, XYLOCARD peut provoquer une dépression circulatoire, mais à un degré moindre que celui observé avec des doses comparables de procaïnamide. Ni l'un ni l'autre de ces deux médicaments n'a d'effet notable sur la durée de la période réfractaire absolue.

Début d'action

À la suite d'une injection intraveineuse unique, le début d'action varie entre 45 et 90 secondes. Cette action dure 10 à 20 minutes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne), administré par voie intraveineuse, est indiqué pour traiter la tachycardie ventriculaire qui survient lors d'une manipulation cardiaque, par exemple pendant une intervention chirurgicale ou un cathétérisme intracardiaque, ou qui peut se produire pendant un infarctus aigu du myocarde, une intoxication digitalique ou en présence d'autres cardiopathies.

CONTRE-INDICATIONS

XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne) est contre-indiqué en présence :

1. d'une hypersensibilité connue aux anesthésiques locaux de type amide, comme la prilocaïne, la mépivacaïne ou la bupivacaïne, ou aux autres composants de la solution;
2. du syndrome d'Adams-Stokes ou de blocs sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire de degré avancé.

L'innocuité de XYLOCARD dans le traitement des arythmies chez les enfants n'a pas été déterminée.

MISES EN GARDE

Une surveillance électrocardiographique constante s'impose durant l'administration de XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne) par voie intraveineuse. On doit cesser la perfusion intraveineuse aux premiers signes d'une diminution excessive de la conductibilité cardiaque tels que la prolongation de l'intervalle P-R et du complexe QRS et l'aggravation des arythmies.

Il est essentiel d'avoir sous la main l'équipement de réanimation d'urgence ainsi que les médicaments nécessaires pour traiter les réactions indésirables possibles au niveau des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et nerveux central.

Dans les cas d'urgence, lorsqu'on soupçonne un trouble du rythme ventriculaire et que l'équipement électrocardiographique n'est pas disponible, on peut administrer une dose unique si le médecin traitant considère que les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles. Dans la mesure du possible, les médicaments et l'équipement de réanimation d'urgence devraient être à portée de la main.

PRÉCAUTIONS

Il faut administrer XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne) avec prudence aux patients qui présentent une bradycardie, une intoxication grave aux digitaliques, un bloc cardiaque du premier ou du deuxième degré en l'absence de stimulateur cardiaque ou une hypokaliémie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Chez les patients inconscients, il faut surveiller l'apparition d'un collapsus circulatoire, car les effets sur le SNC ne sont pas toujours évidents en tant que manifestation initiale de toxicité.

On doit aussi faire preuve de prudence chez les patients présentant une décompensation cardiaque et une hypotension ou un infarctus diaphragmatique postérieur ayant tendance à évoluer vers un bloc cardiaque.

L'administration intraveineuse de XYLOCARD s'accompagne parfois d'une réaction hypotensive et, dans le cas d'un surdosage, cette réaction peut être soudaine. Pour cette raison, la

dose intraveineuse ne doit pas dépasser 100 mg par injection unique et 200 à 300 mg sur une période d'une heure (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Si de fortes doses sont utilisées et si la fonction myocardique est déficiente, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre XYLOCARD en concomitance avec d'autres médicaments qui réduisent l'excitabilité du muscle cardiaque.

L'injection de doses répétées de XYLOCARD 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, proportionnellement à leur âge et à leur état physique. XYLOCARD doit être utilisé avec circonspection chez les patients souffrant d'épilepsie, de troubles de la conduction cardiaque, de bradycardie, de dysfonction hépatique ou rénale et d'état de choc grave.

Personnes âgées

Il pourra être nécessaire de réduire la posologie chez les personnes âgées, particulièrement en cas de dysfonction cardiovasculaire et/ou hépatique, et/ou d'une perfusion prolongée. Les personnes âgées doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique.

Insuffisance rénale

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration répétée de XYLOCARD aux patients atteints d'une affection rénale grave, car l'accumulation possible de lidocaïne ou de ses métabolites peut entraîner des signes de toxicité.

Insuffisance hépatique

On doit faire preuve de prudence lors de l'administration répétée de XYLOCARD aux patients atteints d'une affection hépatique grave, car l'accumulation possible de lidocaïne ou de ses métabolites peut entraîner des signes de toxicité.

Grossesse

Il est raisonnable de présumer que la lidocaïne a été administrée, principalement comme anesthésique local, 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, comme une fréquence accrue de malformations. Toutefois, on doit faire preuve de prudence au début de la grossesse, lorsque l'organogenèse est à son maximum.

