

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lidokain Aguettant 10 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Lidokain Aguettant 20 mg/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 10 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller 50 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 100 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller 20 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller 100 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 200 mg lidokainhydroklorid (som lidokainhydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Varje ml injektionsvätska innehåller 2,8 mg, motsvarande 0,12 mmol, natrium.

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller 14 mg, motsvarande 0,6 mmol, natrium.

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 28 mg, motsvarande 1,2 mmol, natrium.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Varje ml injektionsvätska innehåller 2,0 mg, motsvarande 0,09 mmol, natrium.

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller 10 mg, motsvarande 0,4 mmol, natrium.

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 20 mg, motsvarande 0,9 mmol, natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

Genomskinlig och färglös lösning

pH: 5,0 till 6,5

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lidokain Aguettant 10 mg/ml är avsett för:

- lokalanestesi och perifer nervblockad hos vuxna och barn över 2 år,
- intravenös regional anestesi för övre extremiteter hos vuxna.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml är avsett för:

- lokalanestesi och perifer nervblockad hos vuxna,
- intravenös regional anestesi för övre extremiteter hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Lidokain Aguettant ska endast användas av eller under övervakning av läkare med erfarenhet av anestesi och återupplivning. Utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig vid administrering av anestetika.

Dosen ska justeras efter patientens svar, administreringsstället och hur lång tid den kirurgiska proceduren förväntas ta.

Lägsta möjliga koncentration och dos för adekvat anestesi ska ges.

Vuxna

• Lokalanestesi och anestesi vid perifer nervblockad

För infiltrationsanestesi och perifer nervblockad, är den vanliga totaldosen lidokain 3-5 mg/kg.

Generellt rekommenderas att en högsta totaldos om 200 mg lidokain inte ska överskridas. Högre maximala doser kan dock behövas beroende på ingreppets art och patientfaktorer.

Volymen injektionslösning som används har betydelse för området som anestesin sprids över.

Vid användning intravenöst för att förebygga smärta inducerat av medicinska produkter via injektion, ska lidokain administreras i en dos på 10 till 40 mg via kort bolus före den smärtsamma proceduren. I detta fall, utgör den administrerade dosen en volym som är mindre än hälften av den 10 ml förfyllda sprutan. Överskottet måste tömmas från 10 ml sprutan före injektion. Mindre sprutor som är mer lämpliga för administrering av den rekommenderade dosen ska övervägas.

• Intravenös regional anestesi (IVRA) för övre extremiteter

Vanlig totaldos lidokain är 3 mg/kg.

Beroende på proceduren och patientfaktorer kan 100–200 mg användas. Den maximala enkeldosen bör inte överstiga 200 mg och 3 mg/kg.

Läkemedelsformen (förfylld spruta) anses inte lämplig för IVRA i nedre extremiteter.

Särskilda populationer

Äldre

För äldre patienter beräknas doserna individuellt beroende på patientens ålder och kroppsvikt. Doserna kan behöva anpassas, eftersom hjärtats minutvolym och det hepatiska blodflödet minskar med hög ålder, vilket talar för försämrade clearance av lidokain (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter ska monitoreras, eftersom nedsatt njurfunktion kan orsaka toxiska effekter p.g.a. ackumulering av aktiva metaboliter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosen lidokain kan behöva anpassas p.g.a. lägre clearance och längre halveringstid.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosen kan behöva sänkas ända till hälften av normal dos för patienter med hjärt- eller leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Patienter med hjärtinsufficiens

Dosen kan behöva sänkas ända till hälften av normal dos för patienter med hjärt- eller leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Dosen kan behöva sänkas till patienter med nedsatt allmäntillstånd eller patienter med försämrad kapacitet för proteinbindning (t.ex. till följd av njurinsufficiens, leverinsufficiens, cancer, graviditet).

Pediatrisk population

Lidokain Aguettant 20 mg/ml ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år på grund av säkerhetsrisk för toxiska reaktioner (se avsnitt 4.8 och 4.9).

