

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning
Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 10 mg lidokainhydroklorid och adrenalin (epinefrin)tartrat motsvarande 5 mikrogram adrenalin (epinefrin).

Varje 10 ml ampull innehåller lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg lidokainhydroklorid och adrenalin (epinefrin)tartrat motsvarande 50 mikrogram adrenalin (epinefrin).

Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 20 mg lidokainhydroklorid och adrenalin (epinefrin)tartrat motsvarande 5 mikrogram adrenalin (epinefrin).

Varje 10 ml ampull innehåller lidokainhydrokloridmonohydrat motsvarande 200 mg lidokainhydroklorid och adrenalin (epinefrin)tartrat motsvarande 50 mikrogram adrenalin (epinefrin).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 2,48 mg natrium och 0,5 mg natriummetabisulfit (E223).

Varje 10 ml ampull innehåller 24,8 mg natrium och 5 mg natriummetabisulfit (E223).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar färglös vattenlösning, i stort sett fri från synliga partiklar.

pH = 3,0 till 4,0

Osmolalitet:

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrog/ml: 250-290 mOsm/kg

Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml: 330-370 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lidokain/Adrenalin Aguettant är indicerat för användning vid lokal- eller regional-anestesi.

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrog/ml är avsett för vuxna och barn över 1 år.

Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml är avsett för vuxna och barn över 12 år.

4.2 Dosering och administreringssätt

Lidokain/Adrenalin ska endast användas av läkare med erfarenhet av regional-anestesi eller under dennes övervakning. Lägsta koncentrationen och lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska eftersträvas (se avsnitt 4.4).

Dosen ska justeras baserat på patientens ålder, vikt och tillstånd.

Dosering
Vuxna

Rekommenderad dosering av Lidokain/Adrenalin hos vuxna presenteras i Tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosering hos vuxna

Indikation	Lidokainhydroklorid		
	Koncentration	Dos	Rekommenderad totaldos
<i>Infiltrationsanestesi</i>	10 mg/ml 20 mg/ml	1-20 ml 0.5-10 ml	10-200 mg 10-200 mg
<i>Nervblockader</i> Plexus brachialis-blockad	10 mg/ml 20 mg/ml	20-35 ml 10-17.5 ml	200-350 mg 200-350 mg
Paravertebralanestesi	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1.5-2.5 ml	30-50 mg (per segment) 30-50 mg (per segment)
Interkostalblockad	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1.5-2.5 ml	30-50 mg (per segment) 30-50 mg (per segment)
N. ischiadicus	10 mg/ml 20 mg/ml	10-40 ml 5-20 ml	100-400 mg 100-400 mg
N. pudendalis (på varje sida)	10 mg/ml 20 mg/ml	10-20 ml 5-10 ml	100-200 mg 100-200 mg
Paracervikalblockad (på varje sida)	10 mg/ml 20 mg/ml	10 ml 5 ml	100 mg 100 mg
Retrobulbärblock	10 mg/ml 20 mg/ml	2-5 ml 1-2.5 ml	20-50 mg 20-50 mg
<i>Epiduralanestesi</i> Lumbal anestesi	10 mg/ml 20 mg/ml	25-40 ml 12.5-20 ml	250-400 mg 250-400 mg
Thorakal anestesi	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Obstetrisk anestesi	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Sakral kirurgisk anestesi	10 mg/ml 20 mg/ml	40 ml 20 ml	400 mg 400 mg

Högsta rekommenderade doser

Den maximala dosen lidokainhydroklorid med adrenalin bör inte överstiga 500 mg.

Särskilda populationer

Äldre eller svaga

Äldre eller svaga patienter kan vara mer känsliga för standarddoser, vilket ökar risken för- samt svårighetsgraden av toxiska reaktioner som påverkar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet och kräver noggrann klinisk övervakning. Doserna beräknas individuellt efter patientens ålder och kroppsvikt. Doserna kan behöva anpassas eftersom hjärtminutvolymen och leverns blodflöde minskar med hög ålder, vilket tyder på en minskad clearance av lidokain (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter bör övervakas eftersom nedsatt njurfunktion kan orsaka toxiska effekter på grund av ackumulering av aktiva metaboliter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dosen kan behöva anpassas på grund av minskat clearance och ökad halveringstid för lidokain.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosen kan behöva halveras hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Patienter med hjärtinsufficiens

Dosen kan behöva halveras hos patienter med hjärtinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Doserna kan behöva sänkas hos patienter med dåligt allmäntillstånd eller hos patienter med nedsatt proteinbindningsförmåga (som orsakas av t.ex. njurinsufficiens, leverinsufficiens, cancer, graviditet).

