

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lidocaine Noridem 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 10,66 mg lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 10 mg lidokainhydroklorid.

Innehållet per ampull är:

En ampull på 2 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg lidokainhydroklorid
En ampull på 5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 50 mg lidokainhydroklorid
En ampull på 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg lidokainhydroklorid
En ampull på 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller 200 mg lidokainhydroklorid

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,117–0,12 mmol natrium (motsvarande 2,7–2,75 mg natrium per ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

pH: 5,00–7,00

Osmolalitet: 270–310 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lokal och regional anestesi: Lidocaine Noridem 10 mg/ml är avsett för vuxna, ungdomar och barn över 2 år. För barn under 2 år finns endast begränsade data tillgängliga (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Lokal och regional anestesi

Som princip ska minsta möjliga dos som ger adekvat anestesi administreras. Dosen ska justeras individuellt i enlighet med förutsättningarna i det enskilda fallet.

Vuxna

När en engångsdos av lidokainhydrokloridmonohydrat, utan kombination med vasokonstriktor, injiceras i vävnader med markant systemisk absorption bör den inte överstiga 4,5 mg/kg kroppsvikt (eller 300 mg). I kombination med vasokonstriktor bör 7 mg/kg kroppsvikt (eller 500 mg) lidokainhydrokloridmonohydrat per engångsdos inte överskridas.

För de kliniska användningar som anges nedan är rekommendationerna för engångsdoser och styrkor av injektionslösningen som ska administreras till vuxna med genomsnittlig kroppsvikt (70 kg) följande:

Typ av anestesi	Koncentration [%]	Normal volym [ml]	Maxdos [mg]
Infiltration	0,5–1		300 500 (med adrenalin)
Större nervblockad	1–2	30–50	500 (med adrenalin)
Mindre nervblockad	1	5–20	200
Epidural	1–2	15–30*	500 (med adrenalin)
Spinal	1,5 eller 5 i 7,5 % glukos	1–2	100
Intravenös regional anestesi (IVRA)			
- övre extremitet	0,5	40	
- nedre extremitet	0,25	50–100	

*1,5 ml per segment i genomsnitt

För förlängning av anestesi kan lidokain kombineras med en vasokonstriktor, t.ex. adrenalin. Tillägg av adrenalin i en koncentration på 1:100 000 till 1:200 000 har visat sig användbart.

Pediatrisk population

För barn beräknas doserna individuellt efter patientens ålder, kroppsvikt och ingreppets art. Upp till 5 mg/kg kroppsvikt kan administreras. Med tillsats av adrenalin kan upp till 7 mg/kg användas. Hos barn med hög kroppsvikt krävs ofta en gradvis minskning av dosen, som bör baseras på den ideala kroppsvikten. Standardläroböcker bör konsulteras för faktorer som påverkar specifika blocktekniker och vad gäller behoven hos enskilda patienter. För anestesi hos barn ska endast en låg styrka (5 mg/ml) av lokalbedövningen användas. För att uppnå en komplett motorblockad kan en högre styrka (10 mg/ml) krävas.

Lidokain bör användas med försiktighet till barn under två år, eftersom det idag finns begränsade data som stödjer säkerhet och effekt av denna produkt i denna patientpopulation.

Äldre patienter

För äldre patienter måste doserna beräknas individuellt efter patientens ålder och kroppsvikt. Doserna kan behöva anpassas eftersom hjärtminutvolymen och blodflödet i levern kan minska vid hög ålder, vilket indikerar en minskad clearance av lidokain (se avsnitt 5.2).

Övriga särskilda patientgrupper

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd ska dosen reduceras, liksom hos patienter med nedsatt proteinbindningsförmåga (t.ex. till följd av njurinsufficiens, leverinsufficiens, cancer, graviditet). Hos patienter med svår njurinsufficiens kan dosen behöva anpassas på grund av minskat clearance och ökad halveringstid för lidokain (se avsnitt 5.2).