• **Lokalanestesi och anestesi vid perifer nervblockad**

Barn och ungdom (2-18 år)

För infiltrationsanestesi och perifer nervblockad, ska doserna beräknas individuellt efter patientens ålder, kroppsvikt och ingreppets karaktär.

Vanlig dos för barn (2–11 år) och ungdomar (12-18 år) är 3-4 mg/kg kroppsvikt. Vid dosberäkning till överviktiga barn ska medelvikten för ålder beaktas.

Den administrerade dosen kan utgöra en volym på mindre än en halv 10 ml spruta. Den nödvändiga dosen måste beräknas och överskottet måste tömmas från 10 ml sprutan innan injektionen ges till barnet. För den återstående dosen i sprutan rekommenderas långsam och gradvis injicering.

Barnets beteende under behandlingen måste övervakas noggrant.

Barn under 2 år

Lidokain Aguettant ska inte användas till barn under 2 år eftersom säkerhet och effektivitet inte har fastställts.

Vid användning intravenöst för att förebygga smärta inducerat av medicinska produkter via injektion, är dosen för ungdomar (12-18 år) samma som för vuxna.

Lidokain Aguettant ska inte användas intravenöst till barn under 12 år på grund av säkerhetsrisk för toxiska reaktioner (se avsnitt 4.8 och 4.9).

• **Intravenös regional anestesi (IVRA) för övre extremiteter**

Lidokain Aguettant ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år på grund av säkerhetsrisk för toxiska reaktioner (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Administreringssätt

Administreringssättet varierar beroende på procedur.

Lidokain Aguetant kan administreras genom intravenös injektion (intravenös användning) eller infiltrationsinjektion (intradermal, subkutan eller submukosal användning) i närheten av perifera nerver.

Lidokain Aguetant är en förfylld spruta som är klar för administrering och som inte är utformad för administrering med en elektronisk sprutpump.

Intravenös regional anestesi (IVRA)

Korrekt extremitetsspecifik tourniquet teknik är avgörande för utförandet av intravenös regionalbedövning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Lidokain ska användas med försiktighet hos patienter med:

- epilepsi: patienter med hjärnsjukdomar som leder till kramper måste övervakas mycket noggrant med avseende på symtom från centrala nervsystemet. Även låga doser av lidokain kan orsaka ökad benägenhet för kramper.
- njur- eller leverinsufficiens;
- myasthenia gravis;
- blockering av hjärtats retledningssystem eftersom lokalbedövningsmedel kan hämma atrioventrikulär överledning;
- patienter med försämrad kardiovaskulär funktion;
- bradykardi;
- andningsdepression;
- äldre och allmänt försvagade patienter;
- koagulopati eller behandling med antikoagulantia (t.ex. heparin), NSAID eller plasmaersättning, eftersom skador på blodkärl kan leda till allvarliga blödningar.

Oavsiktlig intravaskulär administrering eller överdoseringar kan leda till höga koncentrationer av lidokain i blodet, vilket kan orsaka akuta symtom i centrala nervsystemet och kardiovaskulära toxiska symtom.

Oavsiktlig intravaskulär injektion i huvud- och halsregionen kan leda till cerebrala symtom även vid låga doser.

Försiktighet ska också iakttas om lokalbedövningen ska injiceras i inflammerad (infekterad) vävnad, p.g.a. möjlig ökad systemisk absorption till följd av det högre blodflödet samt minskade effekter på grund av den infekterade vävnadens lägre pH-värde.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om kondrolys hos patienter som fått intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika postoperativt. Större delen av de rapporterade fallen av kondrolys berör axelleden. På grund av flera bidragande faktorer och motsägelser i den vetenskapliga litteraturen beträffande verkningsmekanismen har orsaken inte kunnat fastställas.

Paracervikal blockad kan ibland leda till bradykardi eller takykardi hos foster. Fosterets hjärtfrekvens måste övervakas noggrant (se avsnitt 4.6).