Pediatrisk population

Lidokain/Adrenalin Aguetant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml ska inte användas av barn under 12 år på grund av säkerhetsmässiga skäl och risk för toxisk reaktion (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Ungdomar (12–18 år)

Doseringen är densamma som för vuxna.

Barn i åldrarna 1 till 11 år

Dosen ska beräknas baserat på vikt upp till maximalt 7 mg/kg.

För beräkning hos överviktiga barn ska medelvikten för åldern beaktas.

Administreringssätt

Metoden för administrering av lidokain varierar beroende på tillvägagångssättet (infiltrationsanestesi, intravenös regional-anestesi, nervblockad eller epiduralanestesi).

Extrem försiktighet bör iaktas för att förhindra oavsiktlig intravaskulär injektion. Aspiration bör alltid utföras försiktigt.

En testdos på 3–5 ml kortverkande lokalbedövning rekommenderas för epiduralanestesi.

Verbal kontakt med patienten och upprepad övervakning av hjärtfrekvensen under 5 minuter efter administrering av testdosen bör ske. Återaspiration bör göras före administrering av full dos. Hela dosen ska injiceras långsamt, under konstant verbal kontakt med patienten.

Om milda toxiska symtom uppstår ska administreringen avbrytas omedelbart.

För kirurgisk anestesi (t.ex. epiduraladministrering) bör generellt den högre koncentrationen och dosen (högre än koncentrationen och dosen för postoperativ smärtlindring) användas. Använd dock minsta effektiva koncentration och dos när det är möjligt och överskrid inte den maximala dosen.

Den volym av lösning som används avgör omfattningen av det anestetiska diffusionsområdet.

Det är fördelaktigt att lösningen når kroppstemperatur före injektion eftersom injicering av kalla lösningar är smärtsamt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lidokain och andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot sulfat i anamnesen är en kontraindikation för användning av lokalanestetika innehållande adrenalin.
- Lidokain ska inte användas vid epiduralanestesi till patienter med svår hypotoni såsom vid kardiogen och hypovolemisk chock.
- Användning av adrenalin vid anestesi av organ med terminala artärer såsom fingrar, tår, näsa,

öron eller penis bör undvikas.

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av regional eller lokalanestesi bör göras i ett lämpligt utrustat och bemannat rum. Regional- eller lokalanestetiska ingrepp, förutom de av mest trivial karaktär, ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Medicin och andra förnödenheter för övervakning och återupplivning bör finnas inom räckhåll.

Inför stora blockader bör en intravenös kanyl sättas innan det lokalanestetiska läkemedlet injiceras.

Som alla lokalanestetiska medel kan lidokain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering. Läkare bör känna till de tekniker som ska användas och bör vara medvetna om diagnos och behandling av systemisk toxicitet och andra komplikationer som kan uppstå vid användning av lokalanestetika (se avsnitt 4.9).

I sällsynta fall har hjärtstopp beskrivits utan tidigare symtom på centrala nervsystemet. Detta hjärtstillestånd var troligen ett symptom på överdosering på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion (se avsnitt 4.9).

Extrem försiktighet bör iaktas vid användning av adrenalinhaltiga lösningar hos patienter med svår eller obehandlad hypertoni, hypertyreos, ischemisk hjärtsjukdom, störningar i atrioventrikulär överledning, cerebrovaskulär insufficiens, diabetes eller andra sjukdomar som kan förvärras på grund av effekterna av adrenalin. Adrenalin kan framkalla anginasvärter hos patienter med angina.

