

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lidokain Aguettant 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Lidokain Aguettant 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hver 5 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hver 10 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hver 5 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hver 10 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 2,8 mg tilsvarende 0,12 mmol natrium.

Hver 5 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 14 mg tilsvarende 0,6 mmol natrium.

Hver 10 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 28 mg tilsvarende 1,2 mmol natrium.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 2,0 mg tilsvarende 0,09 mmol natrium.

Hver 5 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 10 mg tilsvarende 0,4 mmol natrium.

Hver 10 ml ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg tilsvarende 0,9 mmol natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar og fargeløs løsning

pH: 5,0 til 6,5

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lidokain Aguettant 10 mg/ml er indisert for:

- lokalanestesi og perifer nerveblokkade hos voksne og barn over 2 år,

- intravenøs regional anestesi for øvre ekstremiteter hos voksne.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml er indisert for:

- lokalanestesi og perifer nerveblokkade hos voksne,
- intravenøs regional anestesi for øvre ekstremiteter hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lidokain Aguettant skal kun brukes av eller under oppsyn av leger med erfaring med anestesi og gjenopplivningsevne. Fasiliteter for gjenopplivning bør være tilgjengelig ved administrering av anestesimidler.

Dosen bør justeres i henhold til pasientens respons, administrasjonsstedet og den forventede varigheten av den kirurgiske prosedyren.

Det skal gis den laveste konsentrasjonen og den minste dosen som gir den påkrevde effekten.

Voksne

• Lokalanestesi og perifer nerveblokkade

For infiltrasjonsanestesi og perifer nerveblokkade er vanlig total dose av lidokain er 3-5 mg/kg.

Den generelt maksimale anbefalte total dose av lidokain bør ikke overstige 200 mg, men avhengig av prosedyren og pasientfaktorene, kan høyere maksimumsdoser være påkrevd.

Volumet av oppløsningen som brukes spiller en rolle i størrelsen på området for anestesi.

Hvis lidokain brukes intravenøst for å forebygge smerter fremkalt av legemidler ved injeksjon, skal det administreres intravenøst i en dose på 10 til 40 mg via kort bolus før det smertefulle inngrepet. I dette tilfellet utgjør den administrerte dosen et volum på mindre enn en halv 10 ml sprøyte. Overflødig dose må tømmes fra 10 ml sprøyten før injeksjon. Mindre sprøyter som er bedre egnet for administrering av den anbefalte dosen, bør tas i betraktning.

• Intravenøs regional anestesi (IVRA) for overekstremiteter

Vanlig total dose av lidokain er 3–5 mg/kg.

Avhengig av prosedyre og pasientfaktorer bør 100–200 mg brukes. Maksimal enkeltdose bør ikke overstige 200 mg og 3 mg/kg.

Legemiddelformen (ferdigfylt sprøyte) anses ikke som egnet for IVRA i underekstremitetene.

Spesielle populasjoner

Eldre

For eldre pasienter beregnes dosene individuelt i henhold til pasientens alder og kroppsvekt. Doser kan trenge tilpasning, ettersom hjerteminuttvolum og blodgjennomstrømning i leveren reduseres ved avansert alder, noe som indikerer en redusert clearance av lidokain (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pasienter bør overvåkes, ettersom nedsatt nyrefunksjon kan forårsake toksiske effekter på grunn av akkumulering av aktive metabolitter (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosen kan trenge tilpasning på grunn av

redusert clearance og økt halveringstid for lidokain.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosen må kanskje reduseres opptil halvparten hos pasienter med hjerte- eller leverinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Pasienter med hjerteinsuffisiens

Dosen må kanskje reduseres opptil halvparten hos pasienter med hjerte- eller leverinsuffisiens (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Doser må kanskje reduseres hos pasienter med dårlig allmenntilstand eller hos personer med nedsatt proteinbindingsevne (som f.eks. pga. nyreinsuffisiens, leverinsuffisiens, kreft, graviditet).

Pediatrisk populasjon

Lidokain Aguettant 20 mg/ml skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år på grunn av sikkerhetsmessige bekymringer for toksiske reaksjoner (se pkt. 4.8 og 4.9).

