

1. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lidokain "Aguettant",**

**injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

30700

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lidokain "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

Hver 5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

Hver 10 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

20 mg/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

Hver 5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

Hver 10 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg lidocainhydrochlorid (som lidocainhydrochloridmonohydrat).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

10 mg/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2,8 mg svarende til 0,12 mmol natrium.

Hver 5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 14 mg svarende til 0,6 mmol natrium.

Hver 10 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 28 mg svarende til 1,2 mmol natrium

20 mg/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2,0 mg svarende til 0,09 mmol natrium.

Hver 5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg svarende til 0,4 mmol natrium.

Hver 10 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg svarende til 0,9 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar og farveløs opløsning.

pH: 5,0 til 6,5.

Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lidokain "Aguettant" 10 mg/ml er indiceret til:

* lokalanæstesi og perifer nerveblokade hos voksne og børn over 2 år,
* intravenøs regional anæstesi til overekstremiteter hos voksne.

Lidokain "Aguettant" 20 mg/ml er indiceret til:

* lokalanæstesi og perifer nerveblokade hos voksne,
* intravenøs regional anæstesi til overekstremiteter hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Lidokain "Aguettant" må kun bruges af eller under opsyn af læger med erfaring i anæstesi og genoplivning. Genoplivningsudstyr skal være ved hånden ved administration af anæstesi.

Dosen skal justeres i henhold til patientens reaktion, administrationsstedet og den forventede varighed af det kirurgiske indgreb.

Den laveste koncentration og den laveste dosis, som opnår den nødvendige effekt, skal gives.

* **Lokalanæstesi og anæstesi ved perifer nerveblokade**

Til infiltrationsanæstesi og anæstesi ved perifer nerveblokade er den sædvanlige totaldosis af lidocain er 3-5 mg/kg

Generelt må den maksimale anbefalede samlede dosis af lidocain ikke overstige 200 mg, men afhængigt af indgrebet og patientfaktorer kan højere maksimale doser være nødvendige.

Det volumen af opløsning, som anvendes, spiller en rolle i størrelsen af området, som anæstesimidlet spredes til.

Hvis lidocain anvendes intravenøst til forebyggelse af smerter, der fremkaldes af lægemidler ved injektion, skal det administreres i en dosis på 10 til 40 mg via kort bolus inden den smertefulde procedure. I sådanne tilfælde udgør den administrerede dosis et volumen på under halvdelen af den fyldte injektionssprøjte på 10 ml. Den overskydende dosis skal tømmes fra 10 ml-sprøjten før injektion. Mindre sprøjter, som er mere passende til administration af den anbefalede dosis, bør tages i betragtning.

* **Intravenøs regional anæstesi (IVRA) til overekstremiteter**

Den sædvanlige totaldosis af lidocain er 3 mg/kg.

Afhængigt af indgrebet og patientfaktorer bør der anvendes 100-200 mg. Den maksimale enkeltdosis må ikke overstige 200 mg og 3 mg/kg.

Lægemiddelformen (fyldt injektionssprøjte) anses ikke for at være egnet til IVRA i underekstremiteterne.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre patienter beregnes doserne individuelt ud fra patientens alder og legemsvægt. Doser skal muligvis tilpasses, da hjertets minutvolumen og blodgennemstrømning i leveren aftager med fremskreden alder, hvilket angiver en reduceret clearance af lidocain (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Patienter skal monitoreres, da nedsat nyrefunktion kan forårsage toksiske effekter som følge af ophobning af aktive metabolitter (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosen skal muligvis tilpasses som følge af reduceret clearance og øget halveringstid af lidocain.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosen skal muligvis reduceres til halvdelen hos patienter med hjerte- eller leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Patienter med hjerteinsufficiens*

Dosen skal muligvis reduceres til halvdelen hos patienter med hjerte- eller leverinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Andre særlige populationer*

Dosen skal muligvis reduceres hos patienter med dårlig almentilstand eller hos patienter med reduceret proteinbindingskapacitet (f.eks. som følge af nyreinsufficiens, leverinsufficiens, kræft, graviditet).