Varning gällande särskilda patientpopulationer:

För att minimera risken för allvarliga biverkningar bör försiktighet iaktas vid behandling av följande patientpopulationer:

- Patienter med partiellt eller totalt AV-block, eftersom lokalanestetika kan försämra myokardiets överledningsförmåga.
- Äldre, samt patienter med generellt nedsatt allmäntillstånd.
- Patienter med allvarlig leversjukdom eller kraftigt sänkt njurfunktion.
- Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t ex amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas, eftersom hjärteffekterna av lidokain och klass III antiarytmika kan vara additiva (se avsnitt 4.5).
- Patienter med akut porfyri. Lidokain/Adrenalin Aguetant injektionvätska, lösning är troligen porfyrinogen och ska förskrivas endast på strikt indikation till patienter med svåra eller akuta fall av porfyri. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör vidtas hos alla patienter med porfyri.

Användning av lokalanestetika i inflammerade områden bör undvikas.

Efter att produkten börjat marknadsföras har rapporter inkommit om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig intraartikulär infusion av lokalanestetika postoperativt. De flesta rapporterade fall av kondrolys har omfattat axelleden. På grund av flera bidragande faktorer och inkonsekvens i den vetenskapliga litteraturen avseende verkningsmekanismen har det inte gått att fastställa ett orsakssamband. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för lidokain.

Varningar angående administrationsteknik

Epiduralanestesi kan leda till hypotoni och bradykardi. Denna risk kan minskas genom intravenös administrering av kristalloida eller kolloidala lösningar.

Sällsynta fall av neuropatier har rapporterats efter administrering av höga koncentrationer lidokain i det intratekala utrymmet. Tecken på spinal blockering bör övervakas för att identifiera oavsiktlig intratekal injektion.

Allvarliga biverkningar har beskrivits för vissa lokalanestesitekniker - oberoende av vilket lokalbedövningsmedel som används. Till exempel:

- *Epiduralanestesi* kan orsaka hypotoni och bradykardi speciellt vid samtidig hypovolemi. Denna risk kan minskas genom att fylla cirkulationen med en kristallin eller kolloidal lösning före administrering av anestesimedlet. Hypotension ska behandlas omedelbart med intravenös administrering med sympatomimetika, som kan upprepas vid behov.
- Försiktighet bör iaktas vid användning av epiduralanestesi hos patienter med minskad kardiovaskulär reserv, eftersom de kan ha mindre förmåga att kompensera för den bromsning av atrioventrikulär överledning som induceras av lidokain.
- En *paracervikal blockering* påverkar fostret mer än andra block som används inom obstetrik. Fosterets hjärtfunktion bör övervakas under paracervikal anestesi, eftersom fetal bradykardi eller takykardi ofta har observerats och kan åtföljas av fetal acidosis och hypoxi. De potentiella oönskade effekterna av ett paracervikalt block bör vägas mot fördelarna.
- Vid *retrobulbar injektion* kan lokalanestetika i sällsynta fall läcka in i det subarahnoidala utrymmet och orsaka toxiska reaktioner även vid låga doser av lokalanestetika, i synnerhet tillfällig blindhet, kardiovaskulär kollaps, apné, kramper, etc. Dessa komplikationer bör upptäckas och behandlas omedelbart.
- Det finns en liten risk för ihållande ögonmuskeldysfunktion vid *retro- och peribulbara injektioner* av lokalanestetika. Huvudsakliga orsaker är trauma och/eller lokala toxiska effekter på muskler och nerver. Omfattningen av dessa vävnadsskador beror på traumats svårighetsgrad, lokalanestetikans koncentration och hur länge vävnaden exponerats för lokalanestetika. Av denna anledning bör lägsta effektiva koncentration och dos väljas. Vasokonstriktorer och andra tillsatser kan förstärka vävnadsreaktioner och bör endast användas på indikation.
- Särskilt injektioner i huvud- och halsregionerna kan oavsiktligt bli intravaskulära och orsaka cerebrala symptom redan vid låga doser.