Patienter med leversjukdomar uppvisar minskad tolerans mot lokalanestetika av amidtyp. Detta kan bero på minskad levermetabolism och minskad proteinsyntes, vilket resulterar i en lägre proteinbindningsgrad för lokalbedövningen. Dosreduktion rekommenderas i sådana fall. Dosen bör reduceras hos patienter som visar kliniska tecken på hjärtinsufficiens. Lokal eller regional nervblockad kan dock vara den bästa anestesimetoden hos sådana patienter. Under graviditet kan dosen behöva minskas beroende på typ av anestesi. Regional anestesiblockad där stora doser normalt krävs bör undvikas under första trimestern. För användning i anestesiblockad i vilka mindre doser administreras kan dosen behöva minskas på grund av de förändrade anatomiska och fysiologiska förutsättningarna i slutet av graviditeten.

Administreringssätt

Lokal och regional anestesi

Intradermal, intramuskulär, subkutan eller submukosal användning (infiltration) perineural (injektion i området kring perifera nerver), epidural eller spinal användning. Intravenös användning avseende intravenös regional anestesi (Biers block).

Lokalbedövning ska alltid utföras av personal som har tillräcklig kompetens inom respektive anestesiteknik.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen lidokain, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Lokal och regional anestesi

De särskilda kontraindikationerna för spinal- och epiduralbedövning måste också observeras:

- okorrigerad hypovolemi,
- koagulopati (förvärvad, inducerad, genetisk),
- ökat intrakraniellt tryck,
- intrakraniell eller intraspinal blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid känd allergi mot andra lokalanestetika av amidtyp bör gruppallergi mot lidokain beaktas.

Lidokain ska användas med särskild försiktighet till patienter med lever- eller njursjukdomar eller med myastenia gravis, nedsatt retledning i hjärtat (se även avsnitt 4.3), hjärtinsufficiens, bradykardi, nedsatt andningsfunktion och svår chock (se även avsnitt 4.2).

I allmänhet måste man, innan lidokain injiceras, säkerställa att all återupplivningsutrustning och akutmedicinering för behandling av toxiska reaktioner är omedelbart tillgänglig.

Patienter med **epilepsi** ska övervakas noggrant avseende centralnervösa symtom. En ökad krampdens ska beaktas, även vid doser som ligger under maxdosen.

Lokal och regional anestesi

Plötslig arteriell hypotension kan uppträda som en komplikation vid spinal och epidural anestesi, särskilt hos äldre patienter.

Särskild försiktighet bör också iakttas om lokalbedövningen ska injiceras i inflammerad (infekterad) vävnad. Detta på grund av ökad systemisk absorption orsakad av ökat blodflöde och minskad effekt på grund av sänkt pH i infekterad vävnad.

Risk för postspinal huvudvärk är associerad med spinalanestesi, framför allt hos ungdomar och hos vuxna upp till 30 års ålder. Denna risk för postspinal huvudvärk kan minskas betydligt genom att välja tillräckligt tunna injektionskanyler.

Efter att tourniquet tagits bort efter intravenös regional anestesi föreligger ökad risk för biverkningar. Därför bör cirkulationsavstängningen släppas i omgångar.

Under anestesi i hals- och huvudregionen löper patienten ökad risk för centralnervösa toxiska effekter av läkemedlet. Se även avsnitt 4.8.

Varningar och försiktighet rörande hjälpämnen

Ampuller på 2 ml och 5 ml

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, det vill säga det är näst intill "natriumfritt".

Ampuller på 10 ml och 20 ml

Detta läkemedel innehåller 26,8–27,4 mg natrium per 10 ml ampull och 53,6–54,9 mg natrium per 20 ml ampull, motsvarande 1,34–1,37 % respektive 2,68–2,74 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

- *Vasokonstriktorer*

Den lokalanestetiska effekten förlängs genom kombination med en vasokonstriktor, t.ex. adrenalin.

- *Sedativa och hypnotiska medel*

Lidokain ska administreras med försiktighet till patienter som medicineras med sedativa som också påverkar centrala nervsystemets (CNS) funktioner och därför kan modifiera lidokains toxicitet. Det kan finnas en additiv effekt mellan lokalbedövningen och sedativa eller hypnotiska medel.

- *Muskelrelaxantia*

Lidokain förlänger effekten av muskelrelaxantia.

- *Kombination med andra lokalanestetika*

Kombinationer av olika lokalanestetika kan leda till additiva effekter på det kardiovaskulära och det centralnervösa systemet.

- *Volatila anestetika*

Om lidokain och volatila anestetika ges samtidigt kan den depressiva effekten av båda medlen förstärkas.