*Pædiatrisk population*

Lidokain "Aguettant" 20 mg/ml bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af sikkerhedsmæssige betænkeligheder for toksiske reaktioner (se pkt. 4.8 og 4.9).

* **Lokalanæstesi og anæstesi ved perifer nerveblokade**

Børn og unge (2-18 år)

Til infiltrationsanæstesi og anæstesi ved perifer nerveblokade beregnes doserne individuelt i henhold til patientens alder, kropsvægt og arten af proceduren.

Den sædvanlige dosis til børn (2-11 år) og unge (12-18 år) er 3-4 mg/kg kropsvægt. Til beregning skal den gennemsnitlige aldsvægt tages i betragtning for overvægtige børn.

Den administrerede dosis kan udgøre et volumen på mindre end en halv 10 ml-sprøjte. Den nødvendige dosis skal beregnes, og den overskydende dosis skal tømmes fra 10 ml-sprøjten før injektion i barnet. For den resterende dosis i sprøjten anbefales langsomme trinvise injektioner.

Barnets adfærd under behandlingen skal overvåges nøje.

Børn under 2 år

Lidokain "Aguettant" bør ikke anvendes til børn under 2 år, da sikkerhed og effektivitet ikke er fastlagt.

Ved intravenøs til forebyggelse af den smerte, der fremkaldes af lægemidler ved injektion, er doseringen til unge (12-18 år) den samme som til voksne.

Lidokain ”Aguettant” bør ikke anvendes intravenøst hos børn under 12 år på grund af sikkerhedsmæssige betænkeligheder for toksiske reaktioner (se pkt. 4.8 og 4.9).

* **Intravenøs regional anæstesi (IVRA) til overekstremiteter**

Lidokain "Aguettant" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af sikkerhedsmæssige betænkeligheder for toksiske reaktioner (se pkt. 4.8 og 4.9).

**Administration**

Administrationsmetoden varierer afhængigt af proceduren.

Lidokain "Aguettant" kan administreres via intravenøs injektion (intravenøs anvendelse) eller infiltrationsinjektion (Intrakutan, subkutan eller submukosal anvendelse) i området omkring de perifere nerver.

Lidokain "Aguettant" er en fyldt injektionssprøjte klar til administration, som ikke er beregnet til anvendelse med en elektronisk injektionssprøjtepumpe.

*Intravenøs regional anæstesi (IVRA)*

Korrekt tourniquet-teknik, der er specifik for ekstremiteterne, er essentiel i udførelsen af intravenøs regional anæstesi.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, lokalanæstesimidler af amid-typen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lidocain skal anvendes med forsigtighed hos patienter med:

* epilepsi: patienter med epileptiske anfald skal monitoreres meget nøje for manifestation af symptomer i centralnervesystemet. Lave doser af lidocain kan desuden øge krampevillighed;
* nyre- eller leverinsufficiens;
* myasthenia gravis;
* blokering af hjertets ledningssystem som følge af det forhold, at lokalanæstesimidler kan hæmme atrioventrikulær overledning;
* patienter med nedsat kardiovaskulær funktion;
* bradykardi;
* respirationsdepression;
* ældre og alment debile patienter;
* koagulationsdefekt eller behandling med antikoagulans (f.eks. heparin), non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID’er) eller plasmasubstitutter, da utilsigtet beskadigelse af blodkarrene kan medføre alvorlig blødning.

Utilsigtet intravaskulær administration eller overdosering kan forårsage høje koncentrationer af lidocain i blodet, hvilket kan forårsage akutte symptomer på toksicitet i centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Utilsigtede intravaskulære injektioner i hoved og hals kan forårsage symptomer i hjernen, selv ved lave doser.

Der skal også udvises forsigtighed, hvis lokalanæstesimidlet skal injiceres direkte i det betændte (inficerede) væv på grund af øget systemisk absorption forårsaget af højere blodgennemstrømning og reduceret effekt på grund af den lavere pH i det betændte væv.