Efter borttagandet av tourniquet efter intravenös regionalbedövning (IVRA) finns det en ökad risk för biverkningar. Tourniqueten ska inte tas bort inom 20 minuter efter injektionen.

Detta läkemedel innehåller natrium

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium i varje 5 ml förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 1,2 mmol (28 mg) natrium per 10 ml förfylld spruta, vilket motsvarar 1,4% av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag om 2 g natrium för vuxna.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium i varje 5 ml eller 10 ml förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Klass I-antiarytmika

Samtidig administrering av lidokain och andra antiarytmika i klass I ska undvikas p.g.a. risken för allvarliga hjärtbiverkningar.

Andra antiarytmika

Om lidokain kombineras med andra antiarytmika, som betablockerare eller kalciumflödeshämmare, kan de hämmande effekterna på atrioventrikulär och intraventrikulär överledning och på kontraktionsförmågan förstärkas.

Kombination med andra lokalbedövningsmedel

Kombination av olika lokalanestetika kan leda till additiva effekter på det kardiovaskulära systemet och centrala nervsystemet.

Muskelrelaxantia

Effekten av muskelavslappnande läkemedel (t.ex. suxameton) förlängs av lidokain.

Sedativa, hypnotika

Lidokain ska administreras med försiktighet till patienter som behandlas med sedativa läkemedel, vilka också påverkar det centrala nervsystemet och därmed kan ändra toxiciteten av lidokain. Additiva effekter kan förekomma mellan lokalbedövningsmedlet och sedativa/hypnotika.

Flyktiga anestetika

Om lidokain och flyktiga anestetika ges samtidigt kan de hämmande effekterna av de bägge läkemedlen bli starkare.

Läkemedel som kan sänka kramptröskeln

Eftersom lidokain kan sänka kramptröskeln, kan samtidig administrering av andra läkemedel som sänker kramptröskeln (t.ex. tramadol eller bupropion) öka risken för anfall.

Läkemedel som kan höja kramptröskeln

Samtidig administrering av diazepam höjer tröskeln vid vilken lidokain kan orsaka kramper. Detta måste beaktas när patienter övervakas med avseende på tecken på lidokaintoxicitet.

Vasokonstriktorer:

Lokalanestetisk effekt förlängs genom kombination med en vasokonstriktor, t.ex. adrenalin. Om lidokain ges som antiarytmika, kan tilläggsmedicinering med adrenalin eller noradrenalin leda till förstärkta hjärtbiverkningar

Farmakokinetiska interaktioner

Lidokain metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P 450 isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2 (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av aktiva substanser som är substrat, hämmare eller inducerare av de hepatiska enzymerna isoenzym CYP3A4 och CYP1A2, kan påverka farmakokinetiken av lidokain och därmed även dess effekt.

Hämmare av CYP3A4 och/eller CYP1A2

Samtidig administrering av lidokain och hämmare av CYP3A4 och/eller CYP1A2 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av lidokain. Ökade plasmanivåer har rapporterats för t.ex.:

- Amiodaron (CYP3A4-hämmare): Amiodaron minskar leverns metabolism av lidokain, vilket leder till risk för ökade lidokainnivåer med ökad neurologisk och kardiovaskulär toxicitet som följd. Klinisk övervakning, EKG och kontroll av plasmakoncentrationer av lidokain ska utföras. Vid behov ska dosering med lidokain monitoreras under och efter behandling med amiodaron.
- Cimetidin (CYP3A4- och CYP1A2-hämmare): Cimetidin i doser som är lika med eller högre än 800 mg/dag: ökning av plasmakoncentration av lidokain med efterföljande ökning av neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk undersökning, EKG och kontroll av plasmakoncentrationer av lidokain ska utföras. Vid behov ska dosering med lidokain övervakas under och efter behandling med cimetidin.
- Fluvoxamin (CYP3A4- och CYP1A2-hämmare): Ökning av lidokainnivåer som ökar risken för neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk övervakning, EKG och kontroll av plasmakoncentrationer av lidokain ska utföras. Vid behov ska dosering med lidokain monitoreras under och efter behandling med fluvoxamin.
- Betablockerare (med undantag av esmolol): Intravenöst lidokain: ökning av lidokainnivåer, med efterföljande ökning av neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk övervakning, EKG och kontroll av plasmakoncentrationer av lidokain ska utföras. Vid behov ska dosering med lidokain monitoreras under och efter behandling med betablockerare.
- Andra kända CYP3A4-hämmare: proteashämmare (t.ex. ritonavir), makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol).
- Andra kända CYP1A2-hämmare: ciprofloxacin.

