

13. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lidocaine "Noridem", injektionsvæske, opløsning 20 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

33923

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lidocaine "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 21,32 mg lidocainhydrochloridmonohydrat, svarende til 20 mg lidocainhydrochlorid.

Indholdet pr. ampul er som følger:

* Én 2 ml ampul injektionsvæske, opløsning, indeholder 40 mg lidocainhydrochlorid.
* Én 5 ml ampul injektionsvæske, opløsning indeholder 100 mg lidocainhydrochlorid.
* Én 10 ml ampul injektionsvæske, opløsning indeholder 200 mg lidocainhydrochlorid.
* Én 20 ml ampul injektionsvæske, opløsning, indeholder 400 mg lidocainhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder ca. 0,083‑0,0892 mmol natrium (svarende til 1,9‑2,05 mg natrium pr. ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning.

pH: 5,00‑7,00

Osmolalitet: 270‑310 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lokal- og regionalanæstesi: Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml er indiceret til voksne, unge og børn over 2 år. Der foreligger kun begrænsede data for børn under 2 år (se pkt. 4.2).

Alvorlig symptomatisk ventrikulær takykardi eller takyarytmi, hvis det vurderes at være livstruende: Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml er indiceret til voksne, unge og børn over 2 år. Der foreligger kun begrænsede data for børn under 2 år (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

***Lokal- og regionalanæstesi***

Den dosis, der administreres, bør være den lavest mulige dosis, der kræves for at opnå tilstrækkelig anæstesidybde. Doseringen bør justeres individuelt i forhold til hvert enkelt tilfælde.

*Voksne*

Ved injektion i væv med markant systemisk absorption, uden kombination med en vasokonstriktor, må en enkeltdosis lidocainhydrochloridmonohydrat ikke overstige 4,5 mg/kg legemsvægt (eller 300 mg). Kombineret med en vasokonstriktor må en enkeltdosis på 7 mg/kg legemsvægt (eller 500 mg) lidocainhydrochloridmonohydrat ikke overskrides.

Ved de kliniske anvendelser, der er anført nedenfor, er anbefalingerne for enkeltdoser og styrker af injektionsopløsningen til voksne med en gennemsnitlig legemsvægt (70 kg) som følger:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Anæstesitype*** | **Koncentration [%]** | **Sædvanlig volumen**  **[mL]** | **Maksimal dosis [mg]** |
| Infiltration | 0,5‑1 |  | 300  500 (med adrenalin) |
| Større nerveblokader | 1‑2 | 30‑50 | 500 (med adrenalin) |
| Mindre nerveblokader | 1 | 5‑20 | 200 |
| Epidural | 1‑2 | 15‑30\* | 500 (med adrenalin) |
| Spinal | 1,5 eller 5 i 7,5 % glucose | 1‑2 | 100 |
| Intravenøs regional anæstesi (IVRA)  - øvre ekstremitet  - nedre ekstremitet | 0,5  0,25 | 40  50‑100 |  |

\*Gennemsnitligt 1,5 ml pr. segment

Til forlængelse af anæstesien kan lidocain kombineres med en vasokonstriktor, f.eks. adrenalin. Tilføjelse af adrenalin i en koncentration på 1:100 000 til 1:200 000 har vist sig at være effektivt.

*Pædiatrisk population*

Hos børn beregnes doserne individuelt i forhold til patientens alder, legemsvægt og indgrebets art. Der må administreres op til 5 mg/kg legemsvægt. Ved tilføjelse af adrenalin kan der anvendes op til 7 mg/ kg. Hos børn med en høj legemsvægt er det ofte nødvendigt med en gradvis reduktion af dosis, som bør baseres på den ideelle legemsvægt. Standardlærebøgerne skal konsulteres for faktorer med indflydelse på specifik blokadeteknik og individuelle patientbehov.

Ved anæstesi hos børn skal der anvendes en lav styrke (5 mg/ml) af lokalanæstetikummet. For at opnå en fuld motorisk blokade kan det være nødvendigt med en højere styrke (10 mg/ml).

Lidocain skal anvendes med forsigtighed til børn under to år, da der kun foreligger begrænsede data til støtte for produktets sikkerhed og virkning hos denne patientpopulation.

*Ældre patienter:*

Hos ældre patienter skal doserne beregnes individuelt i forhold til patientens alder og legemsvægt. Dosisjustering kan være nødvendig, da hjertets minutvolumen og blodgennemstrømning i leveren kan aftage med alderen og dermed reducere clearance af lidocain (se pkt. 5.2).

*Andre særlige patientgrupper*

* Dosis bør reduceres hos patienter med **forringet almentilstand** eller med nedsat **proteinbindingskapacitet** (f.eks. som følge af nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, cancer eller graviditet).
* Hos patienter med svært **nedsat nyrefunktion** kan det være nødvendigt at justere dosis på grund af nedsat clearance og øget halveringstid af lidocain (se pkt. 5.2). Patienter med **leversygdomme** udviser nedsat tolerance over for lokalanæstetika af amidtypen. Det kan skyldes nedsat levermetabolisme og nedsat proteinsyntese, hvilket resulterer i en lavere proteinbinding af lokalanæstetikummet. Dosisreduktion er tilrådeligt i sådanne tilfælde.
* Dosis skal reduceres hos patienter, der udviser kliniske tegn på **hjerteinsufficiens**. Dog kan lokal eller regional nerveblokade være den foretrukne anæstesimetode hos disse patienter.
* Under graviditet kan det være nødvendigt at reducere dosis afhængigt af anæstesitype. Regionale nerveblokader, hvor der normalt kræves store doser, bør undgås i første trimester. Ved brug til nerveblokader, hvor der administreres mindre doser, kan det være nødvendigt at reducere dosis på grund af de ændrede anatomiske og fysiologiske karakteristika i slutningen af graviditeten.