- *Läkemedel som kan sänka kramptröskeln*

Eftersom lidokain i sig kan sänka kramptröskeln kan samtidig administrering med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tramadol eller bupropion) öka risken för kramper.

Farmakokinetiska interaktioner

- **Läkemedel som förändrar det hepatiska blodflödet, hjärtminutvolymen eller perifer distribution av lidokain** kan påverka plasmanivåerna av lidokain.

Betareceptorblockerare (t.ex. propranolol, metoprolol, se även nedan), cimetidin (se även nedan) och vasokonstriktorer som noradrenalin minskar hjärtminutvolymen och/eller blodflödet i levern och minskar därför plasmaclearance av lidokain, vilket förlänger eliminationshalveringstiden. Därför ska hänsyn tas till möjligheten att lidokain ackumuleras.

- Eftersom lidokain huvudsakligen metaboliseras via cytokrom P 450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2 kan samtidigt administrerade läkemedelssubstanter som är **substrat, hämmare eller inducerare av leverenzymen/isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2** inverka på lidokains farmokinetik och därmed också påverka dess effekt.

Hämmare av CYP3A4 och/eller CYP1A2

Samtidig administrering av lidokain med hämmare av CYP3A4 och/eller CYP1A2 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av lidokain. Ökade plasmanivåer har rapporterats för t.ex. erytromycin, fluvoxamin, amiodaron, cimetidin, proteashämmare.

Inducerare av CYP3A4 och/eller CYP1A2

Läkemedel som inducerar CYP3A4 och/eller CYP1A2, t.ex. barbiturater (främst fenobarbital), karbamazepin, fenytoin eller primidon, påskyndar plasmaclearance av lidokain och minskar därmed lidokains effekt.

Substrat för CYP3A4 och/eller CYP1A2

Samtidig administrering med andra substrat av CYP3A4 och/eller CYP1A2 kan leda till ökade plasmanivåer av läkemedlen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av lidokain hos gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Lidokain passerar dock snabbt placenta. Därför kan höga plasmakoncentrationer av lidokain i moderns plasma orsaka centralnervös depression, förändring av perifer vaskulär tonus och hjärtfunktion hos fostret eller det nyfödda barnet.

Lidokain ska endast användas under graviditet om det finns en absolut nödvändig indikation. Doserna ska då vara så låga som möjligt.

Lokal och regional anestesi

Användning av lidokain för epidural, pudendus-, kaudal- eller paracervikalblockad kan orsaka olika grader av foster- och neonatal toxicitet (t.ex. bradykardi, hypotoni eller andningsdepression). En oavsiktlig subkutan injektion av lidokain hos fostret under paracervikal blockad eller perinealblockad kan orsaka apné, hypotoni och krampanfall och kan därmed utsätta det nyfödda barnet för en allvarlig risk.

Amning

Lidokainmetaboliter utsöndras i små mängder i modersmjölk men vid terapeutiska doser på Lidocaine Noridem 10 mg/ml förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I allmänhet har Lidocaine Noridem försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

När anestesi i öppenvård påverkar områden på kroppen som är involverade i bilkörning eller användning av maskiner bör patienten dock rådas att undvika dessa aktiviteter tills normal funktion är helt återställd. Vid användning av detta läkemedel måste läkaren alltså i varje enskilt fall bedöma om patienten kan delta i trafiken eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Allmänt

Frekvens och svårighetsgrad av biverkningar av lidokain beror av dos, administreringssätt och patientens individuella känslighet.

Symtom på lokal toxicitet kan uppstå efter administrering av lidokain. Systemiska biverkningar kan förväntas vid plasmakoncentrationer av lidokain som överstiger 5–10 mg/l. De visar sig i form av både CNS-symtom och kardiovaskulära symtom (se även avsnitt 4.9).

Biverkningar listade efter frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Lokal och regional anestesi

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktiska reaktioner som visar sig som urtikaria, ödem, bronkospasm, andnöd och cirkulationssymtom av olika grad, upp till anafylaktisk chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Övergående neurologiska symtom, särskilt efter spinal- och epiduralbedövning, (upp till 5 dagar).

Sällsynta: Neurologiska komplikationer efter centrala nervblockader – främst spinal anestesi – såsom ihållande anestesi, parestesi, pares upp till paraplegi, cauda equina-syndrom (dvs. bilateral bensvaghet upp till paraplegi, sadelanestesi, urinretention och fekal inkontinens), huvudvärk tillsammans med tinnitus och fotofobi.

