

 8. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lidokain/Adrenalin "Aguettant", injektionsvæske, opløsning**

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

33833

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lidokain/Adrenalin "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder lidocainhydrochloridmonohydrat svarende til 10 mg lidocainhydrochlorid og adrenalintartrat svarende til 5 mikrogram adrenalin.

Hver ampul med 10 ml indeholder lidocainhydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg lidocainhydrochlorid og adrenalintartrat svarende til 50 mikrogram adrenalin.

Lidokain/Adrenalin "Aguettant "20 mg/ml + 5 mikrogram/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder lidocainhydrochloridmonohydrat svarende til 20 mg lidocainhydrochlorid og adrenalintartrat svarende til 5 mikrogram adrenalin.

Hver ampul med 10 ml indeholder lidocainhydrochloridmonohydrat svarende til 200 mg lidocainhydrochlorid og adrenalintartrat svarende til 50 mikrogram adrenalin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2,48 mg natrium og 0,5 mg natriummetabisulfit (E223).

Hver ampul med 10 ml indeholder 24,8 mg natrium og 5 mg natriummetabisulfit (E223).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar, farveløs, vandig opløsning, som praktisk taget ikke indeholder synlige partikler.

pH = 3,0 til 4,0

Osmolalitet:

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

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" er indiceret til lokal- eller regionalanæstesi.

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml er beregnet til voksne og børn over 1 år.

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml er beregnet til voksne og børn over 12 år.

**4.2 Dosering og administration**

Lidocain/adrenalin må kun anvendes af eller under opsyn af en læge med erfaring i regionalanæstesi. Der skal gives den laveste koncentration og den lavest mulige dosis, hvormed der kan opnås tilstrækkelig anæstesi (se pkt. 4.4)

Dosis skal justeres efter patientens alder, vægt og tilstand.

Dosering

Voksne

De anbefalede doser af lidocain/adrenalin til voksne er angivet i tabel 1.

**Tabel 1: Anbefalet dosering hos voksne**

| Indikation | Lidocain/hydrochlorid |
| --- | --- |
| Koncentration | Dosis | Anbefalet totaldosis |
| *Infiltrationsanæstesi* | 10 mg/ml20 mg/ml | 1-20 ml0,5-10 ml | 10-200 mg10-200 mg |
| *Perifer nerveblokade* |  |  |  |
| Blokade af plexus brachialis | 10 mg/ml20 mg/ml | 20-35 ml10-17,5 ml | 200-350 mg200-350 mg |
| Paravertebral blokade | 10 mg/ml20 mg/ml | 3-5 ml1,5-2,5 ml | 30-50 mg (pr. segment)30-50 mg (pr. segment) |
| Interkostal nerveblokade | 10 mg/ml20 mg/ml | 3-5 ml1,5-2,5 ml | 30-50 mg (pr. segment)30-50 mg (pr. segment) |
| Blokade af iskiasnerve | 10 mg/ml20 mg/ml | 10-40 ml5-20 ml | 100-400 mg100-400 mg |
| Pudendusblokade (i hver side) | 10 mg/ml20 mg/ml | 10-20 ml5-10 ml | 100-200 mg100-200 mg |
| Paracervikal blokade (i hver side) | 10 mg/ml20 mg/ml | 10 ml5 ml | 100 mg100 mg |
| Retrobulbær blokade | 10 mg/ml20 mg/ml | 2-5 ml1-2,5 ml | 20-50 mg20-50 mg |
| *Epiduralanæstesi*  |  |  |  |
| Lumbalanæstesi | 10 mg/ml20 mg/ml | 25-40 ml12,5-20 ml | 250-400 mg250-400 mg |
| Thoraxanæstesi | 10 mg/ml20 mg/ml | 20-30 ml10-15 ml | 200-300 mg200-300 mg |
| Obstetrisk anæstesi | 10 mg/ml20 mg/ml | 20-30 ml10-15 ml | 200-300 mg200-300 mg |
| Kaudal - kirurgisk anæstesi  | 10 mg/ml20 mg/ml | 40 ml20 ml | 400 mg400 mg |

*Anbefalede maksimumdoser*

Den maksimale dosis af lidocainhydrochlorid og adrenalin bør ikke overskride 500 mg.