Il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte sur l'administration de lidocaïne par voie intraveineuse.

Allaitement

La lidocaïne est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement infimes qu'il n'y a généralement aucun risque pour le nourrisson, aux doses thérapeutiques.

Nouveau-nés

La méthémoglobinémie constitue un risque *très rare* chez les nouveau-nés en raison de leur capacité enzymatique plus faible. La méthémoglobinémie peut devenir cliniquement manifeste (cyanose); dans ce cas, il faut envisager un traitement au bleu de méthylène.

Porphyrie aiguë

Des arguments théoriques laissent supposer que la lidocaïne pourrait avoir des propriétés porphyrogènes. On ne connaît pas la signification clinique d'une telle possibilité. Il faut faire preuve de prudence si l'on administre la lidocaïne injectable (XYLOCARD) à des patients atteints de porphyrie aiguë.

Interactions médicamenteuses

Possibilité que la lidocaïne influe sur les taux plasmatiques ou l'effet d'autres médicaments

Étant métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP 1A2) et P450 3A4 (CYP 3A4), la lidocaïne a le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par ces isoenzymes, faisant ainsi accroître leurs taux plasmatiques. On n'a eu jusqu'à maintenant aucun rapport de ce type concernant les substrats du CYP 1A2 ou du CYP 3A4.

Possibilité que d'autres médicaments influent sur les taux plasmatiques ou l'effet de la lidocaïne

Un traitement concomitant avec des médicaments qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP 1A2 ou du CYP 3A4 peut influencer sur le métabolisme de la lidocaïne, ainsi que sur ses taux plasmatiques et son effet. L'administration concomitante de lidocaïne et du substrat amiodarone a produit une hausse des concentrations plasmatiques de la lidocaïne, menant à des réactions toxiques.

Pendant une administration concomitante avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, inducteurs du CYP 3A4, on a signalé une diminution des taux plasmatiques de la lidocaïne. On a aussi observé que la primidone était un inducteur du métabolisme de la lidocaïne.

La cimétidine a un effet inhibiteur non spécifique sur le métabolisme médié par le CYP (dont le CYP 3A4). La cimétidine réduit le débit sanguin hépatique et par conséquent, la clairance générale des médicaments fortement métabolisés par le foie. Des expériences cliniques ont démontré que l'administration concomitante de cimétidine réduit la clairance générale de la lidocaïne et augmente les concentrations sériques de lidocaïne dans une proportion allant jusqu'à 50 %. Par conséquent, les concentrations sériques thérapeutiques de lidocaïne peuvent atteindre des niveaux toxiques durant l'administration concomitante de cimétidine. On n'a pas observé une telle réaction avec la ranitidine.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP 1A2, comme la fluvoxamine, a considérablement réduit l'élimination de la lidocaïne chez les sujets sains.

Le CYP1A2 est l'isoenzyme qui, selon les observations, est le plus souvent réduit dans les cas de cirrhose chez l'humain et, par conséquent, sa contribution au métabolisme de la lidocaïne dans ces cas est plus faible que chez les patients dont la fonction hépatique est normale.

On a aussi observé qu'un traitement concomitant avec le métoprolol, le nadolol et le propranolol augmentait les concentrations plasmatiques de la lidocaïne, menant à des réactions toxiques. L'administration de propranolol pendant une perfusion de lidocaïne peut faire augmenter la concentration plasmatique de lidocaïne d'environ 30 %. Les patients qui reçoivent déjà du propranolol ont tendance à présenter des concentrations plus élevées de lidocaïne que les patients du groupe témoin. Il faut donc éviter l'association de ces deux médicaments.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité

Aucune étude n'a été effectuée chez les animaux afin d'évaluer le potentiel carcinogène et mutagène de la lidocaïne ou son effet sur la fécondité.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables consécutives à l'administration de la lidocaïne s'apparentent à celles observées avec d'autres agents de type amide. Elles sont généralement liées à la dose et peuvent résulter de concentrations plasmatiques élevées dues à une dose excessive ou à une absorption rapide, ou elles peuvent être attribuables à une hypersensibilité, à une idiosyncrasie ou à une diminution de la tolérance du patient.