Kranialnervsskador, neurosensorisk dövhet (vid administrering i huvud- eller halsregionen).

Ingen känd frekvens: Horners syndrom, associerat med epiduralanestesi eller regional administrering i huvud-/halsregionen.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående, kräkningar

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Sällsynta: Trauma, övergående radikulär irritation orsakad av spinalbedövning, kompression av ryggmärgen efter utveckling av hematom

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Skakningar (efter epidural användning)

Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

Äldre patienter

Hos äldre patienter kan förekomsten av biverkningar öka (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

De toxiska effekterna av lidokain beror på plasmakoncentrationsnivån; ju högre plasmakoncentration och ju snabbare den stiger, desto vanligare och allvarigare är de toxiska reaktionerna.

Beroende på individuell känslighet inträffar toxiska reaktioner från en koncentration på cirka 5–9 mg lidokain per liter i venöst blod.

Dödlig plasmakoncentration för människor ligger i intervallet 6–33 mg lidokain per liter.

Symtom

Effekter på CNS:

Låg toxisk överdos av lidokain resulterar i stimulering av CNS. En större överdos som ger höga toxiska plasmakoncentrationer orsakar depression av de centrala funktionerna.

Två faser av lidokainförgiftning kan särskiljas:

Stimulering

I början av en lidokainförgiftning uppvisar patienter huvudsakligen symtom på excitation: oro, svindel, hörsel- och synstörningar, obehagliga periorala förnimmelser, agitation, hallucinationer, eufori, parestesier (t.ex. cirkumoral parestesi och domningar i tungan), yrsel, tinnitus, dimsyn, illamående, kräkningar, dysartri. Skakningar och muskelryckningar kan vara tecken på nära förestående attacker av generaliserade kramper. Subkonvulsiva plasmanivåer av lidokain leder ofta också till sömnhet och sedering. Takykardi, högt blodtryck och rodnad kan uppstå som ett

tecken på initial stimulering av det sympatiska nervsystemet.

Depression

När förgiftningen av CNS fortskrider uppträder en försämring av hjärnstammens funktioner i form av andningsdepression och koma, och i värsta fall död.

Effekter på kardiovaskulär cirkulation:

Icke palperbar puls, blekhet, hypotoni, bradykardi, arytmier, kardiovaskulär kollaps, ventrikelflimmer, hjärtstillestånd.

Plötslig hypotoni är ofta det första tecknet på kardiovaskulär toxicitet av lidokain. Hypotonin orsakas huvudsakligen av en försämring eller blockering av hjärtimpulsledning. Dessa toxiska effekter är dock mindre relevanta än effekterna på CNS.

Behandling

- Centralnervösa eller kardiovaskulära symtom kräver följande akutbehandling:

Avbryt administreringen omedelbart.

- Se till att luftvägarna är öppna.
- Tillför ytterligare syre. Vid behov, ge konstgjord andning med rent syre – assisterad eller kontrollerad – inledningsvis via mask och Rubens blåsa. Intubera därefter. Syrgasbehandlingen måste fortsätta tills alla vitala funktioner har återgått till det normala.
- Övervaka noga blodtryck, puls och pupillbredd.
- Upprätthåll cirkulationen genom tillräcklig tillförsel av intravenös vätska.
- Starta omedelbart hjärt- och lungräddning vid behov.

Dessa åtgärder är ska också tillämpas vid oavsiktlig total spinalbedövning, som först visar sig som oro, viskande röst och sömnighet. Den senare kan progrediera till medvetslöshet och andningsstopp.

Ytterligare terapeutiska åtgärder inkluderar:

Akut livshotande hypotoni bör behandlas med intravenösa vasopressorer. Bradykardi orsakad av ökad vagustonus bör behandlas med intravenöst atropin. Kramper som inte reagerar på tillräcklig syresättning bör behandlas med intravenösa bensodiazepiner eller ultrakortverkande barbiturater.

Centralverkande analeptika är kontraindicerade.

Det finns ingen specifik antidot.

Lidokain kan inte elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Lokalanestetika, amider

ATC-kod: N01B B02

Verkningsmekanism

Lidokain är ett lokalbedövningsmedel av amidtyp.