CYP3A4- och/eller CYP1A2-inducerare

Aktiva substanser som inducerar CYP3A4 och/eller CYP1A2, t.ex. barbiturater (huvudsakligen fenobarbital), karbamazepin, fenytoin eller primidon, ökar clearance av lidokain från plasma och försämrar därmed effekten av lidokain.

Andra farmakokinetiska interaktioner

Läkemedel som ändrar metabolismen, det hepatiska blodflödet, hjärtminutvolymen eller perifer distribution av lidokain kan påverka nivåerna av lidokain i plasma.

Läkemedel som orsakar hypokalemi:

De elektrofysiologiska effekterna av lidokain är till stor del beroende av den extracellulära kaliumkoncentrationen och kan blockeras nästan helt av hypokalemi. Samtidig användning av läkemedel som kan orsaka allvarlig hypokalemi (t.ex. acetazolamid, loopdiuretika och tiazider) ska därför undvikas eller användas under noggrann övervakning av kaliumkoncentrationen i serum.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lidokain saknas. Lidokain passerar placenta (se avsnitt 5.2). Det är rimligt att anta att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Inga specifika störningar på den reproduktiva processen har rapporterats, d.v.s. ingen ökad förekomst av missbildningar eller direkta eller indirekta effekter på fostret. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Vid tillfällig användning under graviditet och förlossning bör nyttan vägas mot riskerna. Paracervikal blockad eller pudendusblockad med lidokain ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret. Fostrets hjärtfrekvens måste därför övervakas noggrant.

Amning

Lidokain utsöndras i human bröstmjölks i små mängder. Påverkan på barnet är osannolik vid användning av rekommenderade doser. Amning kan därför fortsätta under behandling med lidokain.

Fertilitet

Data saknas avseende lidokains eventuella inverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lidokain Aguetant kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Efter injektion av lokalbedövningsmedel kan övergående sensoriskt bortfall och/eller motorblockad inträffa. Patienter ska inte framföra fordon eller använda maskiner förrän effekterna försvunnit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Frekvens och svårighetsgrad av biverkningar från lidokain varierar med dos, administreringssätt och patientens känslighet.

Biverkningar av lokala bedövningsmedel är sällsynta vid frånvaro av överdosering, onormalt snabb systemisk absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion; i sådana fall kan de vara mycket allvarliga, i synnerhet med avseende på hjärta och neurologiska funktioner.

Biverkningar som orsakas av lidokain kan vara svåra att särskilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. hypotoni, bradykardi), tillstånd direkt orsakade av nålsticket (t.ex. nervskada) eller indirekt orsakade av nålsticket.

Lokala toxicitetssymtom kan inträffa efter administrering av lidokain. Systemiska biverkningar kan förväntas vid plasmakoncentrationer som överskrider 5-10 mg lidokain/liter. De uppträder i form av både CNS-symtom och kardiovaskulära symtom.

Möjliga biverkningar efter lokalbedövning med lidokain är i stort sett desamma som för andra lokalanestetika av amidtyp.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som anges i detta avsnitt fördelas inom följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande tabell visar biverkningar som associeras med användning av lidokain som anestetika.