Der er efter markedsføring blevet rapporteret chondrolyse hos patienter, som får kontinuerlig intraartikulær infusion af lokalanæstesimidler efter operation. Størstedelen af rapporterede tilfælde af chondrolyse har involveret skulderleddet. Da der er flere bidragende faktorer og uoverensstemmelse i faglitteraturen med hensyn til virkningsmekanismen. Er der ikke blevet etableret en årsagssammenhæng.

Paracervikal blokade kan undertiden forårsage føtal bradykardi eller takykardi, så den føtale hjertefrekvens skal omhyggeligt monitoreres (se pkt. 4.6).

Efter fjernelse af tourniquet efter intravenøs regional anæstesi (IVRA) er der en øget risiko for bivirkninger. Tourniquet bør ikke løsnes inden for 20 minutter efter injektion.

Dette lægemiddel indeholder natrium

*Lidokain "Aguettant" 10 mg/ml*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 1,2 mmol (28 mg) natrium pr. 10 ml fyldt injektionssprøjte, svarende til 1,4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Lidokain "Aguettant" 20 mg/ml*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml eller 10 ml fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Farmakodynamiske interaktioner

*Antiarytmika, klasse I*

Samtidig administration af lidocain og andre klasse I antiarytmika bør undgås på grund af risikoen for skadelige virkninger på hjertet.

*Andre antiarytmika*

Hvis lidocain kombineres med andre antiarytmika, såsom betablokkere eller calciumblokkere, kan det forstærke den hæmmende effekt på atrioventrikulær og intraventrikulær overledning og på kontraktilitet.

*Kombination med andre lokalanæstesimidler*

Kombination af forskellige lokalanæstesimidler kan medføre additive effekter på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

*Muskelrelakserende midler*

Effekten af muskelrelakserende midler (f.eks. suxamethoniumchlorid) forlænges ved anvendelse af lidocain.

*Sedativer, hypnotika*

Lidocain skal indgives med passende forsigtighed hos patienter, der får lægemidler med sedativer, som også påvirker funktionen af centralnervesystemet, og som derfor kan ændre toksiciteten af lidocain. Der kan være en additiv effekt mellem den lokalbedøvende effekt og sedativer eller hypnotika.

*Flygtige anæstetika*

Hvis lidocain og flygtige anæstetika indgives samtidig, kan den depressive effekt af begge forstærkes.

*Lægemidler, der kan sænke krampetærsklen*

Da lidocain i sig selv kan sænke krampetærsklen, kan samtidig administration af andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (f.eks. tramdol eller bupropion), øge risikoen for krampeanfald.

*Lægemidler, der kan hæve krampetærsklen*

Samtidig administration af diazepam hæver tærsklen for lidocain til at fremkalde kramper. Dette skal huskes ved monitorering af patienter for tegn på toksicitet forbundet med lidocain.

*Vasokonstriktorer*

Den lokalbedøvende virkning forlænges ved kombination med en vasokonstriktor, f.eks. epinefrin. Hvis lidocain gives som antiarytmika, kan yderligere medicinering med epinefrin eller norepinefrin medføre potensering af de skadelige virkninger på hjertet.

Farmakokinetiske interaktioner

Lidocain metaboliseres hovedsagligt via cytokrom P 450-isoenzymerne CYP 3A4 og CYP 1A2 (se pkt. 5.2). Samtidig administration med aktive stoffer, der er substrater, hæmmere eller inducere af leverenzymer, isoenzym CYP3A4 og CYP1A2, kan påvirke farmakokinetikken af lidocain og derfor også effekten.