Lidokain minskar cellmembranens permeabilitet för katjoner, särskilt natriumjoner – vid högre koncentrationer även för kaliumjoner. Detta leder, beroende på lidokainkoncentrationen, till minskad retbarhet hos nervfibrerna eftersom den ökade natriumpermeabiliteten, vilken skapar aktionspotentialen, bromsas. Inifrån cellen kommer lidokainmolekylen in i den öppna natriumkanalen

och blockerar den genom att binda till en specifik receptor. En direkt effekt av att lidokain inkorporeras i cellmembranet är mycket mindre relevant.

Eftersom lidokain, innan det når sitt verkningsställe, måste passera in i cellen beror dess effekt på dess pKa och på omgivningens pH, dvs. på andelen av den fria bas som är den del som huvudsakligen migrerar genom nervfibrernas lipofila membran.

I inflammerad vävnad reduceras lokalbedövningseffekten på grund av det lägre pH-värdet i sådana områden.

Klinisk effekt och säkerhet

Lokal och regional anesthesi

Lidokain hämmar funktionen hos retbara strukturer som sensoriska, motoriska och autonoma nervfibrer samt hjärtimpulsledningssystemet. Lidokain hämmar reversibelt retledningen i känsliga nervfibrer i applikationsområdet. Ordningen för förlust av nervfunktion är följande: smärta, temperatur, beröring och tryck.

Den lokalanestetiska effekten av lidokain varar i cirka 30 minuter–3 timmar beroende på typ av anesthesi.

Övriga farmakologiska effekter

Lidokain visar svag parasympatisk aktivitet. Intradermalt administrerat lidokain verkar vid låga koncentrationer svagt kärlsammandragande och vid högre koncentrationer som vasodilatator.

Pediatrisk population

Det finns inga data som tyder på att de farmakodynamiska egenskaperna hos lidokain hos barn skiljer sig från dem som fastställts för vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivåerna beror av administreringsställe och administreringsätt. Det finns dock ett svagt samband mellan mängden injicerat lokalbedövningsmedel och maximal plasmanivå. Efter intravenös administrering är biotillgängligheten 100 %. Maximal koncentration uppnås inom de senaste 30 minuterna. Hos de flesta patienter uppnås maxkoncentration inom 10–20 minuter.

Efter **intramuskulär injektion** av 400 mg lidokainhydrokloridmonohydrat interkostal blockering har den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) fastställts till 6,48 mg/l, uppnådd efter 5–15 min ($t_{\max}$).

Efter intravenös administrering sätter den terapeutiska effekten av lidokain in snabbt. Terapeutiska plasmakoncentrationer uppnås inom 1–2 minuter. Effekten av en bolusinjektion varar i 10–20 minuter. För att bibehålla den terapeutiska effekten av lidokain måste dess administrering fortsätta i form av en intravenös infusion.

Efter **kontinuerlig infusion** och när ingen laddningsdos givits uppnåddes steady state-plasmakoncentration tidigast 5 timmar (5–10 timmars intervall) från det att infusionen inleddes. Terapeutiska koncentrationer hade dock uppnåtts redan efter 30–60 min.

Efter subkutan administrering nådde $C_{\max}$ -värdena 4,91 mg/l (vaginal injektion) respektive 1,95 mg/l (abdominell injektion). I en studie som involverade 5 friska frivilliga, efter maxillär-buckal infiltrationsanesthesi med 36 mg lidokain, med en 20 mg/ml lösning, nådde $C_{\max}$ -värdet 0,31 mg/l.

Efter epidural injektion verkar de uppmätta maximala plasmakoncentrationerna inte vara direkt proportionella mot den applicerade dosen. Administrering av 400 mg resulterade i $C_{\max}$ -värden på 3–4 mg/l. Inga data finns tillgängliga om farmakokinetiken efter intratekal administrering.

Distribution

Lidokain följer en bifasisk eliminationskinetik. Efter intravenös administrering distribueras läkemedelssubstansen först snabbt från sitt centrala kompartment till intensivt perfunderade vävnader och organ (α -distributionsfas). Denna fas följs av omfördelning till skelettmuskler och fettvävnad. Halveringstiden under α -distributionsfasen är cirka 4–8 minuter. Distribution till perifera vävnader förväntas inom 15 minuter.