Andra varningar

Eventuell korskänslighet med andra lokalanestetika av amidtyp bör beaktas.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 2,48 mg natrium per ml, motsvarande 1,24 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Natriummetabisulfit

Detta läkemedel innehåller natriummetabisulfit. I sällsynta fall kan detta resultera i svåra överkänslighetsreaktioner och bronkospasmer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med lidokain

Farmakodynamiska interaktioner

Klass I-antiarytmika

Samtidig administrering av lidokain och andra klass I-antiarytmika bör undvikas på grund av risken att allvarliga biverkningar i hjärtat uppstår.

Andra antiarytmika

Om lidokain kombineras med andra antiarytmiska läkemedel såsom betareceptorblockerare eller kalciumkanalblockerare, kan den hämmande effekten på atrioventrikulär och intraventrikulär överledning och på kontraktiliteten förstärkas.

Kombination med andra lokalanestetika

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

Muskelavslappnande medel

Effekten av muskelavslappnande medel (t.ex. Suxametonium) förlängs av lidokain.

Sömn- och rogivande medel, hypnotika

Lidokain bör administreras med försiktighet till patienter som får medicinering med lugnande medel som också påverkar funktionen av CNS och därför kan förändra lidokains toxicitet. Det kan finnas en additiv effekt mellan den lokalanestetiska effekten och lugnande eller sömnmedel.

Flyktiga anestetika

Om lidokain och flyktiga anestetika ges samtidigt kan de depressiva effekterna av båda förstärkas.

Läkemedel som kan sänka kramptröskeln

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

Läkemedel som kan höja kramptröskeln

Samtidig administrering av diazepam höjer tröskeln för att lidokain ska ge krampanfall. Detta måste beaktas vid övervakning av patienter med avseende på tecken på toxicitet av lidokain.

Farmakokinetiska interaktioner

Lidokain metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P 450 isoenzymer CYP3A4 och CYP1A2 (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering med aktiva substanser som är substrat, hämmare eller inducerare av leverenzymerna, isoenzym CYP3A4 och CYP1A2, kan ha en inverkan på farmakokinetiken för lidokain och därmed även på 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.

- Amiodaron (CYP3A4-hämmare): Amiodaron minskar levermetabolismen av lidokain, vilket leder till risken för ökade lidokainnivåer, med efterföljande ökning av neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk övervakning, EKG och eventuellt kontroll av plasmakoncentrationen av lidokain bör utföras. Vid behov bör doseringen av lidokain övervakas under och efter amiodaronbehandling.
- Cimetidin (CYP3A4 och CYP1A2-hämmare): Cimetidin i doser lika med eller högre än 800 mg/dag: ökning av plasmakoncentrationen av lidokain med efterföljande ökning av neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk undersökning, EKG och eventuellt kontroll av plasmakoncentrationen av lidokain bör utföras. Vid behov bör doseringen av lidokain övervakas under och efter cimetidinbehandling.
- Fluvoxamin (CYP3A4 och CYP1A2-hämmare): Ökade lidokainnivåer, vilket ökar risken för neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk övervakning, EKG och eventuellt kontroll av plasmakoncentrationen av lidokain bör utföras. Vid behov bör doseringen av lidokain övervakas under och efter samtidig administrering.
- Betablockerare (förutom esmolol): Lidokain intravenöst: ökade lidokainnivåer, med efterföljande ökning av neurologisk och kardiovaskulär toxicitet. Klinisk övervakning, EKG och eventuellt kontroll av plasmakoncentrationen av lidokain bör utföras. Vid behov bör doseringen av lidokain övervakas under och efter behandling med betablockerare.
- Andra kända hämmare av CYP3A4: proteashämmare (t.ex. ritonavir), makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), svampdödande medel (t.ex. ketokonazol, itraconazol).
- Andra kända hämmare av CYP1A2: ciprofloxacin.

Inducerare av CYP3A4 och/eller CYP1A2

Aktiva substanser som inducerar CYP3A4 och/eller CYP1A2 såsom barbiturater (främst fenobarbital), karbamazepin, fenytoin eller primidon, påskyndar plasmaclearance av lidokain och minskar därmed dess effekt.