Les réactions indésirables courantes affectent les systèmes nerveux central et périphérique. Elles surviennent chez 5 à 10 % des patients et sont, pour la plupart, proportionnelles à la dose. On utilise les définitions de fréquence suivantes : Très courantes ($\geq 10\%$), courantes (1 – 9,9 %), peu courantes (0,1 – 0,9 %), rares (0,01 – 0,09 %) et très rares ($< 0,01\%$)

Les réactions générales suivantes ont été rapportées :

Système nerveux central

Les manifestations du système nerveux central sont excitatives et/ou dépressives. Les réactions indésirables courantes sont la paresthésie péri-buccale, les étourdissements et la somnolence. Les réactions indésirables rares comprennent : étourdissements persistants, sensation de tête légère, nervosité, appréhension, euphorie, confusion, hyperacousie, acouphène, vision trouble, vomissements, sensations de chaleur, de froid ou d'engourdissement, soubresauts musculaires, tremblements, convulsions, perte de conscience, apnée, dépression et arrêt respiratoires. Les manifestations excitatives peuvent être passagères, voire inexistantes; dans ce dernier cas, le premier signe de toxicité sera la somnolence progressant vers la perte de conscience et l'arrêt respiratoire.

La somnolence après l'administration de lidocaïne est habituellement un signe précurseur de concentrations plasmatiques élevées de lidocaïne et elle pourrait survenir en conséquence d'une absorption rapide.

Système cardiovasculaire

Les manifestations cardiovasculaires rares sont habituellement dépressives et caractérisées par la bradycardie, l'hypotension, l'asystole et le collapsus cardiovasculaire pouvant mener à un arrêt cardiaque. On a aussi signalé des arythmies dont la tachycardie et la fibrillation ventriculaires.

Hématologie

Dans de très rares cas, il peut se produire une méthémoglobinémie chez des nouveau-nés (voir PRÉCAUTIONS).

Système immunitaire

Les réactions allergiques sont caractérisées par des lésions cutanées, de l'urticaire, de l'œdème ou, dans les situations les plus graves qui sont très rares, une hypersensibilité comprenant un choc anaphylactique. Les réactions allergiques causées par une sensibilité aux agents de type amide sont rares et elles peuvent provenir d'une sensibilité au médicament lui-même ou à d'autres composants de cette préparation.

On a rapporté des réactions idiosyncrasiques chez certains patients ayant reçu de faibles doses. On n'a pas signalé de sensibilité croisée entre XYLOCARD et le procaïnamide ou entre XYLOCARD et la quinidine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage ou les réactions idiosyncrasiques sont décrites sous le titre RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

Symptômes

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 sérieux et précèdent le début des convulsions généralisées. Une perte de conscience et des convulsions tonico-cloniques 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 accroît les effets toxiques.

Le rétablissement est obtenu par la redistribution du médicament et le métabolisme; il peut être rapide, à moins que de grandes quantités de médicament aient été injectées.

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'une benzodiazépine ou d'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. Au premier signe de changement, il faut administrer de l'oxygène.

La première étape du traitement des convulsions consiste à s'assurer immédiatement du dégagement des voies aériennes et à le maintenir, puis à fournir une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système capable de fournir une pression positive immédiate dans les voies aériennes à l'aide d'un masque. Dès la mise en place de ces mesures ventilatoires, il faudra évaluer l'état de la circulation sanguine, sans oublier que l'administration intraveineuse de médicaments utilisés dans le traitement des convulsions entraîne parfois une dépression circulatoire.

Si les convulsions ne cessent pas spontanément en 15 à 20 secondes, on doit administrer un anticonvulsivant par voie intraveineuse. Le thiopental à raison de 100 à 150 mg i.v. mettra fin rapidement aux convulsions. On peut utiliser une dose de 5 à 10 mg de diazépam i.v. comme substitut, bien que son action soit plus lente. La succinylcholine permettra d'arrêter les convulsions musculaires rapidement, mais il faudra procéder à une intubation trachéale et à une ventilation contrôlée. Seules des personnes qualifiées effectueront ces techniques.