• **Lokalanestesi og perifer nerveblokkade**

Barn og ungdom (2-18 år)

For infiltrasjonsanestesi og perifer nerveblokkade skal dosene beregnes individuelt i henhold til pasientens alder, kroppsvekt og prosedyrens art.

Den vanlige dosen for barn (2-11 år) og ungdom (12-18 år) er 3-4 mg/kg kroppsvekt. For beregning skal gjennomsnittlig aldersvekt vurderes for overvektige barn.

Den administrerte dosen kan utgjøre et volum på mindre enn en halv 10 ml sprøyte. Den nødvendige dosen skal beregnes og overflødig dose må tømmes fra 10 ml sprøyten før injeksjon i barnet. For den resterende dosen i sprøyten anbefales langsomme inkrementelle injeksjoner.

Atferden til barnet under behandlingen må overvåkes nøye.

Barn under 2 år

Lidokain Aguettant skal ikke brukes til barn under 2 år da sikkerhet og effekt ikke er fastslått.

Hvis det brukes intravenøst for å behandle eller forebygge smerte induert av legemidler via injeksjon, er dosering for ungdom (12-18 år) den samme som for voksne. Lidokain Aguettant skal ikke brukes intravenøst til barn under 12 år på grunn av sikkerhetsmessige bekymringer for toksiske reaksjoner (se pkt. 4.8 og 4.9).

• **Intravenøs regional anestesi (IVRA) for overekstremiteter**

Lidokain Aguettant skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år på grunn av sikkerhetsmessige bekymringer for toksiske reaksjoner (se pkt. 4.8 og 4.9).

Administrasjonsmåte

Administrasjonsmåten varierer i henhold til prosedyren. Lidokain Aguettant kan administreres ved intravenøs injeksjon (intravenøs bruk) eller infiltrasjon (intradermal, subkutan eller submukøs bruk) injeksjon i omgivelsene til perifere nerver.

Lidokain Aguettant er en klargjort ferdigfylt sprøyte som ikke er beregnet for administrasjon via elektronisk sprøytepumpe.

Intravenøs regional anestesi (IVRA)

Riktig ekstremitetsspesifikk turniké-teknikk er avgjørende for utførelse av intravenøs regional anestesi.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, lokalanestetika av amidtype eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lidokain bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- epilepsi: pasienter med cerebrale anfallssykdommer må overvåkes svært nøye for manifestasjon av sentralnervøse symptomer. I tillegg kan lave doser lidokain forårsake økt mulighet for kramper
- nyre- eller leverinsuffisiens
- myasthenia gravis
- blokkade av hjertets ledningsnett grunnet lokalbedøvelse kan undertrykke atrioventrikulær ledning
- pasienter med redusert kardiovaskulær funksjon
- bradykardi
- respirasjonsdepresjon
- de eldre og generelt svekkede pasienter
- koagulopati eller behandling med antikoagulantia (f.eks. heparin), NSAIDs eller plasma substitusjoner, ettersom utilsiktet skade på blodårene kan føre til alvorlige blødninger

Utilsiktet intravaskulær administrasjon eller overdoser kan forårsake høye lidokain-blodkonsentrasjoner som gir akutte toksiske sentralnervøse og kardiovaskulære symptomer.

Utilsiktede intravaskulære injeksjoner i hode- og nakkeområdene kan forårsake cerebrale symptomer selv ved lave doser.

Forsiktighet bør også utvises hvis lokalbedøvelsen skal injiseres i betent (infisert) vev på grunn av økt systemisk absorpsjon grunnet økt blodgjennomstrømming, og redusert effekt på grunn av lavere pH i infisert vev.

Etter markedsføring er det rapportert om kondrolyse hos pasienter som fikk postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalbedøvelse. De fleste rapporterte tilfeller av kondrolyse har involvert skulderleddet. På grunn av flere bidragsfaktorer og inkonsekvens i den vitenskapelige litteraturen angående virkningsmekanisme, er årsakssammenheng ikke etablert.

Paracervikalblokkade kan noen ganger forårsake føtal bradykardi eller takykardi, og nøye overvåking av føtal hjerterfrekvens er nødvendig (se pkt. 4.6).

Etter fjerning av turnikéet etter intravenøs regional anestesi (IVRA) er det økt risiko for bivirkninger. Turnikéet skal ikke løsnes før 20 minutter etter injeksjon.