***Antiarytmisk behandling***

*Voksne*

Dosen skal justeres i henhold til individuelle behov og den terapeutiske virkning.

Bolus:

Den sædvanlige startdosis er 50‑100 mg eller 1‑1,5 mg/kg legemsvægt lidocainhydrochloridmonohydrat som direkte intravenøs injektion, svarende til ca. 2,5‑5 ml eller 0,05‑0,075 ml/kg legemsvægt af Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml.

Injektionshastigheden må ikke overskride 25‑50 mg/min, svarende til ca. 1,25‑2,5 ml/min Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml.

Hvis den terapeutiske virkning af den første dosis er utilstrækkelig inden for de første 5‑10 minutter, kan startdosen gentages en eller to gange op til en maksimal dosis på 200‑300 mg inden for 1 time.

Vedligeholdelse:

For at opretholde den terapeutiske plasmakoncentration af lidocain (1,5‑5 mikrog/ml) infunderes lidocainhydrochloridmonohydrat med en hastighed på 20‑50 mikrog/kg legemsvægt/min (ca. 1‑4 mg/min), hvilket svarer til ca. 0,001‑0,0025 ml/kg legemsvægt/min.

Infusionen klargøres ved at tilsætte 1 000 mg lidocainhydrochloridmonohydrat, svarende til 50 ml 20 mg/ml lidocainhydrochlorid-injektion BP, til 500 ml glucoseopløsning eller fysiologisk saltvand.

Infusionen skal afbrydes, så snart patientens basale hjerterytme er stabil, eller ved de første tegn på toksicitet. Det er sjældent nødvendigt at fortsætte infusionen ud over 24 timer. Patienterne skal hurtigst muligt skiftes til et oralt antiarytmikum til vedligeholdelsesbehandling.

*Pædiatriske patienter*

Sikkerhed og virkning ved anvendelse af lidocain hos børn er endnu ikke klarlagt. Dosen skal tilpasses den kliniske situation og procedurens art.

Spædbørn og børn kan gives en indledende i.v. bolus på 0,5‑1 mg/kg legemsvægt. Denne dosis kan gentages i henhold til patientens respons. Dog må den samlede dosis ikke overskride 3‑5 mg/kg legemsvægt. Om nødvendigt kan der gives en i.v. vedligeholdelsesinfusion på 10‑50 mikrog/kg legemsvægt/min via en infusionspumpe.

Til avanceret kardiovaskulær genoplivning hos børn er den anbefalede dosis en indledende hurtig intravenøs eller intraossøs injektion (dvs. bolus) på 1 mg/kg legemsvægt op til en maksimal startdosis på 100 mg.

Hvis der efter defibrillering (eller kardiovertering) og en anbefalet startdosis af lidocain ikke sker en korrektion af ventrikulær takykardi eller ventrikelflimren, skal der igangsættes en intravenøs eller intraossøs infusion med en hastighed på 20‑50 mikrog/kg legemsvægt pr. minut.

*Ældre patienter:*

Hos ældre patienter beregnes doserne individuelt i forhold til patientens alder og legemsvægt. Dosisjustering kan være nødvendig, da hjertets minutvolumen og blodgennemstrømning i leveren kan aftage med alderen og dermed reducere clearance af lidocain (se pkt. 5.2).

*Andre særlige patientgrupper*

Hjerteinsufficiens, nedsat leverfunktion, co-medicinering, graviditet

Dosis skal reduceres hos patienter med hjerteinsufficiens, nedsat leverfunktion, hos patienter, der får lægemidler, som forstærker lidocains virkning (se pkt. 4.5) og under graviditet (se pkt. 4.6). Se også pkt. 5.2

Nedsat nyrefunktion

Der er som regel ikke behov for specifik dosisjustering ved nyreinsufficiens. Sådanne patienter skal dog overvåges for toksiske virkninger som følge af akkumulering af aktive metabolitter.

Ved svært nedsat nyrefunktion kan det i nogle tilfælde være nødvendigt at tilpasse dosis (se også pkt. 5.2).

Administration

***Lokal- og regionalanæstesi***

Intrakutan, intramuskulær, subkutan eller submukosal anvendelse (infiltration), injektion tæt ved perifere nerver, epidural eller spinal anvendelse. Intravenøs anvendelse i forbindelse med intravenøs regionalanæstesi (Bier‑blok). Alle lokalanæstetiske procedurer skal udføres af personale, der er tilstrækkeligt kvalificeret i den pågældende anæstesiteknik.

***Antiarytmisk behandling***

Intravenøs anvendelse

Administreres som langsom intravenøs injektion eller intravenøs infusion efter fortynding i en egnet vehikelopløsning.

På grund af lidocains relativt korte virkningstid skal injektionen efterfølges af kontinuerlig infusion, om muligt ved hjælp af en infusionspumpe.