On peut corriger l'hypotension en administrant des médicaments sympathomimétiques (ex. adrénaline). Les agents adrénérgiques qui stimulent les récepteurs α -adrénérgiques (ex. métaraminol) et ceux qui stimulent les récepteurs β -adrénérgiques (ex. isoprénaline) sont habituellement efficaces dans ces cas. On peut traiter la bradycardie à l'aide d'agents parasympholytiques (ex. atropine).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injection intraveineuse unique

La dose habituelle de 50 à 100 mg de XYLOCARD (chlorhydrate de lidocaïne) doit être administrée sous surveillance de l'ECG et de la tension artérielle. Cette dose peut être

administrée à un débit d'environ 25 à 50 mg/min. Il faut allouer suffisamment de temps pour permettre à une circulation ralentie d'amener le médicament au lieu d'action. Si une injection initiale de 50 à 100 mg ne donne pas la réponse désirée, on peut administrer une deuxième dose 10 minutes plus tard. **IL NE FAUT PAS ADMINISTRER PLUS DE 200 À 300 MG DE XYLOCARD SUR UNE PÉRIODE DE UNE HEURE.**

Perfusion intraveineuse continue

Après une injection intraveineuse, on peut administrer XYLOCARD en perfusion intraveineuse à raison de 1 à 2 mg/min (environ 15 à 30 µg/kg/min pour un patient de poids moyen, soit 70 kg) aux patients dont l'arythmie tend à récidiver et qui ne peuvent prendre un antiarythmique par voie orale.

Les perfusions intraveineuses de XYLOCARD exigent une surveillance constante de l'ECG et de la tension artérielle et un contrôle minutieux du débit de perfusion afin d'éviter un surdosage et une intoxication possibles.

Il faut cesser la perfusion intraveineuse dès que le rythme cardiaque basal du patient semble stable ou dès les premiers signes de toxicité. Il est rarement nécessaire de poursuivre la perfusion intraveineuse au-delà de 24 heures. Lorsqu'un traitement d'entretien est indiqué, il faut passer le plus tôt possible à un agent antiarythmique oral.

On peut préparer la solution pour la perfusion intraveineuse en ajoutant un gramme de XYLOCARD (soit le contenu de dix ampoules de 5 mL) à un litre d'un soluté compatible pour perfusion. On obtient ainsi une solution à 0,1 % environ, c'est-à-dire que chaque mL contient approximativement 1 mg de XYLOCARD.

Lorsqu'il est médicalement souhaitable de restreindre l'apport des liquides, on peut préparer une solution plus concentrée en ajoutant un gramme de XYLOCARD (soit le contenu de dix ampoules de 5 mL) à 500 mL de soluté. On obtient ainsi une solution à 0,2 % environ, c'est-à-dire que chaque mL contient approximativement 2 mg de XYLOCARD.

Les solutions doivent être préparées en respectant les règles de l'asepsie. Comme pour tous les mélanges intraveineux, la dilution devrait précéder immédiatement l'administration. Les solutions préparées doivent être utilisées dans les 12 heures.

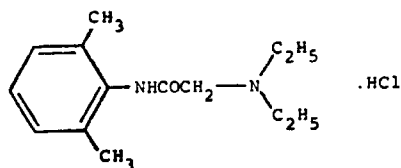
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de lidocaïne

Nom chimique : monochlorhydrate monohydraté de 2-diéthylamino-2', 6'-acétylidide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₂₂N₂O•H₂O

Masse moléculaire : 288,82

Description : Le chlorhydrate de lidocaïne est une poudre blanche, inodore et cristalline, au goût légèrement amer. Il est très soluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'éther.

Composition/mL

XYLOCARD

100 mg

Ingrédient actif :

Chlorhydrate de lidocaïne 20 mg

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium pour l'isotonicité 6 mg

Eau pour injection

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH entre 5,0 et 7,0.

Recommandations pour la stabilité et la conservation

Garder à température ambiante (15 à 30 °C).

Les solutions de XYLOCARD ne contiennent aucun agent de conservation et sont destinées à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Injection intraveineuse unique

XYLOCARD à 100 mg est offert en ampoule en verre de 5 mL (chaque mL contient 20 mg, ce qui donne une solution à 2 %).

Perfusion intraveineuse continue

La dilution se fera de préférence dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %.

Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour les instructions relatives à la préparation des solutions servant à la perfusion intraveineuse continue.

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de lidocaïne est un agent anesthésique bien connu et utilisé depuis de nombreuses années pour les anesthésies régionale et topique. Néanmoins, il a été démontré qu'il exerce un effet antiarythmique en haussant le seuil de stimulation électrique du ventricule pendant la diastole.

Chez des chats décérébrés, vagotomisés et dont les ganglions stellaires ont été détruits, le chlorhydrate de lidocaïne administré par voie intraveineuse a supprimé les arythmies cardiaques provoquées par la stimulation faradique, le chlorure de baryum et l'épinéphrine. La dose minimale efficace était de 0,5 mg/kg, c'est-à-dire une dose 4 fois moins élevée que la dose minimale de la procaïne et 5 fois moins que celle du procaïnamide.