Dette legemidlet inneholder natrium
Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml ferdigfylt sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 1,2 mmol (28 mg) natrium per 10 ml ferdigfylt sprøyte. Dette tilsvarer 1,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av 2 g natrium for en voksen person.

Lidokain Aguetant 20 mg/ml

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i per 5 ml eller 10 ml ferdigfylt sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Klasse I antiarytmika

Samtidig administrasjon av lidokain og andre klasse I antiarytmika bør unngås på grunn av risikoen for at alvorlige hjertebivirkninger oppstår.

Andre antiarytmier

Dersom lidokain kombineres med andre antiarytmiske legemidler som betablokkere eller kalsiumkanalblokkere, kan den hemmende effekten på atrioventrikulær og intraventrikulær ledning og kontraktilitet økes.

Kombinasjon med andre lokalbedøvelser

Kombinasjon av forskjellige lokalbedøvelser kan føre til additiv effekt kardiovaskulært og på sentralnervesystemet.

Muskelavslappende legemidler

Effekten av muskelavslappende legemidler (f.eks. suksametonium) forlenges av lidokain.

Sedativer, hypnotika

Lidokain bør administreres med forsiktighet til pasienter som får beroligende legemidler som også påvirker funksjonen av CNS, og som derfor kan endre toksisiteten til lidokain. Det kan være en additiv effekt mellom lokalbedøvelseseffekten og beroligende legemidler eller hypnotika.

Flyktige anestetika

Hvis lidokain og flyktige anestetika gis samtidig, kan de depressive effektene av begge intensiveres.

Legemidler som kan senke anfallsterskelen

Da lidokain selv kan redusere anfallsterskelen kan samtidig administrering av andre legemidler som senker anfallsterskelen (f.eks. tramadol eller bupropion), øke risikoen for anfall.

Legemidler som kan øke anfallsterskelen

Samtidig administrert diazepam øker lidokains terskel for å produsere kramper. Dette må tas i betraktning når pasientene overvåkes for tegn på toksisitet av lidokain.

Vasokonstriktorer:

Lokalbedøvelseseffekten blir forlenget ved kombinasjon med en vasokonstriktor, for eksempel adrenalin. Dersom lidokain er gitt som antiarytmisk legemiddel, kan ytterligere medisinerings med adrenalin eller noradrenalin føre til forsterkning av hjertebivirkningene.

Farmakokinetiske interaksjoner

Lidokain metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P 450 isoenzym CYP 3A4 og CYP 1A2 (se pkt. 5.2). Samtidig administrering med virkestoffer som er substrater, inhibitorer eller induktorer av leverenzym, isoenzym CYP3A4 og CYP1A2, kan påvirke farmakokinetikken til lidokain og dermed også effekten.

Inhibitorer av CYP 3A4 og/eller CYP 1A2

Samtidig administrasjon av lidokain med inhibitorer av CYP3A4 og/eller CYP1A2 kan føre til akselererte plasmakonsentrasjoner av lidokain. Økte plasmanivåer har blitt rapportert av for eksempel:

- Amiodaron (CYP3A4-inhibitorer): Amiodaron reduserer hepatisk metabolisme av lidokain, noe som fører til risiko for økning av lidokainnivåer, med påfølgende økning av nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Klinisk overvåking, EKG og etter hvert kontroll av plasmakonsentrasjon av lidokain bør utføres. Om nødvendig bør dosering av lidokain monitoreres under og etter amiodaronbehandling.
- Cimetidin (CYP3A4 og CYP1A2 inhibitor): Cimetidin brukt ved doser lik eller høyere enn 800 mg/dag: økning av plasmakonsentrasjon av lidokain med påfølgende økning av nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Klinisk undersøkelse, EKG og etter hvert kontroll av plasmakonsentrasjon av lidokain bør utføres. Om nødvendig bør dosering av lidokain monitoreres under og etter cimetidinbehandling.
- Fluvoksamin (CYP3A4 og CYP1A2 inhibitor): Økning av lidokaininnhold, og dermed økt risiko for nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Klinisk overvåking, EKG og etter hvert kontroll av plasmakonsentrasjon av lidokain bør utføres. Om nødvendig bør dosering av lidokain overvåkes under og etter samtidig bruk.
- Betablokkere (unntatt esmolol): Intravenøs lidokain: økning av lidokaininnhold, med påfølgende økning av nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Klinisk overvåking, EKG og etter hvert kontroll av plasmakonsentrasjon av lidokain bør utføres. Om nødvendig bør dosering av lidokain monitoreres under og etter betablokker-behandling.
- Andre kjente inhibitorer av CYP3A4: proteasehemmere (f.eks. ritonavir), makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin), antifungale legemidler (f.eks. ketokonazol, itraconazol).
- Andre kjente inhibitorer av CYP1A2: ciprofloksacin.