**4.3 Kontraindikationer**

**Generelt**

• Overfølsomhed over for det aktive stof lidocain, lokalanæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

***Lokal- og regionalanæstesi***

Endvidere skal de særlige kontraindikationer for spinal- og epiduralanæstesi tages i betragtning

• Ukorrigeret hypovolæmi

• Koagulopati (erhvervet, induceret, genetisk)

• Forhøjet intrakranielt tryk

• Intrakraniel eller intraspinal blødning.

***Antiarytmisk behandling***

• Alvorlige hjerteledningsforstyrrelser

• Myokardieinfarkt inden for de foregående 3 måneder

• Markant nedsat minutvolumen, medmindre der er livstruende ventrikulær hjertearytmi til stede.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Generelt**

Ved kendt overfølsomhed over for andre lokalanæstetika af amidtypen skal potentiel allergi over for lidocain overvejes.

Lidocain skal anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med lever- eller nyresygdomme eller med myasthenia gravis, nedsat hjerteledning (se også pkt. 4.3), hjerteinsufficiens, bradykardi, respirationsinsufficiens og alvorligt shock (se også pkt. 4.2).

Generelt er det før injektion af lidocain vigtigt at sikre, at der er hurtig adgang til genoplivningsudstyr og akutmedicin til behandling af toksiske reaktioner.

Patienter med epilepsi skal overvåges nøje for centralnervøse symptomer. Selv ved doser under maksimum skal der tages højde for en øget tendens til konvulsioner.

***Lokal- og regionalanæstesi***

Pludselig arteriel hypotension kan forekomme som en komplikation ved spinal- og epiduralanæstesi, især hos ældre patienter.

Endvidere skal der udvises særlig forsigtighed, hvis lokalanæstetikummet skal injiceres i inflammeret (inficeret) væv. Dette skyldes en øget systemisk absorption som følge af højere blodgennemstrømning og nedsat virkning forårsaget af den lavere pH-værdi i inficeret væv.

Der er risiko for spinal hovedpine efter spinalanæstesi, hovedsageligt hos unge og voksne op til en alder af 30 år. Denne risiko for spinal hovedpine kan reduceres markant ved at vælge tilstrækkeligt tynde injektionskanyler.

Når en turniquet fjernes efter intravenøs regionalanæstesi, er der en øget risiko for bivirkninger. Lokalanæstetikummet skal derfor drænes af over flere omgange.

Under anæstetiske procedurer i nakke- og hovedregionen har patienterne en øget risiko for centralnervøse toksiske virkninger af lægemidlet. Se også pkt. 4.8

***Antiarytmisk behandling***

Ved acidose reduceres lidocains binding til plasmaproteiner, hvorved koncentrationen af frit lidocain øges. Lidocains virkning kan derfor blive forstærket ved acidose.

Hypokaliæmi, hypoxi og forstyrrelser i syre-base-balancen skal korrigeres, før lidocain anvendes hos patienter med behov for store doser antiarytmika.

Under langvarig parenteral behandling med lidocain skal væskebalancen, serumelektrolytter og syre-base-balancen overvåges regelmæssigt.

Administration af lidocain skal ledsages af kontinuerlig overvågning af EKG, blodtryk, bevidsthedstilstand og respiration. Særligt kræver dosisjustering af antiarytmika omhyggelig kardiologisk overvågning. Der skal være kardiologisk nødhjælpsudstyr tilgængeligt. Hvis en eller flere parametre indikerer forværring af hjertefunktionen, er det nødvendigt at revidere behandlingen, hvilket kan omfatte seponering af lidocain.

***Bemærk:***

Hos patienter under narkose kan centralnervøse symptomer være umærkelige, og der kan pludselig opstå hjertebivirkninger uden andre forudgående advarselssymptomer.

**Særlige advarsler/forsigtighedsregler vedrørende hjælpestoffer**

2 ml, 5 ml og 10 ml ampuller:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

20 ml ampuller:

Dette lægemiddel indeholder 38,1‑41,0 mg natrium pr. 20 ml, svarende til 1,90‑2,05 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamiske interaktioner**

* ***Vasokonstriktorer***

Den lokalanæstetiske virkning forlænges ved tilsætning af en vasokonstriktor, f.eks. adrenalin.

Hvis lidocain gives som antiarytmisk middel, kan yderligere medicinering med adrenalin eller noradrenalin føre til en forstærkning af hjertebivirkningerne.

* ***Sedativa, hypnotika***

Lidocain skal administreres med behørig forsigtighed hos patienter, der behandles med sedativa, som også påvirker CNS-funktionen og derfor kan ændre lidocains toksicitet. Anvendelse af lokalanæstetika sammen med sedativa eller hypnotika kan have en additiv virkning.

* ***Muskelrelaksantia***

Lidocain forlænger virkningen af muskelrelaksantia.

* ***Kombination med andre lokalanæstetika***

Kombination af forskellige lokalanæstetika kan have additive virkninger på det kardiovaskulære og det centrale nervesystem.

* ***Flygtige anæstetika***

Hvis lidocain og flygtige anæstetika administreres samtidig, kan den depressive virkning af begge blive forstærket.

* ***Klasse I-antiarytmika***

Samtidig administration af lidocain og andre klasse I-antiarytmika bør undgås på grund af risikoen for alvorlige hjertebivirkninger.