Chez des chiens anesthésiés à thorax ouvert, le chlorhydrate de lidocaïne, administré en intraveineux à raison de 5 mg/kg, a réduit de 55,5 % la durée des arythmies auriculaires provoquées par la méthacholine. À la même dose de sulfate de quinidine, la réduction a été de l'ordre de 46,5 %. Les arythmies ventriculaires provoquées par la ligature des coronaires ont été maîtrisées par l'administration intraveineuse d'une dose totale de 50 mg/kg. À la dose de 75,5 mg/kg, on a observé des convulsions et des vomissements, et un des six chiens est mort. On a obtenu l'interruption de ces arythmies ventriculaires en injectant 15 mg/kg directement dans le ventricule. Chez les chiens normothermiques ou hypothermiques, le même effet a été obtenu dans le cas de la fibrillation ventriculaire provoquée par stimulation mécanique.

Chez des chiens anesthésiés, des perfusions intraveineuses de 40 à 80 mg ont transformé en rythme sinusal l'arythmie ventriculaire provoquée par un digitalique. De plus, avec une dose minimale efficace de 1 mg/kg de chlorhydrate de lidocaïne en intraveineux, la tachycardie ventriculaire produite par l'acétylstrophantidine a été enrayerée. Une injection intraveineuse de 100 mg de chlorhydrate de lidocaïne a transformé en rythme sinusal normal la tachycardie ventriculaire provoquée par un digitalique et résistante à l'électrostimulation; une injection intraveineuse de 1 à 2 mg/kg a transformé la tachycardie ventriculaire déclenchée par l'ouabaïne en tachycardie supraventriculaire.

Chez des chiens non anesthésiés, l'arythmie ventriculaire provoquée par une occlusion d'une artère coronaire a été supprimée par l'injection intraveineuse de 5 à 10 mg/kg. Cet effet a pu être maintenu par une perfusion intraveineuse produisant des concentrations sanguines de chlorhydrate de lidocaïne calculées, qui se situaient entre 1 et 3 µg/mL.

Les autres effets observés avec le chlorhydrate de lidocaïne administré à raison de 0,5 à 6 mg/kg par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés intacts sont une diminution de la force contractile du myocarde, un ralentissement de la fréquence cardiaque et une baisse de la tension artérielle fémorale. À 2,0 mg/kg par voie intra-artérielle, les mêmes effets ont été produits, mais avec une diminution moins marquée de la force contractile du myocarde. Chez les chiens tant anesthésiés qu'à l'état vigile, des injections intraveineuses rapides de 2, 4 et 8 mg/kg de chlorhydrate de lidocaïne ont entraîné une baisse transitoire de la tension artérielle systolique, de la pression veineuse, du débit cardiaque, de la vitesse moyenne d'éjection, de la courbe ascendante de la tension artérielle, du travail systolique et de la résistance périphérique calculée. La fréquence

cardiaque était légèrement augmentée. À la dose de 8 mg/kg, les effets étaient les plus marqués et ils étaient plus intenses et duraient plus longtemps chez les chiens anesthésiés. Le retour aux valeurs initiales s'effectuait en 3 à 5 minutes.

Absorption, distribution et élimination

Chez les rats auxquels on avait administré par injection intraveineuse une solution de chlorhydrate de lidocaïne marqué au ^{14}C , on a observé une captation rapide dans tous les tissus. Des études portant sur la distribution tissulaire chez le singe ont démontré une forte affinité du chlorhydrate de lidocaïne pour les poumons, la rate, les reins, l'estomac et les tissus adipeux, une affinité moyenne pour le cerveau et la plupart des organes gastro-intestinaux, et une faible affinité pour les tissus musculaire et osseux et la peau. Une distribution similaire a également été observée chez le chien.

Des études sur la capacité de liaison plasmatique chez le singe et l'homme indiquent une liaison plasmatique de 60 % environ dans l'échelle des concentrations plasmatiques généralement obtenues en usage clinique. Cependant, avec des concentrations de chlorhydrate de lidocaïne excédant 10 $\mu\text{g/mL}$, on a noté une baisse marquée de la liaison plasmatique, probablement causée par la saturation des sites de liaison.