Induktorer av CYP 3A4 og/eller CYP 1A2

Virkestoffer som induserer CYP3A4 og/eller CYP 1A2 som barbiturater (hovedsakelig fenobarbital), karbamazepin, fenytoin eller primidon, akselererer plasmatisk clearance av lidokain og reduserer dermed effekten av lidokain.

Andre farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som endrer metabolismen, leverblodstrømmen, hjerteminuttvolum eller perifer distribusjon av lidokain kan påvirke plasmanivåene av lidokain.

Legemidler som forårsaker hypokalemi

De elektrofysiologiske effektene av lidokain er svært avhengig av den ekstracellulære kaliumkonsentrasjonen, og kan bli nesten blokkert av hypokalemi. Samtidig bruk av legemidler som kan forårsake alvorlig hypokalemi (f.eks. acetazolamid, loop diuretika og tiazider) bør derfor unngås eller brukes under nøye overvåking av serumkaliumkonsentrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av lidokain hos gravide kvinner. Lidokain passerer placenta (se pkt. 5.2). Det er rimelig å anta at et stort antall gravide kvinner og fertile kvinner har fått lidokain. Ingen spesielle forstyrrelser i reproduksjonsprosessen har hittil blitt rapportert, dvs. ingen økt forekomst av misdannelser eller direkte eller indirekte effekt på fosteret. Risikoen for mennesker er imidlertid ikke fullstendig undersøkt.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Ved kortvarig bruk under graviditet og under fødsel bør fordelene veies opp mot risiko. Paracervikalblokkade eller pudendalblokkade med lidokain øker risikoen for reaksjoner som bradykardi/takykardi hos fosteret. Fosterets hjerterytme må derfor overvåkes nøye.

Amming

Lidokain blir skilt ut i morsmelk i små mengder. Effekter på barnet er usannsynlig ved bruk i anbefalte doser. Amming kan derfor fortsette under behandling med lidokain.

Fertilitet

Det foreligger ingen menneskelige data om effekten av lidokain på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lidokain Aguetant kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etter injeksjon av lokalbedøvelse kan det forekomme en forbigående sensorisk tap og/eller motorisk blokkering. Pasienter skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner inntil virkningene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Frekvensen og alvorlighetsgraden av uønskede effekter av lidokain er avhengig av dosen, administrasjonsmetoden og pasientens individuelle følsomhet.

Uønskede effekter knyttet til lokalbedøvelse er sjeldne i fravær av overdosering, unormal rask systemisk absorpsjon eller utilsiktet intravaskulær injeksjon; i slike tilfeller kan de være svært alvorlige, særlig når det gjelder hjerte- og nevrologisk funksjon.

Bivirkninger forårsaket av lidokain kan være vanskelig å skille fra nerveblokkens fysiologiske effekter (f.eks. hypotensjon, bradykardi), hendelser forårsaket direkte (f.eks. nevrologiske skader) eller indirekte ved nålepunktering.

Symptomer på lokal toksisitet kan oppstå etter administrering av lidokain. Systemiske bivirkninger kan forventes ved plasmakonsentrasjoner av lidokain over 5-10 mg/l. De viser seg i form av både CNS-symptomer og kardiovaskulære symptomer.