* ***Andre antiarytmika***

Hvis lidocain kombineres med andre antiarytmika såsom betareceptorblokkere eller calciumkanalblokkere, kan den hæmmende virkning på den atrioventrikulære og intraventrikulære overledning og på kontraktiliteten blive forstærket.

* ***Lægemidler, der kan sænke anfaldstærsklen***

Da lidocain i sig selv kan nedsætte anfaldstærsklen, kan samtidig indtagelse af andre lægemidler, der nedsætter anfaldstærsklen (f.eks. tramadol eller bupropion), øge risikoen for anfald.

**Farmakokinetiske interaktioner**

* ***Lægemidler, der ændrer leverens blodgennemstrømning, hjertets minutvolumen eller den perifere fordeling af lidocain***, kan påvirke plasmakoncentrationen af lidocain.
* ***Betablokkere, vasokonstriktorer, cimetidin***

Betablokkere (f.eks. propranolol, metoprolol, se også nedenfor), cimetidin (se også nedenfor) og vasokonstriktorer som noradrenalin reducerer hjertets minutvolumen og/eller leverens blodgennemstrømning og reducerer derfor clearance af lidocain i plasma, hvilket forlænger eliminationshalveringstiden. Der skal derfor tages behørigt hensyn til muligheden for akkumulering af lidocain.

* Da lidocain hovedsageligt metaboliseres via cytokrom P 450-isoenzymerne CYP 3A4 og CYP 1A2, kan samtidig administration af lægemiddelstoffer, der er ***substrater, hæmmere eller induktorer af leverenzymerne, isoenzym CYP 3A4 og CYP 1A2***, påvirke lidocains farmakokinetik og dermed dets virkning.

*CYP 3A4- og/eller CYP 1A2-hæmmere*

Samtidig administration af lidocain og hæmmere af CYP 3A4 og/eller CYP 1A2 kan øge plasmakoncentrationen af lidocain. Der er rapporteret om forhøjede plasmakoncentrationer af f.eks. **erythromycin, fluvoxamin, amiodaron, cimetidin og proteasehæmmere**.

*CYP 3A4- og/eller CYP 1A2-induktorer*

Lægemidler, der inducerer CYP3 A4 og/eller CYP 1A2, f.eks. barbiturater (hovedsageligt **phenobarbital**), **carbamazepin, phenytoin eller primidon**, fremskynder plasmaclearance af lidocain og reducerer dermed virkningen af lidocain.

*CYP 3A4- og/eller CYP 1A2-substrater*

Samtidig administration af andre CYP 3A4- og/eller CYP 1A2-substrater kan øge lægemidlernes plasmakoncentration.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af lidocain til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Lidocain krydser dog hurtigt placentabarrieren. Derfor kan høje koncentrationer af lidocain i moderens plasma forårsage centralnervøs depression, ændring af den perifere vaskulære tonus og hjertefunktionen hos fostre/nyfødte.

Lidocain må kun anvendes under graviditet, hvis der er et klart behandlingsmæssigt imperativ. I så fald skal doserne være så lave som muligt.

***Lokal- og regionalanæstesi***

Anvendelse af lidocain til pudendusblokade, epidural, kaudal eller paracervikal blokade kan forårsage varierende grader af føtal og neonatal toksicitet (f.eks. bradykardi, hypotoni eller respirationsdepression). En utilsigtet subkutan injektion af lidocain hos fosteret under paracervikal eller perianal blokade kan forårsage apnø, hypotension og krampeanfald og dermed udsætte det nyfødte barn for livsfare.

Generelt anbefales lidocain i styrker på 10 mg/ml under graviditet.

Amning

Lidocain/metabolitter udskilles i human mælk i små mængder. Der forventes dog ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske doser af Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml.

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Generelt påvirker Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml ikke eller kun i ringe grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Når ambulant anæstesi påvirker områder af kroppen, der benyttes under føring af motorkøretøj eller betjening af maskiner, skal patienterne dog rådes til at undgå disse aktiviteter, indtil normal funktion er fuldt genoprettet. Lægen skal derfor, ved brug af dette lægemiddel, i hvert enkelt tilfælde vurdere, om patienten er i stand til at færdes i trafikken eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Generelt

Bivirkningshyppigheden og -sværhedsgraden af lidocain afhænger af dosis, administrations­metode og patientens individuelle følsomhed.

Der kan opstå symptomer på lokal toksicitet efter administration af lidocain. Der forventes systemiske bivirkninger ved lidocain-plasmakoncentrationer, der overstiger 5‑10 mg/l. Disse optræder i form af både CNS-manifestationer og kardiovaskulære symptomer (se også pkt. 4.9).

Afhængigt af administrationsmetoden er systemiske bivirkninger hyppigere forbundet med anvendelsen af lidocain som antiarytmikum.

De mulige bivirkninger efter administration af **lidocain som lokalanæstetikum** er stort set de samme som dem, der forårsages af andre lokalanæstetika af amidtypen.

Bivirkninger er opført efter hyppighed som følger:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjælden (< 1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

***Lokal- og regionalanæstesi***

**Immunsystemet**

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner, der viser sig som urticaria, ødemer, bronkospasmer, respirationsbesvær og kredsløbssymptomer og i værste fald anafylaktisk shock.

**Nervesystemet**

Almindelig: Forbigående neurologiske symptomer særligt smerter efter spinal- og epiduralanæstesi (op til 5 dage).