Systemorgan- klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet						Methemoglo- binemi
Immunsystemet				Allergisk reaktion*, anafylaktoida reaktioner, bronkospasm och i allvarliga fall anafylaktisk chock		
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi, medvets- löshet. Övergående neurologiska symtom.		Neuropati, krampfall (överdos), ihållande anestesi, pares, huvudvärk med åtföljande tinnitus och ljuskänslighet. Kranialnervskada, neurosensorisk dövhet. Regionala applikationer i bröstkorg eller huvudet/halsen kan föranleda sympatisk blockad som leder till övergående symtom som Horners syndrom och Harlequin- syndrom.		
Hjärtat		Bradykardi		Arytmi, hjärtdepression eller eventuellt hjärtstillestånd (överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion)		
Ögon				Dubbelseende		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Andnings- depression		
Blodkär		Hypotoni, hypertoni				
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar				
Hud och subkutan vävnad				Utslag, nässelfeber, ödem		

*Hudtester för allergi mot lidokain anses inte vara pålitliga

Pediatrisk population

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

Andra särskilda populationer

Förekomsten av biverkningar kan vara högre hos äldre patienter.

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

Beroende på individens känslighet kan toxiska reaktioner inträffa från en koncentration i venöst blod på cirka 5-10 mg lidokain per liter och uppåt.

Dödlig plasmakoncentration för människa ligger i intervallet mellan 6 och 33 mg lidokain per liter.

En överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion kan leda till alltför höga koncentrationer av lidokain i plasma; detta resulterar i tecken på akut toxicitet, som kan leda till mycket allvarliga biverkningar. De toxiska effekterna av lidokain varierar beroende på plasmakoncentration; ju högre plasmakoncentration och ju snabbare den stiger, desto mer frekventa och allvarliga blir biverkningarna. Sådana toxiska reaktioner berör centrala nervsystemet och kardiovaskulära systemet.

Symtom

Låga toxiska överdoser av lidokain leder till stimulering av centrala nervsystemet. Kraftiga överdoser, med höga plasmakoncentrationer, orsakar depression av centrala funktioner. Toxicitet i centrala nervsystemet ger successivt tilltagande respons med symtom och tecken av ökande allvarlighetsgrad.

Till att börja med observeras symtom som: yrsel, svindel, agitation, hallucinationer, eufori, oro, gäspande, logorré, huvudvärk, illamående, kräkning, labial parestesi, avdomnad tunga, tinnitus, dysartri, nedsatt hörsel och syn.

Andra subjektiva CNS-symtom inkluderar: förvirring, tillfällig dåsighet. Takykardi, hypertoni och rodnad har också rapporterats.

Dessa varningstecken kräver noggrann övervakning: muskelryckningar, darrningar, frossa och generaliserade anfall. Samtidig administrering av diazepam höjer tröskelvärdet som krävs för att lidokain ska orsaka kramper. Detta måste beaktas när patienter övervakas för tecken på toxicitet av lidokain.

I fall där en mycket hög dos administreras: allmän depression av centrala nervsystemet, andningsdepression, koma och andningsstillestånd.

Kardiovaskulär toxicitet kan förekomma i allvarliga fall: hjärtrytmstörningar som ventrikulärt extraslag, ventrikelflimmer, icke-palperbar puls, blekhet, kraftig bradykardi, störd atrioventrikulär överledning, minskad hjärtkontraktilitet, hypotoni och hjärtstillestånd.

Behandling

Om tecken på akut toxicitet inträffar under administrering av lokalbedövningsmedlet, ska administreringen avbrytas omgående. Intravenös vätska ska ges för att förhindra hypoxi och acidosis, som förstärker lokalanestetisk systemisk toxicitet (LAST) och progression till kardiovaskulär kollaps och krampanfall.

Om krampanfall inträffar ska syresättning upprätthållas och cirkulationen stödjas. Vid behov kan antikonvulsiva läkemedel administreras. Användning av intravenösa fettemulsioner ska övervägas.

Om kardiovaskulär depression är tydlig (hypotoni, bradykardi) ska behandling med intravaskulär vätskeersättning, vasopressorer, kronotropa och/eller inotropa läkemedel övervägas.