Andra farmakokinetiska interaktioner

Läkemedel som förändrar metabolismen, leverns blodflöde, hjärtminutvolymen eller perifer distribution av lidokain kan påverka plasmanivåerna av lidokain.

Läkemedel som orsakar hypokalemi

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

Interaktioner med adrenalin

Icke-selektiva beta-receptorblockerare

Icke-selektiva beta-receptorblockerare t ex propranolol förstärker adrenalinets pressoreffekt vilket kan leda till uttalad hypertension och bradykardi. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Inhalationsanestetika

Adrenalin kan vid injektion under narkos med halotan ge allvarliga hjärtarytmier. Kombinationen kan kräva dosanpassning.

Tricykliska antidepressiva

Adrenalins pressoreffekt kan i kombination med tricykliska antidepressiva ge en utdragen blodtrycksstegring. I akuta försök med högdos adrenalin intravenöst har effekten visats förstärkas 2-3-faldigt.

En kombination av adrenalininnehållande lösningar och *oxytocinliknande* läkemedel av ergottyp kan ge en kraftig, ihållande blodtryckshöjning och eventuellt orsaka skador cerebrovasculärt och kardiellt.

Fentiazinderivat och *butyrofenonderivat* kan minska eller hämma adrenalinets pressoreffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med lidokain/adrenalin saknas.

Lidokain passerar placenta. Det är rimligt att förmoda att lidokain har använts hos ett stort antal gravida kvinnor och fertila kvinnor. Det finns inga hållpunkter för att lidokain kan orsaka störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad missbildningsfrekvens eller direkt eller indirekt fosterpåverkan. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter av lidokain och adrenalin på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Djurstudier har visat en teratogen risk för adrenalin under organogenesen (se avsnitt 5.3). Långvarig erfarenhet av användning av adrenalin under graviditet under flera decennier identifierar dock inte en läkemedelsrelaterad risk för allvarliga fosterskador, missfall eller ogynnsamma resultat hos modern eller foster.

Vid tillfälligt bruk under graviditet och vid förlossning bedöms nyttan uppväga eventuella risker. Paracervikalblockad eller pudendusblockad med lidokain ökar risken för reaktioner som bradykardi/takykardi hos fostret. Fostrets hjärtfrekvens måste därför följas noggrant.

Adrenalin kan minska det uterina blodflödet och uteruskontraktionen vid förlossning, särskilt efter intravenös injektion. (Se avsnitt 5.2).

Amning

Adrenalin utsöndras i bröstmjolk. Adrenalin absorberas dock inte vid oralt intag.

Lidokain utsöndras i bröstmjolk i små mängder och absorberas dåligt av spädbarnet. Moderns behov av behandling med Lidokain/Adrenalin och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lidokain/Adrenalin Aguetant kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Efter injektion av lokalanestetika kan en övergående sensorisk förlust och/eller motorisk blockad inträffa. Tills effekterna avtar ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna av lidokain beror på dosen, administreringsvägen och patientens individuella känslighet.

Biverkningarna relaterade till lokalanestetika är sällsynta i frånvaro av en överdos, onormal snabb systemisk absorption eller oavsiktlig intravaskulär injektion; i sådana fall kan de vara mycket allvarliga, särskilt när det gäller kardiovaskulär och neurologisk funktion.

Biverkningar orsakade av lidokain kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. hypotoni, bradykardi), händelser orsakade direkt (t.ex. neurologiska lesioner) eller indirekt av nålpunktion.

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 neurologiska och kardiovaskulära symtom.

De möjliga biverkningarna efter administrering av lidokain som lokalanestesi är i stort sett samma som de som orsakas av andra lokalanestetika av amidtyp.