*Hæmmere af CYP 3A4 og/eller CYP 1A2*

Samtidig administration af lidocain og hæmmere af CYP3A4 og/eller CYP1A2 kan medføre accelererede koncentrationer af lidocain i plasma. Øgede plasmaniveauer er blevet rapporteret for f.eks.:

* Amiodaron (CYP3A4-hæmmer)  
  Amiodaron reducerer metabolisme af lidocain i leveren, hvilket medfører risiko for højere niveauer af lidocain med efterfølgende stigning i neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal foretages klinisk monitorering, EKG og slutteligt kontrol af koncentrationen af lidocain i plasma. Dosering af lidocain skal om nødvendigt monitoreres under og efter behandling med amiodaron.
* Cimetidin (CYP3A4- og CYP1A2-hæmmer)  
  Cimetidin anvendt ved doser svarende til eller højere end 800 mg/dag: stigning i koncentrationen af lidocain i plasma med efterfølgende stigning i neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal foretages kliniske undersøgelser, EKG og i sidste ende kontrol af koncentrationen af lidocain i plasma. Dosering af lidocain skal om nødvendigt monitoreres under og efter behandling med cimetidin.
* Fluvoxamin (CYP3A4- og CYP1A2-hæmmer)  
  Stigning i niveauet af lidocain, hvilket øger risikoen for neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal foretages klinisk monitorering, EKG og i sidste ende kontrol af koncentrationen af lidocain i plasma. Dosering af lidocain skal om nødvendigt monitoreres under og efter forbindelsen.
* Betablokkere (undtagen esmolol)  
  Lidocain intravenøst: stigning i niveauet af lidocain med efterfølgende stigning i neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal foretages klinisk monitorering, EKG og i sidste ende kontrol af koncentrationen af lidocain i plasma. Dosering af lidocain skal om nødvendigt monitoreres under og efter behandling med betablokkere.
* Andre kendte hæmmere af CYP3A4  
  Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin), antimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol).
* Andre kendte hæmmere af CYP1A2  
  Ciprofloxacin.

*Hæmmere af CYP 3A4 og/eller CYP 1A2*

Aktive stoffer, som inducerer CYP3A4 og/eller CYP 1A2, såsom barbiturater (hovedsagligt phenobarbital), carbamazepin, phenytoin eller primidon accelererer clearance af lidocain i plasma og reducerer derved effekten af lidocain.

*Andre farmakokinetiske interaktioner*

Lægemidler, som ændrer metabolisme, blodgennemstrømning i leveren, hjertets minutvolumen eller perifer fordeling af lidocain, kan påvirke plasmaniveauerne af lidocain.

Lægemidler som forårsager hypokaliæmi

De elektrofysiologiske effekter af lidocain afhænger i høj grad af den ekstracellulære koncentration af kalium og kan næsten blokeres helt af hypokaliæmi. Samtidig administration af lægemidler, som kan forårsage alvorlig hypokaliæmi (f.eks. acetazolamid, slyngediuretika og thiazider), skal derfor undgås eller anvendes under nøje monitorering af serumkoncentrationen af kalium.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af lidocain til gravide kvinder.

Lidocain krydser placentabarrieren (se pkt. 5.2). Det er rimeligt at antage, at et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder har fået lidocain. Indtil nu er ingen specifikke reproduktionsforstyrrelser blevet rapporteret, dvs. ingen øget forekomst af misdannelser eller direkte eller indirekte påvirkning af fosteret. Risiciene for mennesker er dog ikke blevet fuldt undersøgt.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ved kortvarig anvendelse under graviditet og fødsel skal fordelene overvejes i forhold til risiciene. Paracervikal blokade eller pudendusblokade med lidocain øger risikoen for reaktioner såsom bradykardi/takykardi hos fosteret. Fosterets hjertefrekvens skal derfor nøje monitoreres.

Amning

Lidocain udskilles i human mælk i små mængder. Anvendelse af lidocain ved de anbefalede doser vil sandsynligvis ikke påvirke et barn, som ammes. Amning kan derfor fortsætte under behandling med lidocain.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af lidocain på fertilitet.

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

Ikke mærkning.

Lidokain "Aguettant" påvirker muligvis evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Efter injektion af lokalanæstesimiddel kan der forekomme forbigående sansetab og/eller motorisk blokade. Indtil virkningen aftager, må patienter ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofil

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger af lidocain afhænger af dosen, administrationsvejen og patientens individuelle sensibilitet.

Bivirkninger relateret til lokalanæstesimidler er sjældne ved fravær af overdosering, abnormt hurtig systemisk absorption eller utilsigtet intravaskulær injektion. I sådanne tilfælde kan de være meget alvorlige, særligt hvad angår neurologisk og hjertefunktion.