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 60–80 procent hos vuxna. Det beror av läkemedelskoncentrationen och därutöver på koncentrationen av α -1-syraglykoprotein (AAG). AAG är ett akutfasprotein som binder fritt lidokain och kan öka t.ex. efter trauma, operation eller brännskador, beroende på patientens patofysiologiska tillstånd. Däremot har AAG-koncentrationerna visat sig vara låga hos nyfödda och hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket leder till en markant minskning av plasmabindningen av lidokain.

Distributionsvolymen kan förändras hos patienter med ytterligare sjukdomar, t.ex. hjärtsvikt, leverinsufficiens eller njurinsufficiens.

Metabolism

Förutom distribution av lidokain i andra kompartmenter (t.ex. cerebrospinalvätska), metaboliseras läkemedlet snabbt i levern av monooxygenaser, huvudsakligen via oxidativ dealkylering, hydroxylering vid den aromatiska ringen och hydrolys av amidbindningen. Hydroxylerade derivat genomgår konjugering. Totalt har ca 90 % av lidokainet metaboliseras till 4-hydroxi-2,6-xylylidin, till 4-hydroxi-2,6-xylydinglukuronid och i lägre grad till de aktiva metaboliterna monoetylglycinxylylidid (MEGX) och glycinxylylidid (GX). De två senare kan ackumuleras under längre infusioner eller vid njurinsufficiens på grund av deras längre halveringstid jämfört med lidokain i sig.

Vid leversjukdomar kan ämnesomsättningen sänkas till 10–50 procent av den normala.

Resultat med humana levermikrosomer och rekombinanta humana CYP-isoformer visade att CYP1A2- och CYP3A4-enzymerna är de viktigaste CYP-isoformerna som är involverade i N-deetylering av lidokain.

Det hepatiska blodflödet verkar begränsa hastigheten av lidokains metabolism. Som en följd av detta kan $t_{1/2}$ i plasma för lidokain och dess metaboliter förlängas. Signifikanta effekter på farmakokinetiken och doskraven för lidokain kan förväntas hos patienter med nedsatt leverperfusion, t.ex. efter akut hjärtinfarkt, vid hjärtinsufficiens, leversjukdom eller kronisk hjärtsvikt.

Eliminering

Mindre än 10 procent av lidokainet utsöndras oförändrat i urinen. Den återstående andelen utsöndras i form av metaboliter.

Eliminationshalveringstiden är 1,5–2 timmar hos vuxna och ca 3 timmar hos nyfödda.

Halveringstiden för de aktiva metaboliterna monoetylglycin xylylidid (MEGX) och glycin xylylidid (GX) är 2–6 timmar respektive 10 timmar.

Eftersom deras $t_{1/2}$ i plasma är längre än lidokains, kan ackumulering av metaboliter, särskilt GX, ske under långvarig infusion.

Dessutom beror elimineringshastigheten av pH. Den kan höjas genom att surgöra urinen. Plasmaclearance är cirka 0,95 ml/min.

Pediatrisk population

Efter epiduralbedövning av modern var eliminationshalveringstiden hos det nyfödda barnet cirka 3 timmar. Efter infiltration av perineum och efter paracervikal blockering återfanns lidokain i urinen hos det nyfödda barnet under 48 timmar efter anestesi.

Plasma- $t_{1/2}$ ökar 2–3 gånger hos nyfödda, på grund av en långsammare metabolism och delvis på grund av den utökade distributionsvolymen. Absorption och eliminering kan vara snabbare hos barn än hos vuxna, även om andra studier tyder på att skillnader i farmakokinetik (mellan barn och vuxna) minskar genom att korrigera för kroppsvikt.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vid **njurinsufficiens** verkade halveringstiden i plasma för lidokain vara oförändrad, förutom viss ackumulering av GX under infusion på 12 timmar eller mer. Denna ackumulering verkade vara associerad med långvarig administrering av läkemedlet. Hos patienter med svår njurinsufficiens var emellertid clearance av lidokain ungefär halverad och halveringstiden för lidokain var ungefär dubbelt så lång som hos friska patienter.

Äldre

Eliminationshalveringstid och distributionsvolym kan tyckas vara förlängd resp. ökad hos **äldre** på grund av minskad hjärtminutvolym och/eller hepatiskt blodflöde.