Om cirkulationsstillestånd inträffar ska hjärt-/lungräddning sättas in omgående. Räddningsförsöken kanske måste pågå under en längre tid för att få ett lyckat resultat.

Patienter som har visat tecken på LAST ska övervakas i minst 12 timmar, eftersom kardiovaskulär depression kan kvarstå eller återkomma efter behandlingen.

Analeptika med central verkan är kontraindicerat.

Det finns inget specifikt motgift.

Lidokain kan inte elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, amider
ATC-kod: N01B B02

Lidokain är ett lokalanestetikum av amidtyp.

Lidokain minskar cellmembranens permeabilitet för katjoner, i synnerhet natriumjoner, och vid högre koncentrationer även för kaliumjoner. Beroende på koncentrationen av lidokain leder detta till att nervfibrernas exciterbarhet minskar, eftersom inflödet av natriumjoner - vilka bygger upp aktionspotentialen - blir långsammare. Från insidan av cellen kommer lidokainmolekylen in i den öppna natriumkanalen och blockerar den genom att binda till en specifik receptor. En direkt effekt av införlivande av lidokain i cellmembranet är mycket mindre relevant.

Eftersom lidokainmolekylen måste komma in i cellen innan den når sin verkningsplats, varierar effekten beroende på dess pKa och på omgivande pH, d.v.s. på andelen fri bas, eftersom det huvudsakligen är denna molekyldel som migrerar genom nervfibrernas lipofila membran. Den anestetiska effekten försämras i inflammerad vävnad p.g.a. lägre pH i sådana områden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivåer varierar beroende på plats och administreringssätt. Korrelationen mellan mängden lokalbedövningsmedel som injiceras och de högsta plasmanivåerna är dock svag.

Maximala koncentrationer uppnås inom högst 30 minuter. Hos flertalet patienter uppnås maximala koncentrationer inom 10-20 minuter.

Efter intramuskulär injektion av 400 mg lidokainhydrokloridmonohydrat för interkostal blockad har maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) fastställts vara 6,48 mg/l, vilket uppnåddes efter 5-15 min ($t_{\max}$).

Efter subkutan administrering erhöles $C_{\max}$ -värden på 4,91 mg/l (vaginal injektion) respektive 1,95 mg/l (bukinjektion). I en studie med 5 friska frivilliga erhöles $C_{\max}$ -värdet 0,31 mg/l efter maxillär-buccal infiltrationsanestesi med 36 mg lidokain i 2 % lösning.

Distribution

Lidokain följer en elimineringskinetik med två faser. Efter intravenös administrering distribueras substansen först snabbt från kroppens centrala kompartment till vävnader och organ med intensiv perfusion (alfa-distributionsfas). Denna fas följs av omdistribution till skelettmuskler och fettvävnad. Halveringstiden under alfa-distributionsfasen är cirka 4-8 minuter. Distribution till perifera vävnader beräknas ske inom 15 min.

Plasmaproteinbindningen är cirka 60-80 procent hos vuxna. Den beror på koncentrationen av den aktiva substansen och dessutom på koncentrationen av alfa-1-syra glykoprotein (AAG). AAG är ett akutfasprotein som binder fritt lidokain och som kan öka efter exempelvis trauma, kirurgi eller brännskador beroende på patientens patofysiologiska tillstånd. Däremot har AAG-koncentrationerna visat sig vara låga hos nyfödda barn och patienter som lider av nedsatt leverfunktion, vilket leder till en tydlig minskning av andelen plasmaproteinbundet lidokain.

Distributionsvolymen vid steady state är 91 liter. Distributionsvolymen kan ändras för patienter som lider av andra sjukdomar, t.ex. hjärtinsufficiens, leverinsufficiens eller njurinsufficiens.