Bivirkninger forårsaget af lidocain kan være vanskelige at skelne fra de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. hypotension, bradykardi), hændelser forårsaget direkte (f.eks. neurologiske læsioner) eller indirekte af kanylestik.

Symptomer på lokal toksicitet kan forekomme efter administration af lidocain. Systemiske skadelige virkninger kan forventes ved plasmakoncentrationer af lidocain, som overstiger 5-10 mg/l. De manifesteres i form af både centralnervesymptomer og kardiovaskulære symptomer.

Potentielle bivirkninger efter administration af lidocain som lokalanæstesimiddel er stort set de samme som dem, der forekommer ved anvendelse af andre lokalanæstesimidler af amidtypen.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne angivet i dette afsnit hører ind under de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende tabel viser bivirkninger forbundet med anvendelse af lidocain som anæstesimiddel.

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Hyppighed ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  |  | Methæmo-globinæmi |
| Immunsystemet |  |  |  | Allergisk reaktion\*, anafylaktoide reaktioner, bronchospasme, og i alvorlige tilfælde anafylaktisk shock |  |  |
| Nervesystemet |  | Paræstesi, bevidstheds-tab.  Forbigående neurologiske symptomer. |  | Neuropati, kramper (overdosis), vedvarende anæstesi, parese, hovedpine ledsaget af tinnitus og lysfølsomhed.  Kranienerve-læsioner, neurosensorisk døvhed. Lokal anvendelse i brystkassen eller hovedet/nakken kan inducere sympatikus-blokade, hvilket resulterer i forbigående symptomer, såsom Horners syndrom, Harlekin syndrom. |  |  |
| Hjerte |  | Bradykardi |  | Arytmi, myokardie-depression eller muligvis hjertestop (overdosis eller utilsigtet intravaskulær injektion) |  |  |
| Øjne |  |  |  | Dobbeltsyn |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Respirations-depression |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension, Hypertension |  |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning |  |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  |  | Udslæt, nældefeber, ødem |  |  |

\* Hudtest for allergi over for lidocain betragtes ikke som pålidelig

Pædiatrisk population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Andre særlige populationer

Forekomsten af bivirkninger kan være øget hos ældre patienter.

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

**4.9 Overdosering**

Afhængigt af individuel sensibilitet kan toksiske reaktioner forekomme fra en koncentration på cirka 5-10 mg lidocain per liter og opefter i veneblod.

Den dødelige plasmakoncentration for mennesker er mellem 6 og 33 mg lidocain per liter.

En overdosis eller utilsigtet intravaskulær injektion kan forårsage for høje plasmakoncentrationer af lidocain. Dette kan medføre tegn på akut toksicitet, som kan resultere i meget alvorlige bivirkninger. De toksiske effekter af lidocain afhænger af niveauet af plasmakoncentration. Jo højere plasmakoncentration og jo hurtigere, den stiger, desto hyppigere og alvorligere er de toksiske reaktioner. Sådanne toksiske reaktioner vedrører centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Symptomer

Lave toksiske overdoser af lidocain resulteret i stimulering af centralnervesystemet. Høje overdoser, som forårsager høje toksiske plasmakoncentrationer, forårsager svækkelse af de centrale funktioner.

Toksicitet i centralnervesystemet er en gradvis reaktion med tegn og symptomer af tiltagende sværhedsgrad.

Til at begynde med ses symptomer, såsom: svimmelhed, vertigo, ophidselse, hallucination, eufori, ængstelse, gaben, logorrhoe, hovedpiner, kvalme, opkastning, labial paræstesi, følelsesløshed i tungen, tinnitus og dysartri, svækket hørelse og syn.

Andre subjektive symptomer i centralnervesystemet inkluderer: desorientering, lejlighedsvis følelse af døsighed. Takykardi, hypertension og blussen er også blevet rapporteret.