Eliminationshalveringstid och distributionsvolym tycks vara förlängd resp. ökad hos **äldre** på grund av minskad hjärtminutvolym och/eller leverblodflöde.

Graviditet och amning

Lidokain passerar över placentabariären genom enkel diffusion och når fostret inom några minuter efter administrering. Efter epidural administrering är förhållandet mellan fostrets och moderns plasmakoncentration 0,5–0,7. Efter infiltration av perineum och efter paracervikal blockering har markant högre koncentrationer av lidokain återfunnits i navelblod.

Fostret kan metabolisera lidokain. Nivåerna i fostrets blod är cirka 60 % av koncentrationerna i moderns blod. På grund av en lägre plasmaproteinbindning i fosterblod är koncentrationen av det farmakologiskt aktiva fria lidokainet 1,4 gånger moderns koncentration.

Lidokain utsöndras i bröstmjolk endast i små mängder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogen potential samt utvecklingseffekter har inte visat några särskilda risker för människa.

Enkeldostoxicitet

Ett flertal studier om akut toxicitet av lidokain har utförts på olika djurarter. Toxicitet manifesterades i form av CNS-symtom. Dessa inkluderade också kramper med dödlig utgång.

Hos människa har toxiska lidokainkoncentrationer i plasma som leder till kardiovaskulära eller centralnervösa symtom rapporterats ligga i intervallet 5–10 mcg/l.

Mutagen och tumörframkallande potential

Mutagenicitetsstudier med lidokain visade negativa resultat. Det finns dock fynd som tyder på att en metabolit av lidokain, 2,6-xylidin, som förekommer hos råttor och möjligen även hos människa, kan

vara mutagen. Den mutagena effekten visades i *in vitro*-tester med mycket höga, nästan toxiska doser av metaboliten.

För närvarande finns inga indikationer på någon mutagen effekt av lidokain i sig.

I en karcinogenicitetsstudie med transplacental exponering av råttor för 2,6-xylidin och efterföljande behandling med samma substans under 2 år visades en tumörframkallande potential. Detta mycket känsliga test visade förekomst av benigna och maligna tumörer i näshålan (*etmoturbinalia*).

Relevans av dessa fynd för människor kan inte helt uteslutas om höga doser skulle administreras under längre perioder. Eftersom lidokain vanligtvis inte används under längre perioder förväntas inga risker om det används enligt anvisning.

Reproduktionstoxicitet

Undersökningar av reproduktionstoxicitet har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter. Endast en minskning av fostrets vikt har observerats.

Vid administrering till dräktiga råttor i doser som är nästan lika höga som de terapeutiska maxdoser som ges till människa, har neurologiska beteendevikelser setts hos avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH-värdet)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lidokainhydroklorid är inkompatibelt med lösningar som innehåller natriumbikarbonat, med injicerbara preparat av amfotericin B, metohexitonnatrium, fenytoin och andra alkaliska lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnat: 3 år

Efter första öppnandet

Öppnade behållare får inte förvaras för senare användning (se avsnitt 6.6). Injektionsvätskan ska administreras omedelbart efter att behållaren har öppnats. Kassera allt oanvänt innehåll.

Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 24 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C, om den späds i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) till ett slutligt koncentrationsintervall för lidokain på 2 mg/ml till 5 mg/ml. Av mikrobiologiska skäl ska färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lidocaine Noridem 10 mg/ml tillhandahålls i polypropenampuller.

Förpackningsstorlekar:

Ampuller på 2 ml i förpackningar om 5, 10, 20, 50 och 100 st

Ampuller på 5 ml i förpackningar om 5, 10, 20, 50 och 100 st

Ampuller på 10 ml i förpackningar om 5, 10, 20, 50 och 100 st

Ampuller på 20 ml i förpackningar om 5, 10, 20, 50 och 100 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kompatibilitet

Lidocaine Noridem 10 mg/ml kan spädas i natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml glukos (5 %).

Ska endast användas om lösningen är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar och om behållaren och dess förslutning är oskadad.

Behållaren är avsedd för engångsbruk. Kassera behållaren och allt oanvänt innehåll när den har öppnats.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Markariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
10 65 Nicosia
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66217

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-12-27

Datum för förnyat godkännande: 2026-04-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-26