Sjælden: Neurologiske komplikationer efter centralnerveblokader - hovedsageligt spinalanæstesi – såsom vedvarende anæstesi, paræstesi, parese, i værste fald paraplegi, *cauda equina*-syndrom (dvs. bilateral svaghed i benene, i værste fald paraplegi, ”sadel-anæstesi”, urinretention og fækal inkontinens), hovedpine ledsaget af tinnitus og fotofobi.

Kranienervelæsioner, sensorineuralt høretab (ved administration i hoved- og halsregionen).

Ikke kendt: Horners syndrom i forbindelse med epiduralanæstesi eller regional anvendelse i hoved- og halsregionen.

**Mave-tarm-kanalen**

Meget almindelig: Kvalme, opkastning.

**Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer**

Sjælden: Traume, forbigående radikulær irritation som følge af spinalanæstesi, kompression af spinalkanalen efter hæmatomdannelse.

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Sjælden: Rysten (efter epidural anvendelse).

***Antiarytmisk behandling***

De hyppigst forekommende bivirkninger efter administration af lidocain som antiarytmikum er virkninger på nervesystemet. Endvidere kan hjertefunktionen og blodkredsløbet blive påvirket. Hovedparten af de observerede reaktioner er forbundet med en høj injektions- eller infusionshastighed.

**Immunsystemet**

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner, der viser sig som urticaria, ødemer, bronkospasmer, respirationsbesvær og kredsløbssymptomer og i værste fald anafylaktisk shock.

**Psykiske forstyrrelser**

Almindelig: Konfusion, rastløshed, irritabilitet, eufori, hallucinationer og depression.

Meget almindelig: Dysfori

**Nervesystemet**

Almindelig: Somnolens, svimmelhed, vertigo, dysartri, tinnitus, rysten, prikken og paræstesi (hud), sløret syn

Sjælden: Muskeltrækninger, herunder generaliserede kramper, nedsat bevidsthedsniveau, herunder koma

**Hjerte**

Sjælden: Bradykardi, atrioventrikulært blok, herunder hjertestop

Meget sjælden: Ventrikulær takykardi

**Vaskulære sygdomme**

Sjælden: Hypotension

**Mave-tarm-kanalen**

Meget almindelig: Kvalme, opkastning, dysfagi

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Sjælden: Respirationsdepression, sågar respirationsstop

**Pædiatrisk population**

Bivirkningshyppigheden, -typen og -sværhedsgraden hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

**Ældre patienter**

Hos ældre patienter kan bivirkninger forekomme hyppigere (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

De toksiske virkninger af lidocain afhænger af plasmakoncentrationen – jo højere plasmakoncentrationen er, og jo hurtigere den stiger, desto hyppigere og mere alvorlige er de toksiske reaktioner.

Der optræder toksiske reaktioner fra en koncentration på ca. 5‑9 mg lidocain pr. liter og derover i veneblod, afhængigt af individuel følsomhed.

Den letale plasmakoncentration for mennesker ligger i området 6 til 33 mg lidocain pr. liter.

**Symptomer**

*Virkninger på CNS*

Let toksisk overdosering af lidocain resulterer i stimulering af CNS.

Kraftig overdosering, der skaber høje toksiske plasmakoncentrationer, forårsager depression af de centrale funktioner.

Der kan skelnes mellem to faser af lidocainforgiftning:

*Stimulering*

I begyndelsen af lidocainforgiftning udviser patienterne hovedsageligt symptomer på excitation: uro, svimmelhed, høre- og synsforstyrrelser, generende periorale fornemmelser, agitation, hallucinationer, eufori, paræstesier (f.eks. circumoral paræstesi og følelsesløshed i tungen), svimmelhed, tinnitus, sløret syn, kvalme, opkastninger, dysartri. Rysten og muskeltrækninger kan være tegn på forestående generaliseret konvulsion. Koncentrationen af lidocain i plasma under konvulsion fører ofte også til søvnighed og sedation. Takykardi, hypertension og rødmen kan være tegn på den indledende stimulering af det sympatiske nervesystem.

*Depression*

Efterhånden som forgiftningen af CNS forværres, tiltager svækkelsen af hjernestammens funktioner i form af respirationsdepression og koma og i værste fald død.

*Virkninger på det kardiovaskulære kredsløb:*

Ikke‑palpapel puls, bleghed, hypotension, bradykardi, arytmier, kardiovaskulær kollaps, ventrikelflimmer, hjertestop.

Pludselig hypotension er ofte det første tegn på kardiovaskulær toksicitet af lidocain. Hypotensionen skyldes hovedsageligt en reduktion eller blokering af hjertets impulsoverledning. Disse toksiske virkninger er dog mindre relevante end virkningerne på CNS.

**Behandling**

**Forekomsten af centralnervøse eller kardiovaskulære symptomer kræver følgende akutbehandling:**

* Seponér straks administrationen.
* Sørg for at holde luftvejene åbne.
* Tilfør ekstra ilt. Om nødvendigt tilføres kunstig ventilation med ren ilt – assisteret eller kontrolleret – i første omgang via maske og ballon, og derefter intubation. Iltbehandlingen skal fortsætte, indtil alle vitale parametre er normaliserede.
* Overvåg blodtryk, puls og pupiludvidelse omhyggeligt.
* Oprethold cirkulation ved hjælp af tilstrækkelig intravenøs væsketilførsel.
* Iværksæt omgående hjertelungeredning, hvis det er nødvendigt.