Disse advarselstegn nødvendiggør omhyggelig overvågning: muskeltrækninger, rysten, skælven og generaliserede anfald. Samtidig administration af diazepam hæver tærsklen for lidocains fremkaldelse af kramper. Dette skal huskes ved monitorering af patienter for tegn på toksicitet forbundet med lidocain.

I tilfælde af administration af meget høje doser: generaliseret svækkelse af centralnervesystemet, respirationsdepression, koma og respirationsophør.

Der kan i alvorlige tilfælde ses kardiovaskulær toksicitet: hjerterytmeforstyrrelser såsom ventrikulær ekstrasystole, ventrikelflimren, ikke palpabel puls, bleghed, signifikant bradykardi, atrioventrikulære overledningsforstyrrelser, reduktion af hjertets kontraktilitet, hypotension og hjertestop.

Behandling

Hvis der forekommer tegn på akut toksicitet under administration af lokalanæstesimidlet, skal administration af anæstesimidlet straks stoppes. Intravenøs væske skal gives for at forhindre hypoxi og acidose, som forstærker systemisk toksicitet forbundet med lokalanæstesimidlet (LAST), og som forværrer progression til hjertesvigt og krampeanfald.

Hvis patienten får kramper, skal oxygenbehandling opretholdes og kredsløbsfunktion støttes. Hvis nødvendigt skal der gives antiepileptika. Brug af intravenøs lipidemulsion skal overvejes.

Hvis der tydeligvis er svækket kardiovaskulær funktion (hypotension, bradykardi), skal der overvejes behandling, som involverer substitution af intravaskulær væske, vasopressor-, chronotrope og/eller inotropiske lægemidler.

I tilfælde af hjertestop, skal hjertestopbehandling øjeblikkeligt indledes. Længerevarende genoplivningstiltag kan være nødvendigt for et vellykket resultat.

Patienter med manifesterede tegn på LAST skal monitoreres i mindst 12 timer, da svækket kardiovaskulær funktion kan vedvare eller gentage sig efter behandling.

Centralt virkende analeptika er kontraindiceret.

Der er ingen specifik modgift.

Lidocain kan ikke elimineres ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, lokal, amider, ATC-kode: N01BB02.

Lidocain er et lokalt anæstesimiddel af amidtypen.

Lidocain reducerer permeabiliteten af cellemembraner for kationer, særligt natriumioner og ved høje koncentrationer også for kaliumioner. Afhængigt af koncentrationen af lidocain resulterer dette i reduceret irritabilitet af nervefibre, da stigningen i permeabiliteten af natrium, som skaber aktionspotentialet, er langsommere. Indefra cellen kommer lidocain-molekylet ind i den åbne natriumkanal og blokerer den ved at binde til en specifik receptor. En direkte effekt af optagelse af lidocain i cellemembranen er meget mindre relevant.

Da lidocain, inden det når virkningsstedet, skal passere ind i cellen, afhænger effekten af dets pKa og af pH-værdien i miljøet, dvs. af proportionen af den frie base, som er den molekyledel, der overvejende migrerer gennem nervefibernes lipofile membraner.

I betændt væv er den lokale bedøvende virkning reduceret på grund af den lavere pH i disse områder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Plasmaniveauer afhænger af stedet og administrationsmetoden. Der er dog et dårligt forhold mellem mængden af lokalanæstesimiddel injiceret og spidsværdierne i plasma.

Maksimale koncentrationer opnås inden for højst 30 minutter, men hos størstedelen af patienter opnås maksimale koncentrationer inden for 10-20 minutter.

Efter intramuskulær injektionaf 400 mg lidocain-hydrochloridmonohydrat til intercostalblokade er den maksimale plasmakoncentration (Cmax) blevet bestemt at være 6,48 mg/l, nået efter 5-15 min. (tmax).

Efter subkutan indgift nåede Cmax værdier op på henholdsvis 4,91 mg/l (vaginal injektion) eller 1,95 mg/l (abdominal injektion). I et forsøg med 5 raske frivillige deltagere nåede Cmax værdien 0,31 mg/l efter maxillær-buccal infiltrationsanæstesi med 36 mg lidocain ved brug af en 2 % opløsning.