De biverkningar som listas i detta avsnitt faller inom följande frekvenskategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklasser	MedDRA-term				
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					Methemoglobinemi
Immunsystemet				Allergiska reaktioner*, anafylaktoid reaktioner, bronkospasm och i allvarligaste fall anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi, medvetandeförlust, övergående neurologiska symtom.	Tecken och symtom på CNS-toxicitet (cirkumoral parestesi, domningskänslor i tungan, hyperakusi, dysartri)	Neuropati, kramper (överdos), perifera nervskador, kranialnervsskador, ihållande anestesi, parestesi, huvudvärk åtföljd av tinnitus och ljuskänslighet, neurosensorisk dövhet. Regional användning i bröst- eller huvud-/halsregionen kan inducera sympatisk blockad som resulterar i övergående symtom som Horners syndrom, Harlequins syndrom.	
Ögon				Dubbelseende	
Hjärtat		Bradykardi		Hjärtarytmi, myokarddepression eller möjligen hjärtstillestånd (överdos eller oavsiktlig intravaskulär injektion)	
Blodkär		Hypertension, hypotension			

MedDRA-systemets organklasser	MedDRA-term				
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Andningsdepression	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar			
Hud och subkutan vävnad				Utslag, urtikaria, ödem	

* Hudtest för allergi mot lidokain anses inte vara tillförlitligt

Pediatrisk population

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

Andra särskilda populationer

Hos äldre patienter kan förekomsten av biverkningar öka.

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 till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Beroende på individuell känslighet inträffar toxiska reaktioner från en koncentration i venöst blod på cirka 5–10 mg lidokain per liter och uppåt.

Den dödliga plasmakoncentrationen för människor ligger i intervallet 6 till 33 mg lidokain per liter.

Överdoser eller ofrivilliga intravaskulära injektioner kan ge för höga plasmakoncentrationer av lidokain; detta resulterar i tecken på akut toxicitet, vilket kan leda till mycket allvarliga biverkningar. De toxiska effekterna av lidokain beror på nivån på plasmakoncentrationen; ju högre plasmakoncentrationen är och ju snabbare den stiger, desto vanligare och allvarligare är de toxiska reaktionerna. Sådana toxiska reaktioner berör det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

Symtom

Låga toxiska överdoser av lidokain resulterar i stimulering av det centrala nervsystemet. Grov överdos, som ger höga toxiska plasmakoncentrationer, orsakar depression av de centrala funktionerna.

Toxicitet i det centrala nervsystemet sker gradvis med symtom och tecken på eskalerande svårighetsgrad.

Inledningsvis observeras symtom som: yrsel, svindel, agitation, hallucinationer, eufori, oro, gäspningar, logorré, huvudvärk, illamående, kräkningar, labial parestesi, domningar i tungan, tinnitus och dysartri, nedsatt hörsel och syn.

Andra subjektiva symtom på centrala nervsystemet inkluderar: desorientering, enstaka känsla av dåsigheit. Takykardi, högt blodtryck och rodnad har också rapporterats.

Dessa tecken på larm kräver uppmärksam övervakning: muskelryckningar, skakningar, frossa och generaliserade krampanfall. Samtidigt administrerat diazepam höjer kramptröskeln för lidokain. Detta måste beaktas vid övervakning av patienter med avseende på tecken på toxicitet av lidokain.

I fall av mycket hög administrerad dos: generaliserad depression av centrala nervsystemet, andningsdepression, koma och andningsstillestånd.

Kardiovaskulär toxicitet kan ses i allvarliga fall: hjärtrytmrubbningar såsom ventrikulär extrasystol, ventrikelflimmer, icke palperbar puls, blekhet, bradykardi, störningar i atrioventrikulär överledning, minskad hjärtraktilitet, hypotoni och hjärtstillestånd.

Behandling

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Intravenös vätska ska ges för att förhindra hypoxi och acidosis, som förstärker systemisk toxicitet utlösta av lokalanestesi (LAST) och förvärrar progression till kardiovaskulär kollaps och krampanfall.

Om krampanfall uppstår ska syresättningen upprätthållas och cirkulationen stödjas. Vid behov ska ett antikonvulsivt läkemedel ges. Användning av intravenös lipidemulsion bör övervägas.

Om kardiovaskulär depression är uppenbar (hypotension, bradykardi) bör behandling med intravaskulär vätskesubstitution, vasopressoriska, kronotropa och/eller inotropa läkemedel övervägas.

Vid cirkulationsstopp bör omedelbar hjärt-lungräddning påbörjas. För ett framgångsrikt resultat kan långvariga återupplivningsåtgärder krävas.