Disse foranstaltninger gælder også ved utilsigtet generel spinalanæstesi, der indledningsvist manifesterer sig som uro, hviskende stemme og søvnighed. Sidstnævnte kan udvikle sig til bevidstløshed og respirationsstop.

Yderligere behandlingstiltag omfatter følgende:

Akut livstruende hypotension skal behandles med intravenøse vasopressorer. Bradykardi forårsaget af øget vagus-tonus skal behandles med intravenøs atropin. Konvulsioner, der ikke reagerer på tilstrækkelig iltning, skal behandles med intravenøse benzodiazepiner eller ultrakorttidsvirkende barbiturater.

Centralt virkende analeptika er kontraindiceret.

Der findes ingen specifik antidot.

Lidocain kan ikke elimineres via hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, amider, ATC‑kode: N01BB02

Antiarytmika, klasse I b, ATC‑kode: C01BB01

Virkningsmekanisme

***Lokal- og regionalanæstesi***

Lidocain er et lokalanæstetikum af amidtypen.

Lidocain reducerer cellemembranernes permeabilitet for kationer, særligt natriumioner og ved høje koncentrationer også for kaliumioner. Afhængigt af lidocain-koncentrationen fører dette til nedsat excitabilitet af nervefibrene, idet den øgede natriumpermeabilitet, der frembringer aktionspotentialet, bremses. Inde i cellen trænger lidocainmolekylet ind i den åbne natriumkanal og blokerer denne ved at binde sig til en specifik receptor. En direkte virkning af inkorporering af lidocain i cellemembranen er langt mindre relevant.

Da lidocain skal passere ind i cellen, før det når sit virkningssted, afhænger dets virkning af pKa og af omgivelsernes pH, dvs. af andelen af den frie base, som er den del, der hovedsageligt passerer gennem nervefibrenes lipofile membraner.

I betændt væv reduceres den lokalanæstetiske virkning på grund af den lavere pH i disse områder.

***Antiarytmisk behandling***

I myokardiefibrenes cellemembraner hæmmer lidocain den store transitoriske stigning i membranens permeabilitet for natriumkanaler under aktionspotentialets plateaufase, og det øger kaliumudstrømningen under repolariseringsperioden.

I PURKINYE-fibre forkortes varigheden af aktionspotentialet og dets effektive refraktærtid, mens impulsoverledningshastigheden sænkes.

Impulsoverledningen i sinusknuden og de supraventrikulære regioner forbliver så godt som upåvirket.

Klinisk virkning og sikkerhed

***Lokal- og regionalanæstesi***

Lidocain hæmmer funktionen af excitable strukturer såsom sensoriske, motoriske og autonome nervefibre og hjertets impulsoverledningssystem. Lidocain hæmmer reversibelt impulsoverledningen i følsomme nervefibre i anvendelsesområdet. Rækkefølgen for nervefunktionstab er som følger: smerte, temperatur, berøring og tryk.

Lidocains lokalanæstetiske virkning varer i ca. 30 minutter‑3 timer afhængigt af anæstesitype.

***Antiarytmisk behandling***

I myokardiet hæves excitations- og fibrillationstærsklerne.

Lidocain undertrykker heterotopiske pacemakere og aktionspotentialer, der udspringer fra forsinkede potentialer og takyarytmier forårsaget af reentry-rytmen.

Natriumkanalerne binder mere villigt lidocain, når membranen er depolariseret. Derfor er den antiarytmiske virkning af lidocain særlig markant ved øget excitationsfrekvens.

Virkningen af lidocain forstærkes ved et mindre negativt hvilepotentiale, f.eks. ved hyperkaliæmi og/eller myokardieiskæmi. I situationer med hyperpolarisering, f.eks. som følge af hypokaliæmi, reduceres virkningen af lidocain.

Det er påvist, at lidocain eliminerer ventrikulære reentry-arytmier i den sene myokardiefase ved yderligere at hæmme og blokere overledning i reentry-banen.

Den terapeutiske plasmakoncentration bør være mellem 1,5 og 5 mg/l. Ved mere end 5 mg/l kan der forventes toksiske virkninger på CNS og det kardiovaskulære system.

Andre farmakologiske virkninger

Lidocain har en svag parasympatolytisk aktivitet.

Administreret intrakutant virker lidocain ved lave koncentrationer som en mild vasokonstriktor og ved højere koncentrationer som en vasodilatator.

***Antiarytmisk behandling***

Lidocain har meget lille indvirkning på myokardiel kontraktilitet, blodtryk, hjertets minutvolumen og hjertefrekvens.

Patienter, hos hvem sinusknudens funktion er nedsat, kan dog reagere særligt markant på lidocains overledningsundertrykkende virkning.

I perioden umiddelbart efter et myokardieinfarkt kan lidocain øge den koronare blodgennemstrømning.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data, der indikerer, at lidocains farmakodynamiske egenskaber hos børn skulle være anderledes end dem, der er konstateret hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Plasmaniveauerne afhænger af administrationsstedet og -metoden. Der er dog et dårligt forhold mellem den injicerede mængde lokalanæstetikum og det maksimale plasmaniveau. Efter intravenøs administration er biotilgængeligheden 100 %. Maksimal koncentration opnås inden for højst 30 minutter. Hos hovedparten af patienterne opnås maksimal koncentration inden for 10‑20 minutter.