Fordeling

Lidocain følger en tofaset eliminationskinetik. Efter intravenøs administration fordeles det aktive stof først hurtigt fra det centrale rum til højt perfunderede væv og organer (alfa-distributionsfase). Denne fase efterfølges af omfordeling til skeletmuskulaturen og fedtvæv. Halveringstiden i alfadistributionsfasen er cirka 4-8 minutter. Distribution til perifert væv forventes at forekomme inden for 15 min.

Frekvensen af plasmaproteinbinding er cirka 60-80 procent hos voksne. Dette afhænger af koncentrationen af det aktive stof og desuden af koncentrationen af alfa-1-syre glykoprotein (AAG). AAG er et protein i den akutte fase, som binder fri lidocain, og som kan være øget f.eks. efter traume, operation eller forbrændinger afhængigt af patientens patofysiologiske tilstand. I modsætning dertil er det blevet påvist, at koncentrationer af AAG er lav hos nyfødte børn og patienter, som lider af nedsat leverfunktion, hvilket medfører en markant reduktion i proteinbinding af lidocain i plasma.

Fordelingsvolumenet ved ligevægtstilstand er 91 liter. Fordelingsvolumenet kan være ændret hos patienter, som lider af anden sygdom, f.eks. hjerteinsufficiens, leverinsufficiens eller nyreinsufficiens.

Biotransformation

Lidocain metaboliseres hurtigt i leveren af monooxygenaser, primært via oxidativ N-dealkylering, hydroxylering ved den aromatiske ring og hydrolyse af amidforbindelsen. Hydroxylerede derivater gennemgår konjugation.

I alt metaboliseres cirka 90 % lidocain til 4-hydroxy-2,6-xylidin, til 4-hydroxy-2,6-xylidin glucuronid og til et lavere niveau af de aktive metabolitter monoethyl-glycin-xylidid (MEGX) og glycin-xylidid (GX).

Sidstnævnte kan ophobe sig under længerevarende infusion eller ved tilstedeværelse af alvorlig nyreinsufficiens på grund af deres længere halveringstid sammenlignet med lidocain selv. Ved tilstedeværelse af leversygdomme kan stofskiftet være reduceret med 10-50 procent i forhold til normalt.

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

Elimination

Under 10 procent af lidocain udskilles uændret i urinen. Den resterende del udskilles i form af metabolitter.

Halveringstiden for elimination er 1,5-2 timer hos voksne og cirka 3 timer hos nyfødte. Denne eliminationshalveringstid kan være øget i tilfælde af alvorligt hjertesvigt (op til 4-12 timer) eller kronisk leversygdom (op til 4,5-6 timer).

Halveringstiderne af de aktive metabolitter monoethyl-glycin-xylidid (MEGX) og glycin-xylidid (GX) er hhv. 2-6 timer og 10 timer. Da deres halveringstid i plasma er længere end lidocains, kan ophobning af metabolitter, særligt GX, forekomme ved længerevarende infusion.

Endvidere afhænger eliminationshastigheden af pH-værdien. Den kan øges ved at tilsætte syre til urinen. Clearance i plasma er cirka 0,95 ml/min.

Blodgennemstrømningen gennem leveren lader til at begrænse hastigheden af lidocain-metabolisme.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Halveringstiden af lidocain i plasma lader til at være uændret med undtagelse af ophobning af GX under infusion i 12 timer eller mere. Denne ophobning lod til at være forbundet med langvarig administration af lægemidlet. Hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens var clearance af lidocain imidlertid cirka halveret, og halveringstiden af lidocain var cirka dobbelt så lang som hos raske patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Plasmahalveringstidenaf lidocain og dets metabolitter kan være forlænget. Der forventes endvidere signifikant indvirkning på farmakokinetik og doseringskrav af lidocain hos patienter med nedsat perfusion af leveren, f.eks. efter akut hjerteinfarkt, ved tilstedeværelse af hjerteinsufficiens, leversygdom eller højresidig hjerteinsufficiens.