Des études chez le lapin et le rat ont démontré que le métabolisme s'opère surtout au niveau du foie. Les études de la clairance hépatique chez l'homme ont révélé que le foie pouvait extraire environ 70 % du chlorhydrate de lidocaïne qui le traverse. Les systèmes enzymatiques des microsomes sont surtout responsables du métabolisme hépatique. La principale voie de dégradation semble être la conversion en monoéthylglycinoxylidide, puis en 2,6-xylidine par hydrolyse; chez l'homme, il semble que la conversion se continue et que le produit soit transformé en 4-hydroxy-2,6-xylidine.

Jusqu'à 10 % du chlorhydrate de lidocaïne administré peut être excrété dans l'urine sous forme inchangée. Bien que l'on ait rapporté chez les rats une sécrétion biliaire et une absorption intestinale des métabolites du chlorhydrate de lidocaïne, il n'existe aucune preuve de sécrétion biliaire chez l'homme.

La pharmacocinétique du chlorhydrate de lidocaïne a été étudiée chez des sujets sains et des patients.

À la suite d'une seule injection intraveineuse, ou à la fin d'une perfusion intraveineuse continue, le déclin des teneurs plasmatiques suit une courbe biphasée. On a rapporté, pour la phase initiale, des demi-vies plasmatiques de 8 à 15 minutes. Plusieurs études ont révélé que la moyenne des demi-vies pour la phase terminale se situe entre 1,2 et 1,9 heure. On a rapporté que la concentration plasmatique minimale du chlorhydrate de lidocaïne pouvant exercer un effet antiarythmique se situe entre 1,0 et 1,2 $\mu\text{g/mL}$; les concentrations supérieures à 5 ou 6 $\mu\text{g/mL}$ sont associées à un risque accru de toxicité.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	F	i.v.	17,9
Souris	F	i.p.	164
Souris	F	i.m.	200
Souris	M	i.m.	154
Rat	F	i.v.	19,7
Rat	M	i.v.	21,4
Chien	M + F	i.m.	100
Cobaye	F	i.m.	73
Cobaye	M	i.m.	67
Lapin	M	i.m.	450

Des études de toxicité aiguë ont été menées chez le lapin par l'administration intraveineuse d'une série de six injections à des doses de 1, 2, 3, 4 ou 5 mg/kg toutes les 15 minutes. À la dose de 2 mg/kg, on a observé une légère dépression immédiatement après la troisième injection. À la dose de 3 mg/kg, la dépression et l'extension rigide des membres se sont manifestées après chacune des 5 dernières injections. La dose de 5 mg/kg a déclenché une grave dépression et l'extension rigide des membres après chaque injection; la perte du réflexe de redressement et des convulsions se sont manifestées après la deuxième injection, et après chacune des dernières injections, on a constaté une dyspnée prononcée.

Des chiens ont reçu des doses intraveineuses croissantes toutes les 30 minutes jusqu'à ce que la mort survienne. Les doses de 0,1 à 3,0 mg/kg étaient tolérées, n'entraînant que des effets minimes sur le SNC ou le système cardiovasculaire. Après la dose de 10 mg/kg, il y a eu convulsions, mydriase, salivation, miction et défécation.

Après l'administration de 30 mg/kg, il s'est produit chez un chien un arrêt respiratoire suivi de la mort; après la dose de 100 mg/kg, on a observé un collapsus cardiovasculaire suivi d'un arrêt respiratoire, puis de la mort chez le reste des animaux. La tension artérielle moyenne et la fréquence cardiaque ont augmenté brièvement, en commençant à la dose de 3,0 mg/kg, et ont diminué après la dose de 100 mg/kg. Le temps de conduction myocardique n'a pas subi de changement marqué avant l'administration de 100 mg/kg.

On a étudié, chez les rats et les lapins, les réactions locales aiguës à la suite d'une seule injection intramusculaire de solutions de chlorhydrate de lidocaïne à 2 %, 4 %, 6 %, 8 % et 10 %. Les examens microscopiques ont révélé des réactions inflammatoires avec toutes les solutions. Les

réactions produites avec les solutions à 2 % étaient généralement moindres, mais les lésions causées par toutes les autres concentrations étaient similaires.

Chez les lapins sacrifiés sept jours après l'administration intramusculaire, on a noté une régénération marquée des fibres musculaires; après 30 jours, on a observé une résolution presque complète des modifications inflammatoires aux points d'injection.

Toxicité subaiguë

Au cours d'une étude, des chiens ont reçu des injections intraveineuses quotidiennes de 0,1 mg/kg pendant 7 jours, suivies de 0,3 mg/kg pendant 7 autres jours, de 1 mg/kg pendant encore 7 jours et enfin de 3 mg/kg pendant 21 jours. On a observé, chez un chien, de faibles convulsions transitoires à la dose élevée. Aucun autre symptôme de toxicité n'a été remarqué. À l'autopsie, les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucune anomalie attribuable au médicament.