De mulige uønskede virkninger etter administrering av lidokain som lokalbedøvelse er stort sett de samme som de som produseres av andre lokale anestetika av amidtype.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som er oppført i denne delen faller inn under følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende tabell viser bivirkninger forbundet med bruk av lidokain som anestetikum.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						Methemoglobinemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk reaksjon *, anafylaktoide reaksjoner, bronkospasmer og i alvorlige tilfeller anafylaktisk sjokk		
Nevrologiske sykdommer		Parestesi, bevissthetstap. Forbigående nevrologiske symptomer.		Neuropati, kramper (overdose) vedvarende anestesi, parese, hodepine ledsaget av tinnitus og fotofobi. Kraniale nervelesjoner, nevrosensorisk døvhets. Regionale bruksområder i thorax- eller hode/nakkeområdet kan forårsake sympatisk blokkade som resulterer i forbigående symptomer som Horners syndrom, Harlequin syndrom.		
Hjertesykdommer		Bradykardi		Arytmi, myokard depresjon eller muligens hjertestans (overdose eller utilsiktet intravaskulær injeksjon)		
Øyesykdommer				Dobbeltsyn		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Respirasjonsdepresjon		
Karsykdommer		Hypotensjon, Hypertensjon				
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast				
Hud- og underhudssykdommer				Utslett, urtikaria, ødem		

* Hudtesting for allergi mot lidokain anses ikke å være pålitelig

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Andre spesielle populasjoner

Hos eldre pasienter kan det være økt forekomst av bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Avhengig av den individuelle følsomheten oppstår toksiske reaksjoner fra en konsentrasjon på ca. 5-10 mg lidokain per liter og oppover i venøst blod.

Den dødelige plasmakonsentrasjonen for mennesker ligger i området 6 til 33 mg lidokain per liter.

En overdose eller en utilsiktet intravaskulær injeksjon kan forårsake overdreven plasmakonsentrasjon av lidokain. Dette resulterer i tegn på akutt toksisitet, noe som kan føre til svært alvorlige bivirkninger. De giftige effektene av lidokain er avhengig av nivået av plasmakonsentrasjonen. Jo høyere plasmakonsentrasjon og jo raskere dens stigning, jo hyppigere og mer alvorlige er de toksiske reaksjonene. Slike toksiske reaksjoner forekommer i sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Symptomer

Lav toksisk overdosering av lidokain resulterer i stimulering av CNS. Alvorlig overdose som gir høye toksiske plasmakonsentrasjoner, forårsaker reduksjon av de sentrale funksjonene.

Toksisitet i sentralnervesystemet er en gradert respons med symptomer og tegn på eskalerende alvorlighetsgrad.

I utgangspunktet observeres symptomer som: svimmelhet, ustøhet, agitasjon, hallusinasjon, eufori, apprensjon, gjesping, munndiaré, hodepine, kvalme, oppkast, labial parestesi, nummenhet i tungen, tinnitus og dysartri, nedsatt hørsel og syn.

Andre subjektive symptomer på sentralnervesystemet inkluderer: desorientering, sporadisk følelse av døsighet. Takykardi, hypertensjon og rødme har også blitt rapportert.

Følgende alarmerende tegn krever oppmerksom overvåkning: muskeltrekning, tremor, skjelving og generaliserte anfall. Samtidig administrert diazepam øker lidokains terskel for å gi kramper. Dette må tas i betraktning når pasientene overvåkes for tegn på toksisitet av lidokain.

Ved administrering av svært høy dose: generell reduksjon av sentralnervesystemet, respirasjonsdepresjon, koma og åndedrettsstans.

Kardiovaskulær toksisitet kan sees i alvorlige tilfeller: hjerterytmeforstyrrelser som ventrikulær ekstrasystole, ventrikulær fibrillering, utydelig puls, blekhet, sterk bradykardi, forstyrrelser i atrioventrikulær ledning, reduksjon i hertekontraktilitet, hypotensjon og hjerrestans.

Behandling

Hvis det oppstår tegn på akutt toksisitet under administrasjon av lokalbedøvelsen, bør administrasjonen av bedøvelsen stoppes umiddelbart. Intravenøs væske bør gis for å forhindre hypoksi og acidose, noe som forsterker lokal anestetisk systemisk toksisitet (LAST) og forverrer progresjonen mot kardiovaskulær kollaps og anfall.

Hvis kramper oppstår, bør oksygeninnhold opprettholdes og sirkulasjon skal støttes. Ved behov bør et antikonvulsivt legemiddel administreres. Bruk av intravenøs lipidemulsjon bør vurderes.