Efter ***intramuskulær injektion*** af 400 mg lidocainhydrochloridmonohydrat til interkostalblokade er den maksimale plasmakoncentration (Cmax) blevet fastlagt til at være 6,48 mg/l, opnået efter 5‑15 min. (Tmax).

Efter ***intravenøs administration*** indtræder den terapeutiske virkning af lidocain hurtigt. Terapeutisk plasmakoncentration nås inden for 1‑2 minutter. Virkningen af en bolusinjektion varer i 10‑20 minutter, så for at opretholde den terapeutiske virkning af lidocain skal administration fortsættes i form af en intravenøs infusion.

Efter ***kontinuerlig infusion***, uden anvendelse af en startdosis, blev steady-state-plasmakoncentrationen ikke nået før 5 timer (interval 5‑10 timer) efter infusionsstart. Dog var de terapeutiske koncentrationer nået allerede efter 30‑60 minutter.

Efter ***subkutan administration*** nåede Cmax-værdierne henholdsvis 4,91 mg/l (vaginal injektion) eller 1,95 mg/l (abdominal injektion). I et studie med 5 raske frivillige nåede Cmax-værdien 0,31 mg/l efter maxillær-buccal infiltrationsanæstesi med 36 mg lidocain, 2 % opløsning.

Efter ***epidural injektion*** synes den målte maksimale plasmakoncentration ikke at være direkte proportional med den anvendte dosis. Administration af 400 mg resulterede i Cmax-værdier på 3‑4 mg/l. Der foreligger ingen data om farmakokinetik efter intratekal administration.

Fordeling

Lidocain har en bifasisk eliminationskinetik. Efter intravenøs administration fordeles lægemidlet først hurtigt fra det centrale kompartment til højt perfunderede væv og organer (alfa‑distributionsfasen). Denne fase efterfølges af omfordeling til skeletmuskulaturen og fedtvæv. Halveringstiden i alfa‑distributionsfasen er ca. 4‑8 minutter. Distributionen til perifert væv forventes at finde sted inden for 15 min.

Plasmaproteinbindingsgraden er ca. 60‑80 procent hos voksne. Dette afhænger af koncentrationen af lægemidlet og desuden af koncentrationen af alfa-1‑acid-glycoprotein (AAG). AAG er et akutfaseprotein, der binder frit lidocain og kan være forhøjet efter f.eks. traumer, operationer eller forbrændinger afhængigt af patientens patofysiologiske tilstand. Omvendt er det blevet påvist, at koncentrationen af AAG er lav hos nyfødte og patienter med nedsat leverfunktion, hvilket fører til en markant reduktion af proteinbinding af lidocain i plasma.

Fordelingsvolumenet kan være ændret hos patienter, der lider af andre sygdomme, f.eks. hjerteinsufficiens, nedsat leverfunktion eller nedsat nyrefunktion.

Biotransformation

Ud over fordelingen af lidocain i andre kompartmenter (f.eks. cerebrospinalvæske) metaboliseres lægemidlet hurtigt i leveren af mono-oxygenaser, hovedsageligt via oxidativ dealkylering, hydroxylering ved den aromatiske ring og hydrolyse af amidbindingen. Hydroxylerede derivater konjugeres. I alt metaboliseres ca. 90 % af lidocain til 4-hydroxy-2,6-xylidin, til 4-hydroxy-2,6-xylidin-glucuronid og i mindre grad til de aktive metabolitter monoethylglycin-xylidid (MEGX) og glycin-xylidid (GX). De to sidstnævnte kan akkumulere under længerevarende infusioner eller ved nedsat nyrefunktion på grund af deres længere halveringstid sammenlignet med lidocain i sig selv. Ved leversygdomme kan metaboliseringen være reduceret til 10‑50 procent af det normale.

Resultater fra undersøgelser med humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP‑isoformer viste, at CYP1A2- og CYP3A4‑enzymerne er de vigtigste CYP‑isoformer involveret i N-deethylering af lidocain.

Leverens blodgennemstrømning lader til at begrænse lidocains metaboliseringshastighed. Som følge heraf kan T1/2 i plasma for lidocain og dets metabolitter være forlænget, og der kan forventes betydelige virkninger på lidocains farmakokinetik og doseringsbehovet hos patienter med nedsat leverperfusion, f.eks. efter akut myokardieinfarkt, ved hjerteinsufficiens, leversygdom eller kongestivt hjertesvigt.

Elimination

Mindre end 10 procent lidocain udskilles uomdannet i urinen, den resterende del i form af metabolitter.

Eliminationshalveringstiden er 1,5‑2 timer hos voksne og ca. 3 timer hos nyfødte.

Halveringstiden for de aktive metabolitter monoethylglycinxylidid (MEGX) og glycinxylidid (GX) er henholdsvis 2‑6 timer og 10 timer. Da deres T1/2 i plasma er længere end lidocains, kan der ved længerevarende infusion forekomme akkumulering af metabolitter, særligt GX.

Endvidere afhænger eliminationshastigheden af pH‑værdien. Denne kan forøges ved forsuring af urinen. Plasmaclearance er ca. 0,95 ml/min.