Metabolism

Lidokain metaboliseras snabbt i levern av monooxygenaser, huvudsakligen via oxidativ N-dealkylering, hydroxylering vid den aromatiska ringen och hydrolys av amidbindningen. Hydroxylerade derivat genomgår konjugation.

Sammanlagt metaboliseras cirka 90 % av lidokain till 4-hydroxi-2,6-xyloidin, till 4-hydroxi-2,6-xyloidinlukuronid och i mindre grad till de aktiva metaboliterna monoetylglycinoxylidid (MEGX) och glycinoxylidid (GX).

De senare substanserna kan ackumuleras under längre infusioner eller hos patienter med allvarlig njurinsufficiens p.g.a. att de har längre halveringstid än lidokain. Hos patienter med leversjukdomar kan metabolismen vara reducerad till 10-50 procent av den normala.

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

Eliminering

Mindre än 10 procent av lidokain utsöndras oförändrat i urin, resterande andel i form av metaboliter.

Halveringstiden för eliminering är 1,5-2 timmar hos vuxna och cirka 3 timmar hos nyfödda. Halveringstiden för eliminering kan öka vid allvarlig hjärtsvikt (upp till 4-12 timmar) eller kronisk leversjukdom (upp till 4,5-6 timmar).

Halveringstiden för de aktiva metaboliterna monoetylglycinoxylidid (MEGX) och glycinoxylidid (GX) är 2-6 timmar respektive 10 timmar. Eftersom deras halveringstid i plasma är längre än för lidokain, kan ansamling av metaboliter, i synnerhet GX, förekomma under längre infusioner.

Elimineringshastigheten är också beroende av pH; den kan öka genom förurning av urinen. Clearance i plasma är cirka 0,95 ml/min.

Det hepatiska blodflödet verkar begränsa metaboliseringshastigheten av lidokain.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Lidokains halveringstid i plasma verkade vara oförändrad under infusion som varade i 12 timmar eller mer, med undantag av viss ansamling av GX. Denna ackumulering verkade vara associerad med längre tids administrering av läkemedlet. Hos patienter med allvarlig njurinsufficiens var clearance av lidokain ungefär halverad medan halveringstiden var cirka dubbelt så lång som hos friska patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Halveringstiden av lidokain och dess metaboliter i plasma kan förlängas, och betydande effekter på farmakokinetik och doskrav för lidokain kan förväntas, hos patienter med försämrad leverperfusion, t.ex. efter akut hjärtinfarkt, eller om patienten har hjärtinsufficiens, leversjukdom eller hjärtsvikt.

Äldre

Eliminationshalveringstiden och distributionsvolym kan synas förlängd respektive ökad hos äldre p.g.a. minskad hjärtminutvolym och/eller hepatiskt blodflöde.

Gravida eller ammande kvinnor

Lidokain passerar placentabarriären via enkel diffusion och når fostret inom några minuter efter administrering.

Efter paracervikal blockad har betydligt högre koncentrationer av lidokain hittats i navelsträngsblod. Fostret kan metabolisera lidokain. Nivåer i fostrets blod är cirka 60 % av koncentrationerna i moderns blod. Koncentrationen av aktivt fritt lidokain är dock 1,4 gånger högre i fostrets blod än i moderns, p.g.a. lägre plasmaproteinbindning hos fostret. Endast små mängder lidokain utsöndras i bröstmjöl.

Pediatrisk population

Hos nyfödda barn är nivåerna av α -1-syra glykoprotein låga och proteinbindningen kan vara reducerad. Eftersom den fria fraktionen kan vara högre, rekommenderas inte användning av lidokain till nyfödda barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har toxiska effekter på det centrala nervsystemet och på det kardiovaskulära systemet rapporterats efter administrering av höga doser lidokain.

Lidokain uppvisade ingen genotoxisk potential i genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*. Däremot har 2,6-xylidin, en metabolit av lidokain, visat genotoxisk aktivitet.

Inga cancerstudier har utförts med lidokain. Däremot har 2,6-xylidin visats ha karcinogen potential i prekliniska toxikologiska studier som utvärderar kronisk exponering. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd.