Hvis kardiovaskulær depresjon er tydelig (hypotensjon, bradykardi) skal behandling med intravaskulær væskesubstitusjon, vasopressorisk, kronotropisk og/eller inotropisk medisin vurderes.

Ved sirkulasjonsstans bør umiddelbar hjerte-lunge gjenopplivning påbegynnes. For et vellykket resultat kan det være nødvendig med langvarig gjenopplivende innsats.

Pasienter som har manifesterte tegn på LAST bør overvåkes i minst 12 timer, fordi kardiovaskulær depresjon kan vedvare eller gjenoppstå etter behandling.

Sentralvirkende analeptika er kontraindisert.

Det finnes ingen spesifikk motgift.

Lidokain kan ikke elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalanestetika, amider, ATC-kode: N01B B02

Lidokain er et lokalt anestetikum av amid typen.

Lidokain reduserer permeabiliteten av cellemembraner for kationer, særlig natriumioner, ved høyere konsentrasjoner også for kaliumioner. Dette fører, avhengig av konsentrasjonen av lidokain, til redusert eksitabilitet av nervefibrene fordi økningen av natriumpermeabilitet som fremkaller aksjonspotensialet, blir redusert. Fra innsiden av cellen går lidokainmolekylet inn i den åpne natriumkanalen og blokkerer den ved binding til en bestemt reseptor. En direkte effekt av inkorporering av lidokain i cellemembranen er mye mindre relevant.

Da lidokain må passere inn i cellen før det kommer til sitt virkningsområde, avhenger effekten av dets pKa og på miljø-pH, dvs. på andelen av den frie basen som er den delen som overveiende migrerer gjennom de lipofile membranene i nervefibrene.

I betent vev reduseres lokalbedøvelseseffekten på grunn av den lavere pH i slike områder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Plasmanivået avhenger av stedet og administrasjonsmåten. Det er imidlertid liten sammenheng mellom mengden av lokalbedøvende injeksjon og maksimale plasmanivåer.

Maksimal konsentrasjoner oppnås innen de siste 30 minuttene, i de fleste pasienter blir maksimale konsentrasjoner oppnådd innen 10-20 minutter.

Etter intramuskulær injeksjon av 400 mg lidokainhydrokloridmonohydrat for interkostalblokk, er maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) bestemt til å være 6,48 mg/l, oppnådd etter 5-15 min (t_{max}).

Etter subkutan administrasjon oppnådde C_{max} - verdier henholdsvis 4,91 mg/l (vaginal injeksjon) eller 1,95 mg/l (abdominal injeksjon). I en studie som involverte 5 friske frivillige, etter maksilla-bukkal infiltrasjon anestesi med 36 mg lidokain, ved hjelp av en 2 % løsning, oppnådde C_{max} - verdien 0,31 mg/l.

Distribusjon

Lidokain følger en bifasisk kinetisk eliminasjon. Etter intravenøs administrering fordeles virkestoffet først raskt fra det sentrale området til intensivt perfusert vev og organer (alfa-fordelingsfase). Denne fasen følges av omfordeling i skjelettmuskler og fettvev. Halveringstiden i alfa-fordelingsfasen er ca. 4-8 minutter. Fordeling i perifert vev forventes å forekomme innen 15 minutter.

Plasmaproteinbindingshastigheten er ca. 60-80 prosent hos voksne. Dette er avhengig av konsentrasjonen av den aktive substansen og i tillegg av konsentrasjonen av alfa-1-syre glykoproteinet (AAG). AAG er et akutt faseprotein som binder fritt lidokain og kan være forhøyet f.eks. etter traumer, kirurgi eller forbrenninger avhengig av pasientens patofysiologiske tilstand. På den andre side ble det vist at AAG-konsentrasjoner er lave hos nyfødte spedbarn, og pasienter med nedsatt leverfunksjon, noe som fører til en markert reduksjon av lidokain-plasmaproteinbinding.

Fordelingsvolumet ved steady state er 91 liter. Fordelingsvolumet kan være endret hos pasienter som lider av andre sykdommer, f.eks. hjertesvikt, leverinsuffisiens eller nyreinsuffisiens.