Au cours d'une deuxième étude, des chiens ont reçu des injections intraveineuses quotidiennes de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ou 10 mg/kg pendant 28 jours. À la dose de 2,5 mg/kg, on n'a observé aucun symptôme apparent. À la dose de 5 mg/kg, on a noté des réactions passagères telles que sédation, ataxie, tremblement de la tête, prostration et vomissements. À la dose de 10 mg/kg, il y a eu des réactions graves telles que tremblements, faiblesse musculaire, ataxie, prostration et convulsions, mais les animaux ont récupéré en l'espace de 5 à 10 minutes. On n'a constaté aucune modification de l'ECG ni de la chimie du sang. L'autopsie n'a révélé aucun signe pathologique lié au médicament. On a décelé aux points d'injection des modifications inflammatoires chez les animaux ayant reçu le médicament ou le soluté salé.

Des doses intraveineuses quotidiennes de 1,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 15,0 mg/kg ont été administrées à des rats pendant 14 jours. On a observé des effets indésirables manifestes uniquement à la dose de 15,0 mg/kg, laquelle a entraîné des convulsions suivies de la mort. Avec toutes ces doses, on a noté une hausse de la glycémie chez les rats mâles. L'autopsie n'a révélé aucune modification d'origine médicamenteuse. On a noté une légère inflammation aux points d'injection.

BIBLIOGRAPHIE

Ahmad K.

Distribution of lidocaine in blood and tissues after single doses and steady infusion. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 1971;2:813-828.

Austin WG, Moran JM.

Cardiac and peripheral vascular effects of lidocaine and procainamide. *Survey of Anesthesiol* 1967;11:322-324.

Bassan MM.

Use of lidocaine by continuous infusion. *Amer Heart J* 1974;87:302-303.

Bedynek JL, Weinstein KN, Kah RE, Minton PR.

Ventricular tachycardia-control by intermittent intravenous administration of lidocaine hydrochloride.

JAMA 1966;198:553.

Benowitz N, *et al.*

Lidocaine disposition kinetics in monkey and man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:87-98.

Braid DP, Scott DB.

The systemic absorption of local analgesic drugs. *Brit J Anaesth* 1965;37:394.

Canstantino RT, Crockett SE, Vasko JS.

Cardiovascular effects and dose-response relationships of lidocaine. *Circ* 1967;36(Suppl. 2):89-90.

Collinsworth KA, *et al.*

The clinical pharmacology of lidocaine as an antiarrhythmic drug. *Circ* 1974;50:1217-1230.

Conrad KA, Byers JM, Finley PR, Burnham, L.

Lidocaine elimination: Effects of metoprolol and of propranolol. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1983;33(2):133-138.

Crampton RS, Oriscello RG.

Petit and grand mal convulsions during lidocaine hydrochloride treatment of ventricular tachycardia. *JAMA* 1968;204:201.

Engelsson SE, Eriksson S, Wahlqvist, Ortengren B.

Differences in tolerance to intravenous Xylocaine and Citanest, a new local anesthetic. A double blind study in man. *Proc 1st European Congress of Anesthesiology. Wien. 3.9 IX, 1962.*

Ettinger E, Hayes J, Forde TP, Wanat FE, Killip T.

Lidocaine in ventricular arrhythmia. *Clin Res* 1967;15:201.

- Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood JJ.
Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Annals of Internal Med* 1982;96:592-594.
- Fehmers MCO, Dunning AJ.
Intramuscularly and orally administered lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Amer J Cardiol* 1972;29:514.
- Galindo AH, Sprouse JH.
The effect of anesthesia on cardiac excitability produced by single pulse electrical stimulation. An experimental study. *Anesth Analg* 1962;41:659-669.
- Gianelly RE, Spivak AP, von der Groeben J, Harrison DC.
Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *New Eng J Med* 1967;277:1216.
- Graham CF, Turner WM, Jones JK.
Lidocaine-Propranolol Interactions. *New Eng J Med* 1981;304(21):1301.
- Grossman J, Lubow LA, Frieden J, Rubin IL.
Lidocaine in cardiac arrhythmias. *Arch Int Med* 1968;121:396.
- Ha *et al.*
Interaction between amiodarone and lidocaine. *J Cardiovascular Pharmacol* 1996;28:533-539.
- Harris AS, Guerra CA, Liptak RA, Brigham JC.
Effects of certain local anesthetic drugs upon ventricular tachycardia resulting from myocardial infarction. *J Appl Physiol* 1956;8:499.
- Harrison DC.
Antiarrhythmic actions of lidocaine.
Annual Rev Med 1974;25:143-148.
- Harrison DC, Sprouse HJ, Morrow AG.
The antiarrhythmic properties of lidocaine and procainamide. Clinical and physiological studies of their cardiovascular effects in man. *Circ* 1963;28:486.
- Hitchcock P, Keown KK.
The management of cardiac arrhythmias during cardiac surgery. *Southern Med J* 1959;52:702.
- Jewitt DE, Kishon Y, Thomas M.
Lignocaine in the management of arrhythmias after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;1(7537):266.