I studier avseende reproduktionstoxicitet upptäcktes embryotoxiska eller fostertoxiska effekter av lidokain med doser på 25 mg/kg subkutant till kanin. Hos råtta har doser under den toxiska nivån för moderdjuret ingen påverkan på avkommans utveckling efter födseln. Ingen försämring av fertiliteten hos han- eller honrattor kunde observeras p.g.a. lidokain.

Lidokain passerar placentabarriären via enkel diffusion (se avsnitt 5.2).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid,
Natriumhydroxid (för pH-justering),
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering),
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Läkemedlet ska användas omedelbart efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara den förfyllda sprutan i sin oöppnade blisterförpackning fram till användningstillfället. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 eller 10 ml förfylld polypropenspruta, graderad - i steg om 0,5 ml från 0 till 5 eller 10 ml, individuellt förpackad i en blisterförpackning.

Kartonger med 1 respektive 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning:

Förbered den förfyllda sprutan noggrant enligt följande

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk till en enskild patient. Kassera den förfyllda sprutan efter användning. FÅR EJ ÅTERANVÄNDAS.

Innehållet i öppnade och oskadade blisterförpackningar är sterilt och förpackningen ska inte öppnas före användningstillfället.

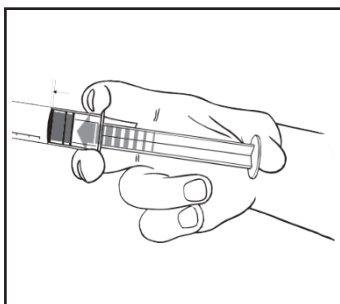
Injektionslösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Endast klar och färglös lösning, fri från partiklar eller utfällningar, ska användas.

Produkten ska inte användas om plomberingen på sprutan är bruten.

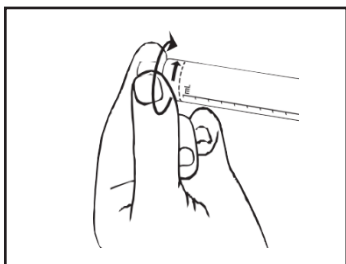
Den förfyllda sprutans ytteryta är steril tills blisterförpackningen öppnas.

Denna produkt kan placeras på en steril yta, om den hanteras med aseptisk metod.

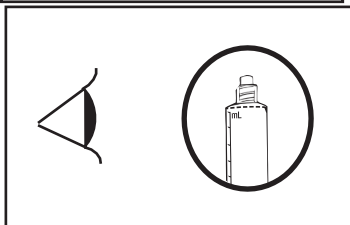
1) Ta ut den förfyllda sprutan från den sterila blisterförpackningen.



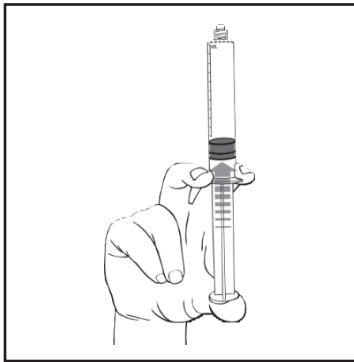
2) Tryck på kolven för att frigöra spärren. Steriliseringsprocessen kan ha fått proppen att fastna vid den förfyllda sprutan.



3) Vrid av ändlocket för att bryta förseglingen. Vidrör inte den exponerade luerkopplingen, för att undvika kontaminering.



4) Kontrollera att förseglingen på den förfyllda sprutans spets är helt borttagen. Om inte, sätt tillbaka locket och vrid igen.



5) Tryck ut luften genom att försiktigt trycka på kolven och om nödvändigt, töm överskottsdosen före injektion.

6) Anslut den förfyllda sprutan till en överföringsenhet eller nål. Tryck långsamt på kolven för att injicera den erforderliga volymen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/ml: 56122
20 mg/ml: 56123

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-08-03
Datum för förnyat godkännande: 2023-06-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-02