Biotransformasjon

Lidokain metaboliseres raskt i leveren av mono-oksigenaser, hovedsakelig via oksidativ N-dealkylering, hydroksylering ved den aromatiske ring og hydrolyse av amidbindingen. Hydroksylerte derivater gjennomgår konjugering.

Totalt blir ca. 90 % av lidokain metabolisert til 4-hydroksy-2,6-xylydin, til 4-hydroksy-2,6-xylydin glukuronid og i mindre grad til de aktive metabolittene monoetylglycin xylylidid (MEGX) og glycin xylylidid (GX).

Sistnevnte kan akkumuleres ved infusjoner av lengre varighet eller i nærvær av alvorlig nyreinsuffisiens på grunn av deres lengre halveringstid i forhold til lidokain selv. I nærvær av leversykdommer kan metabolismen reduseres til 10-50 prosent av det normale.

Resultater med humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-isoformer viste at CYP1A2- og CYP3A4-enzymene er de viktigste CYP-isoformene som er involvert i lidokain-N-deetylering.

Eliminasjon

Mindre enn 10 prosent av lidokain utskilles uendret i urin, den resterende andelen i form av metabolitter.

Halveringstiden for eliminering er 1,5-2 timer hos voksne og ca. 3 timer hos nyfødte. Halveringstiden for eliminering kan økes ved alvorlig hjertesvikt (opptil 4-12 timer), eller kronisk leversykdom (opptil 4,5-6 timer).

Halveringstidene for de aktive metabolittene monoetylglycin xylylidid (MEGX) og glycin xylylidid (GX) er henholdsvis 2-6 timer og 10 timer. Siden plasmahalveringstiden er lengre enn lidokain, kan akkumulering av metabolitter, spesielt GX, oppstå under langvarig infusjon.

I tillegg avhenger elimineringshastigheten av pH; den kan økes ved forsuring av urinen. Plasmatisk clearance er ca. 0,95 ml/min.

Hepatisk blodgjennomstrømning ser ut til å begrense graden av lidokainmetaboliseringen.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Den plasmatiske halveringstiden til lidokain synes å være uendret bortsett fra noe akkumulering av GX under infusjon på 12 timer eller mer. Denne akkumuleringen synes å være forbundet med langvarig administrasjon av legemidlet. Clearance av lidokain var imidlertid omtrent halvert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og halveringstiden for lidokain var omtrent dobbelt så lang som hos friske pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Den plasmatiske halveringstiden av lidokain og dets metabolitter kan bli forlenget, og det kan forventes signifikante effekter på farmakokinetikken og doseringskravene til lidokain hos pasienter med nedsatt leverperfusjon, f.eks. etter akutt hjerteinfarkt, ved hjerteinsuffisiens, leversykdom eller kongestiv hjertesvikt.

Eldre

Eliminasjonshalveringstid og fordelingsvolum kan synes å være forlenget og økt hos eldre på grunn av redusert hjerteminuttvolum og/eller hepatisk blodgjennomstrømning.

Gravid eller ammende kvinne

Lidokain krysser placenta ved enkel diffusjon og når fosteret innen få minutter av administrasjon. Etter paracervikalblokkade har betydelig høyere konsentrasjoner av lidokain blitt funnet i navlestrengsblod. Fosteret er i stand til å metabolisere lidokain. Nivåene i føtalblod er ca. 60 % av konsentrasjonene i mors blod. På grunn av lavere plasmaproteinbinding i fosterblod er konsentrasjonen av det farmakologisk aktive, frie lidokain 1,4 ganger mors konsentrasjon. Lidokain utskilles kun i små mengder i morsmelk.

Pediatrik populasjon

Hos nyfødte spedbarn er α 1-syre glykoproteinnivåene lave og proteinbindingen kan reduseres. Da fri fraksjon kan være høyere, anbefales det ikke å bruke lidokain hos nyfødte spedbarn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyreforsøk besto toksisiteten som ble rapportert etter administrering av høye doser lidokain, av effekter på sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Lidokain viste ikke genotoksisk potensial i *in vitro* og *in vivo* genotoksitetstester. 2,6-xylylidin, en metabolitt av lidokain, viste imidlertid tegn på genotoksisk aktivitet.