Patienter som har manifesterade tecken på LAST bör övervakas i minst 12 timmar, eftersom kardiovaskulär depression kan kvarstå eller återkomma efter behandling.

Centralt verkande analeptika är kontraindicerade.

Det finns inget specifikt motgift.

Lidokain kan inte elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika, ATC-kod: N01BB52

Lidokain adrenalin innehåller lidokain, som är ett lokalanestetikum av amidtyp, samt vasokonstriktorn adrenalin (epinefrin). Lidokain blockerar impulsledningen i nervfibrerna reversibelt genom att hämma transporten av natriumjoner genom nervmembranet. Liknande effekter kan även ses på exciteriska membran i hjärna och hjärtmuskel.

Debut och duration av lidokains effekt är beroende av administreringsväg och dos. Tillsatsen av adrenalin kan förlänga effektdurationen för infiltration och perifer nervblockad, men har en mindre uttalad effekt på epiduralblockad.

Toxicitet i centrala nervsystemet inträffar vid lägre plasmakoncentrationer av lidokain än hjärttoxicitet. Vid överdosering uppträder därför symtom på toxicitet i centrala nervsystemet först, före symtom på hjärttoxicitet.

Effekter av systemiskt cirkulerande lokalanestetika på hjärtat kan inkludera fördröjning av stimuluströskeln och ledning, negativ inotropi, negativ kronotropi och hypotoni. Dessa effekter kan leda till hjärtstillestånd i sällsynta fall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivån är beroende av injektionsställe och administreringsväg. Det finns dock ett samband mellan mängden injicerat lokalanestesi och maximala plasmanivåer.

Maximala koncentrationer uppnås inom 30 minuter, hos de flesta patienter uppnås maximala koncentrationer inom 10–20 minuter.

Interkostala blockader ger de högsta plasmakoncentrationerna, medan subkutana injektioner i buken ger de lägsta plasmakoncentrationerna.

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

Efter subkutan administrering nådde $C_{\max}$ 4,91 mg/l (vaginal injektion) respektive 1,95 mg/l (abdominal injektion). I en studie som involverade 5 friska frivilliga, efter maxillar-buccal infiltrationsanestesi med 36 mg lidokain, med en 2 % lösning, nådde $C_{\max}$ 0,31 mg/l.

Tillsatsen av adrenalin (5 µg/ml) sänker absorptionshastigheten och minskar den maximala plasmakoncentrationen med 20–50 %, beroende på injektionsställe.

Absorptionen är total och bifasisk från epidurala rummet med halveringstider runt 9,3 minuter respektive 82 minuter. Den långsamma absorptionen är den tidsbegränsande faktorn vid elimination av lidokain, vilket förklarar den långsammare eliminationen efter epidural injektion jämfört med intravenös injektion.

Distribution

Lidokain har en bifasisk elimination. Efter intravenös administrering distribueras först den aktiva substansen snabbt från det centrala facket till intensivt perfunderade vävnader och organ (alfa-distributionsfas). Denna fas följs av omfördelning till skelettmuskler och fettvävnad. Halveringstiden under alfa-distributionsfasen är cirka 4-8 minuter. Distribution till perifera vävnader förväntas ske inom 15 minuter.

Plasmaproteinbindningen är cirka 60-80 procent hos vuxna. Den är beroende av koncentrationen av den aktiva substansen och dessutom på koncentrationen av alfa-1-syraglykoproteinet (AAG). AAG är ett akutfasprotein som binder fritt lidokain och kan ökas t.ex. efter trauma, operation eller brännskador beroende på patientens patofysiologiska tillstånd. Tvärtom har det visat sig att AAG-koncentrationerna är låga hos nyfödda spädbarn och patienter som lider av nedsatt leverfunktion, vilket leder till en markant minskning av bindningen av lidokain i plasma.

Distributionsvolymen vid steady state är 91 liter. Distributionsvolymen kan förändras hos patienter som lider av ytterligare sjukdomar, t.ex. hjärtsvikt, leverinsufficiens eller njurinsufficiens.