Katz MJ, Zitnik RS.

Direct current shock and lidocaine in the treatment of digitalis-induced ventricular tachycardia. *Amer J Cardiol* 1966;18:252.

Knapp AB, Maguire W, Keren G, Karmen A, Levitt B, Miura DS, Somberg JC.

The cimetidine-lidocaine interaction. *Annals of Internal Med* 1983;98:174-177.

Lewis KB.

Treatment of ventricular arrhythmias with intravenous lidocaine in non-surgical patients. *Clin Res* 1967;15:213.

Nattel *et al.*

Absence of pharmacokinetic interaction between amiodarone and lidocaine. *Amer J Cardiol* 1994;73:92-94.

Orlando R, Piccoli P, De Martin S, *et al.*

Effect of the CYP 3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacology* 2003; 55:86-93.

Orlando R, Piccoli P, De Martin S, *et al.*

Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism *in vivo*: effects of liver function. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:80-88.

Paradise RR, Stoelting VK.

Comparison of B.W. 62-235 and lidocaine with respect to cardiovascular, anti-arrhythmic and local anesthetic actions. *Arch Int Pharmacodyn* 1966;161:17.

Ryden L, *et al.*

Effect of lignocaine on heart rate in patients with sinus bradycardia associated with proven suspected acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 1972;6:664.

Scott DB.

Blood levels of lidocaine following various routes of administration. Editors: Scott DB, Julian DG. *Lidocaine in the treatment of ventricular arrhythmias*. Edinburgh and London 1971, E & S Livingstone, pp. 153-160.

Selden R, Sashara AA.

Central nervous system toxicity induced by lidocaine. Report of a case in a patient with liver disease. *JAMA* 1967;202:908-909.

Siegmund *et al.*

Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovascular Pharmacol* 1993;21:513-515.

Southerworth JL, McKusick VA, Pierce EC, Rawson FL.
Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. Complete recovery of the patient after forty-five minutes. JAMA 1950;143:717.

Spracklen FHW, Kimerling JJ, Besterman EMM, Litchfield JW.
Use of lignocaine in treatment of cardiac arrhythmias. Brit Med J 1968;1:89.

Steinhaus JE, Siebecker KL, Kimmey JR.
Comparative effects of anesthetic agents on cardiac irritability during hypothermia.
JAMA 1959;169:8.

Stenson RE, *et al.*
Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man.
Circ 1971;XLIII:205-211.

Sung CY, Truant AP.
The physiological disposition of lidocaine and its comparison in some respects with procaine.
J Pharmacol Exp Ther 1954;112(4):432-443.

Tucker GT, Bax NDS, Lennard MS, Al-Asady S, Bharaj HS, Woods HF.
Effects of β -adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of lignocaine. Br J Clin Pharmacol
1984;17:21S-28S.

Usubiaga JE, Gustafson W, Moya F, Goldstein B.
The effect of intravenous lignocaine on cardiac arrhythmias during electroconvulsive therapy.
Brit J Anaesth 1967;39:867.

Wang J-S, Backman JT, Wen X, *et al.*
Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketoconazole and erythromycin *in vitro*. Pharmacol Toxicol 1999; 85: 201-205.

Wang J-S, Backman JT, Taavitsainen P, *et al.*
Involvement of CYP 1A2 and CYP 3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. Drug Metab Dispos 2000; 28:959-965.

Weiss WA.
Intravenous use of lidocaine for ventricular arrhythmias. Anesth Analg 1960;39:369.

Zeisler JA, Gaarder TC, De Mesquita SA.
Lidocaine excretion in breast milk. Drug Intel Clin Pharm 1986;20:691-693.