*Ældre*

Eliminationshalveringstiden og fordelingsvolumenet kan se ud til at være forlænget og øget hos ældre patienter på grund af hjertets reducerede minutvolumen og/eller den reducerede blodgennemstrømning i leveren.

*Kvinder som er gravide eller ammer*

Lidocain krydser placentabarrieren ved simpel diffusion og når fosteret inden for et par minutter efter indgift.

Efter paracervikal blokade er der blevet set markant højere koncentrationer af lidocain i navleblod.

Fosteret er i stand til at metabolisere lidocain. Niveauet i fosterblod er cirka 60 % af koncentrationen i moderens blod. På grund af lav plasmaproteinbinding i fosterblod er koncentrationen af det farmakologisk aktive fri lidocain 1,4 gange koncentrationen hos moderen.

Lidocain udskilles kun i små mængder i modermælk.

Pædiatrisk population

Hos nyfødte spædbørn er niveauerne af α1-syre glykoprotein lave og proteinbinding kan være reduceret. Da den frie fraktion kan være højere, anbefales det ikke at bruge lidocain hos nyfødte børn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyreforsøg bestod toksiciteten rapporteret efter administration af høje doser af lidocain af effekter på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Lidocain udviste ikke genotoksisk potentiale i *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetstests. 2,6-xylidin, en metabolit af lidocain, udviste evidens på genotoksisk aktivitet.

Der er ikke blevet udført kræftstudier med lidocain. 2,6-xylidin er blevet påvist at have karcinogent potentiale i prækliniske toksikologiske undersøgelser, som evaluerer kronisk eksponering. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

I undersøgelser af reproduktionstoksicitet forbundet med lidocain blev toksiske indvirkninger på embryo eller foster detekteret ved doser på 25 mg/kg administreret subkutant hos kaniner. Ved doser under det toksiske område for moderrotten havde lidocain ingen indvirkning på afkommets udvikling efter fødslen. Reduceret fertilitet hos hanrotter eller hunrotter forbundet med lidocain blev ikke observeret.

Lidocain krydser placentabarrieren ved simpel diffusion (se pkt. 5.2).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning: Produktet skal anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den uåbnede blisterpakning, indtil den skal bruges.

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 eller 10 ml fyldt injektionssprøjte af polypropylen, gradueret – i trin på 0,5 ml fra 0 til 5 eller 10 ml, individuelt pakket i en blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 fyldte injektionssprøjter, i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Brugsanvisning**

Klargør omhyggeligt den fyldte injektionssprøjte som følger

Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte efter brug. MÅ IKKE GENBRUGES.

Indholdet i uåbnede og ubeskadigede blisterpakninger er sterilt og må ikke åbnes før brug.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration. Der må kun bruges en farveløs opløsning, som er fri for partikler eller præcipitater.

Lægemidlet må ikke anvendes, hvis den anbrudssikrede forsegling på injektionssprøjten er brudt.

Den fyldt injektionssprøjtes udvendige overflade er steril, indtil blisterpakningen åbnes.

Når det håndteres ved brug af aseptisk teknik, kan lægemidlet anbringes i et sterilt felt.

1) Træk den fyldte injektionssprøjte ud af den sterile blisterpakning.

|  |  |
| --- | --- |
|  | 2) Tryk på stemplet for at frigøre proppen. Steriliseringsprocessen kan have fået spunsen til at sætte sig fast på den fyldte injektionssprøjtes krop. |
|  | 3) Drej endehætten af for at bryde forseglingen. Rør ikke den eksponerede luerforbindelse for at undgå kontaminering. |
|  | 4) Kontrollér, at den fyldte injektionssprøjtes forseglingsspids er kommet helt ud. Hvis det ikke er tilfældet, udskiftes hætten, og der vrides igen. |
|  | 5) Fjern luft ved at trykke forsigtigt på stemplet, og tøm, hvis relevant, den overskydende dosis før injektion. |

6) Tilslut den fyldte injektionssprøjte til adgangsenheden eller til nålen. Pres langsomt stemplet ind for at injicere det nødvendige volumen.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg/ml: 59263

20 mg/ml: 59264

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. juli 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. november 2024