Kreftstudier har ikke blitt utført med lidokain. 2,6-xylylidin har vist seg å ha kreftfremkallende potensiale i prekliniske toksikologiske studier som evaluerer kronisk eksponering. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

I studier av reproduksjonstoksisitet ble det påvist at embryotoksiske eller fetotoksiske effekter av lidokain ble oppnådd ved doser på 25 mg/kg subkutan hos kanin. Ved doser under toksisk område for mødre hos rotter, har lidokain ikke noen effekt på avkommets postnatale utvikling. Nedsatt fertilitet grunnet lidokain hos hann- eller hunnrotter ble ikke observert. Lidokain krysser placenta ved hjelp av enkel diffusjon (se pkt. 5.2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid,
Natriumhydroksyd (for pH justering),
Saltsyre, konsentrert (for pH justering),
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter åpning må legemidlet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i uåpnet blisterpakke frem til bruk. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 eller 10 ml ferdigfylt sprøyte av polypropylen, gradert – i trinn på 0,5 ml fra 0 til 5 eller 10 ml, individuelt pakket i en blisterpakning..
Kartong med 1 og 10 ferdigfylte sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk:

Forbered den ferdigfylte sprøyten forsiktig som følger

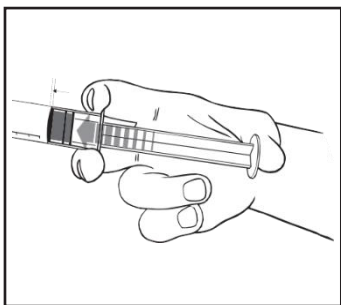
Den ferdigfylte sprøyten er kun til bruk for en pasient. Kast den ferdigfylte sprøyten etter bruk. **MÅ IKKE GJENBRUKES.**

Innholdet i uåpnet og uskadet blisterpakke er sterilt, og må ikke åpnes før bruk.
Legemidlet bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Bare klar fargeløs oppløsning som er fri for partikler eller utfellinger bør brukes.
Legemidlet bør ikke brukes dersom forseglingen på sprøyten er ødelagt.

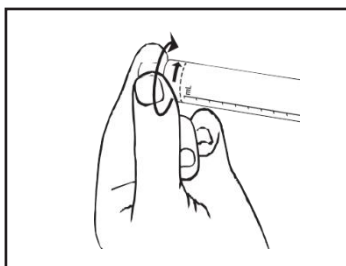
Den ytre overflaten til den ferdigfylte sprøyten er steril inntil blisterpakningen åpnes.

Når det håndteres med aseptisk metode, kan dette legemidlet plasseres på et sterilt felt.

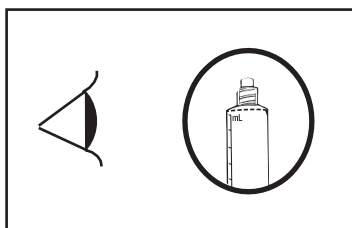
1) Ta den ferdigfylte sprøyten ut av den sterile blisterpakningen.



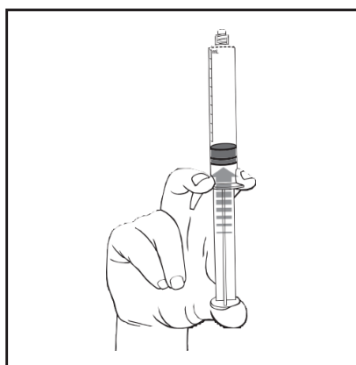
2) Skyv på stempelet for å frigjøre proppen. Steriliseringsprosessen kan ha forårsaket klebing av proppen til selve sprøyten.



3) Vri av endehetten for å bryte forseglingen. Ikke rør den eksponerte luer-tilkoblingen for å unngå kontaminasjon.



4) Sjekk at endehetten fra den ferdigfylte sprøyten er helt fjernet. Hvis ikke, sett på hetten og vri igjen.



5) Fjern luften ved å trykke forsiktig ned stempelet og tøm om nødvendig overskytende dose før injeksjon.

6) Koble til den ferdigfylte sprøyten for å få tilgang til enheten eller nålen. Skyv stemplet sakte for å injisere det nødvendige volumet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/ml: 17-11633

20 mg/ml: 17-11634

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.06.2018

Dato for siste fornyelse: 22.06.2023

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2024