Metabolism

Lidokain metaboliseras snabbt i levern av mono-oxygenaser främst via oxidativ N-dealkylering, hydroxylering av den aromatiska ringen och hydrolys av amidbindningen. Hydroxylerade derivat genomgår konjugering.

Totalt har ca. 90 % av lidokain metaboliserats till 4-hydroxi-2,6-xylidin, till 4-hydroxi-2,6-xylidinkluronid och i lägre grad till de aktiva metabolerna monoetylglycinxylidid (MEGX) och glycinxylidid (GX).

De senare kan ackumuleras under längre varaktiga infusioner eller i närvaro av allvarlig njurinsufficiens på grund av deras längre halveringstid jämfört med lidokain för sig. I närvaro av leversjukdomar kan ämnesomsättningen reduceras till 10-50 procent av det 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 lidokain N-deetylering.

Eliminering

Mindre än 10 procent av lidokain utsöndras oförändrat i urinen, den återstående delen i form av metaboliter.

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

Halveringstiden för de aktiva metabolerna monoetylglycin xylidid (MEGX) och glycin xylidid (GX) är 2-6 timmar respektive 10 timmar. Eftersom deras plasmatiske halveringstid är längre än lidokains, kan ackumulering av metaboliter, särskilt GX, ske under förlängd infusion.

Dessutom beror elimineringshastigheten på pH; den kan ökas genom försurning av urinen. Plasmaclearance är cirka 0,95 ml/min.

Det hepatiska blodflödet verkar begränsa graden av lidokainmetabolism.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Den plasmatiske halveringstiden för lidokain och dess metaboliter kan förlängas, och signifikanta effekter på farmakokinetiken och doskraven för lidokain kan förväntas hos patienter med nedsatt leverperfusion, t.ex. efter akut hjärtinfarkt, i närvaro av hjärtinsufficiens, leversjukdom eller kongestiv hjärtsvikt.

Äldre

Eliminationshalveringstid och distributionsvolym kan tyckas vara förlängd respektive ökad hos äldre på grund av minskad hjärtminutvolym och/eller leverblodflöde.

Gravid eller ammande kvinna

Lidokain passerar över placentarbarriären genom enkel diffusion och når fostret inom några minuter efter administrering.

Efter paracervikal blockering har markant högre koncentrationer av lidokain hittats i navelsträngsblod. 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.

Pediatrisk population

Hos nyfödda spädbarn är α 1-syra glykoproteinnivåerna låga och proteinbindningen kan minska. Eftersom den fria delen kan vara högre, rekommenderas inte användning av lidokain till nyfödda spädbarn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

I studier av embryo/fosterutveckling i råtta och kanin med dosering av lidokain under organogenesen sågs inga teratogena effekter. Embryotoxicitet sågs i kanin vid modertoxisk dos. Avkomman till råttor som behandlats med modertoxisk dos under sen dräktighet och laktation visade minskad postnatal överlevnad.

Vid mycket höga doser orsakade adrenalin missbildningar hos råtta. För övrigt saknas reproduktionstoxikologiska studier av adrenalin på djur.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Genotoxicitetsstudier av lidokain var negativa. Karcinogeniciteten av lidokain har inte studerats. Lidokains metabolit 2,6-dimetylanilin har genotoxisk potential *in vitro*. I en karcinogenicitetsstudie på råtta med exponering för 2,6-dimetylanilin in utero, postnalt och under hela livstiden sågs tumörer i näshålan, underhuden och levern. Den kliniska relevansen av tumörfynd vid kortvarig/intermittent användning av lidokain är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Natriummetabisulfit (E223)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 2 år.

Detta läkemedel kan förvaras vid temperaturer som inte överstiger 25 °C i högst 3 månader. I samtliga fall ska läkemedlet kasseras 3 månader efter det först tagits bort från kylförvaring.

Efter första öppnandet av ampullen:

Injektionslösningen ska administreras omedelbart efter att behållaren öppnats. Ej använt läkemedel ska kasseras

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Ljuskänsligt. Förvara i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i färglös glasampull. Varje förpackning innehåller 10 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktion för användning:

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

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

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning : 65947
Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrog/ml injektionsvätska, lösning: 65948

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-07-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-10