Pædiatrisk population

Efter epiduralanæstesi hos moderen var eliminationshalveringstiden hos den nyfødte ca. 3 timer. Efter infiltrationsanæstesi af perineum og efter paracervikal blokade blev der konstateret lidocain i urinen hos den nyfødte i op til 48 timer efter anæstesien.

T1/2 i plasma er 2‑3 gange højere hos nyfødte på grund af en lavere metaboliserings­hastighed og delvist på grund af det øgede distributionsvolumen. Absorption og elimination kan forløbe hurtigere hos børn end hos voksne, selv om andre undersøgelser indikerer, at de farmakokinetiske forskelle (mellem børn og voksne) mindskes, når der korrigeres for legemsvægt.

Farmakokinetik i særlige kliniske situationer

• Ved ***nedsat nyrefunktion*** var lidocains halveringstid i plasma uændret, bortset fra en vis akkumulering af GX under infusioner af 12 timers varighed eller derover. Denne akkumulering syntes at være forbundet med langtidsadministration af lægemidlet. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion var clearance af lidocain dog omtrent halveret, og halveringstiden for lidocain var omtrent dobbelt så lang som hos raske patienter. Eliminationshalveringstiden og fordelingsvolumenet kan være forlænget hhv. forøget hos ***ældre patienter*** på grund af reduceret minutvolumen i hjertet og/eller reduceret blodgennemstrømning i leveren.

Graviditet og amning

Lidocain passerer placentabarrieren ved simpel diffusion og når fosteret inden for få minutter efter administration. Efter epidural administration er forholdet mellem fosterets og moderens plasmakoncentration 0,5‑0,7.

Efter infiltrationsanæstesi af perineum og efter paracervikal blokade er der konstateret markant højere koncentrationer af lidocain i navlestrengsblod.

Fosteret er i stand til at omsætte lidocain. Koncentrationen i fosterets blod er ca. 60 % af koncentrationen i moderens blod. På grund af en lavere plasmaproteinbinding i fosterblod er koncentrationen af det farmakologisk aktive frie lidocain 1,4 gange højere end koncentrationen hos moderen. Lidocain udskilles i human mælk i små mængder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt udviklingstoksicitet.

**Toksicitet efter en enkeltdosis**

Der er udført talrige studier af lidocains akutte toksicitet hos en række dyrearter. Toksicitet optrådte i form af CNS‑symptomer. Disse omfattede også konvulsion med dødelig udgang.

Hos mennesker er der rapporteret om toksiske plasmakoncentrationer af lidocain, som førte til kardiovaskulære eller centralnervøse symptomer i området 5‑10 mikrog/l.

**Mutagent og tumorfremkaldende potentiale**

Mutagenicitetsstudier med lidocain viste negative resultater. Der er dog fundet tegn på, at en metabolit af lidocain, 2,6‑xylidin, der optræder hos rotter og muligvis også hos mennesker, kan være mutagen. Den mutagene virkning blev iagttaget i *in vitro*-forsøg med meget høje, næsten toksiske doser af metabolitten.

På nuværende tidspunkt er der ingen indikationer på en mutagen virkning af lidocain i sig selv.

I et karcinogenicitetsstudie med transplacental eksponering for 2,6‑xylidin hos rotter og efterfølgende behandling med det samme stof i 2 år blev der påvist tumorfremkaldende potentiale. Denne meget følsomme test påviste forekomsten af godartede og ondartede tumorer i næsehulen (*ethmoturbinalia*).

Det kan ikke helt udelukkes, at disse resultater har relevans hos mennesker i tilfælde, hvor der administreres høje doser over længere perioder. Idet lidocain normalt ikke anvendes over længere perioder, forventes der dog ingen risici, såfremt det anvendes i henhold til anvisningerne.

**Reproduktionstoksicitet**

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet afslørede ikke embryotoksiske eller teratogene virkninger. Der er kun observeret reduktion af fostervægten.

Ved administration hos drægtige rotter i doser, der svarer til de terapeutiske maksimaldoser hos mennesker, er der set neurologiske adfærdsafvigelser hos afkommet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Lidocainhydrochlorid er uforligeligt med opløsninger, der indeholder natriumbicarbonat, med injicerbare præparater af amphotericin B, methohexitonnatrium, phenytoin og andre alkaliske opløsninger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år

**Efter første åbning**

Åbnede beholdere må ikke opbevares til senere anvendelse (se pkt. 6.6). Injektionsvæsken skal administreres umiddelbart efter åbning af beholderen. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse, brugerens eget ansvar.

**Efter fortynding**

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C, hvis det fortyndes i natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml glucoseopløsning (5 %) til en endelig lidocainkoncentration på 2 mg/ml til 5 mg/ml. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml leveres i ampuller af polypropylen.

Pakningsstørrelser:

2 ml ampuller i pakker med 5, 10, 20, 50 eller 100 stk.

5 ml ampuller i pakker med 5, 10, 20, 50 eller 100 stk.

10 ml ampuller i pakker med 5, 10, 20, 50 eller 100 stk.

20 ml ampuller i pakker med 5, 10, 20, 50 eller 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Kompatabilitet

Lidocaine "Noridem" 20 mg/ml kan fortyndes i 9 mg/ml natriumchloridopløsning (0,9 %) eller 50 mg/ml glukose (5 %).

Må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs og så godt som fri for partikler, og hvis beholderen og dens lukning er ubeskadiget.

Beholderne er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel og beholderen skal bortskaffes efter åbning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71493

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-