*Særlige populationer*

*Ældre eller svækkede personer*

Ældre eller svækkede patienter kan være mere følsomme over for standarddoserne, hvilket øger risikoen for og sværhedsgraden af toksiske reaktioner med indvirkning på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system og kræver tæt monitorering. Dosis skal beregnes individuelt ud fra patientens alder og legemsvægt. Dosisjustering kan være nødvendig, eftersom minutvolumen og hepatisk blodgennemstrømning falder med alderen, hvilket kan reducere clearance af lidocain (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Patienten skal monitoreres, eftersom nedsat nyrefunktion kan forårsage toksiske virkninger som følge af akkumulation af aktive metabolitter (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering kan være nødvendig som følge af nedsat clearance og forlænget halveringstid af lidocain.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Det kan være nødvendigt at reducere dosis med op til halvdelen hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Patienter med hjerteinsufficiens*

Det kan være nødvendigt at reducere dosis med op til halvdelen hos patienter med hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Andre særlige populationer*

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med dårlig almentilstand eller hos patienter med nedsat proteinbindingsevne (for eksempel som følge af nyreinsufficiens, leverinsufficiens, cancer, graviditet).

*Pædiatrisk population*

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml bør ikke anvendes til børn i alderen under 12 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed og toksiske reaktioner (se pkt. 4.8 og 4.9).

Unge (12-18 år)

Doseringen er den samme som hos voksne.

Børn i alderen 1 til 11 år

Dosis skal beregnes ud fra vægten, dog højst 7 mg/kg.

Ved beregning hos overvægtige børn skal gennemsnitsvægten i den pågældende aldersgruppe tages i betragtning.

Administration

Administrationsmetoden for lidocain varierer afhængigt af proceduren (infiltrationsanæstesi, intravenøs regionalanæstesi, nerveblokade eller epiduralanæstesi).

Der skal udvises ekstrem forsigtighed for at undgå utilsigtet intravaskulær injektion. Aspiration skal altid udføres med omhu.

Der anbefales en testdosis på 3-5 ml korttidsvirkende lokalanæstetikum til epiduralanæstesi.

Der skal være verbal kontakt med patienten og gennemføres gentagen monitorering af hjertefrekvensen i 5 minutter efter administration af testdosen. Der skal udføres aspiration igen før administration af den fulde dosis. Den fulde dosis skal injiceres langsomt under konstant verbal kontakt med patienten.

Hvis der opstår milde toksiske symptomer, skal administrationen stoppes med det samme.

Til kirurgisk anæstesi (f.eks. epidural administration) skal der generelt anvendes en højere koncentration og dosis (højere end koncentrationen og dosen til postoperativ smertelindring). Om muligt skal der dog anvendes den laveste effektive koncentration og dosis, og maksimumdosen må ikke overskrides.

Mængden af opløsning har betydning for omfanget af anæstetikummets diffusionsområde.

Opløsningen bør opnå kropstemperatur inden injektionen, eftersom injektion af kold opløsning er smertefuld.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for lidocain og andre lokalanæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for sulfit i anamnesen udgør en kontraindikation for brug af adrenalinholdige lokalanæstetika.
* Lidocain bør ikke anvendes til epiduralanæstesi hos patienter med svær hypotension, såsom kardiogent og hypovolæmisk shock.
* Brug af adrenalin ved anæstesi af organer med endearterier, såsom fingre, tæer, næse, ører og penis, skal undgås.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Administration af regional- eller lokalanæstesi skal ske i et rum med tilstrækkeligt udstyr og personale. Regional- og lokalanæstetiske procedurer skal altid udføres i nærheden af genoplivningsudstyr med undtagelse af de mest banale procedurer. Lægemidler og andre fornødenheder til monitorering og genoplivning skal være inden for rækkevidde.

Ved større blokader skal der indføres en intravenøs kanyle før injektion af lokalanæstetikummet.

Lidocain kan som alle andre lokalanæstetika forårsage akutte toksiske virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system som følge af høje koncentrationer i blodet, især efter utilsigtet intravaskulær administration. Lægen skal være fortrolig med de teknikker, der skal anvendes, og være bekendt med og opmærksom på diagnosticering og behandling af systemisk toksicitet og andre komplikationer, der måtte opstå i forbindelse med brug af lokalanæstetika (se pkt. 4.9).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om hjertestop uden forudgående CNS-symptomer. Disse hjertestop var sandsynligvis et symptom på overdosering som følge af utilsigtet intravaskulær injektion (se pkt. 4.9).

Der skal udvises ekstrem forsigtighed i forbindelse med brug af adrenalinholdige opløsninger hos patienter med svær eller ubehandlet hypertension, hyperthyreoidisme, iskæmisk hjertesygdom, atrioventrikulære ledningsforstyrrelser, cerebrovaskulær insufficiens, diabetes eller andre tilstande, der kan blive forværret af adrenalins virkninger. Adrenalin kan udløse anginasmerter hos patienter med angina.

*Advarsler vedrørende særlige patientgrupper*

For at minimere risikoen for farlige bivirkninger skal der udvises særlige opmærksomhed hos følgende patientgrupper:

* Patienter med delvist eller totalt AV-blok, da lokalanæstetika kan nedsætte myokardiets ledningsevne.
* Ældre patienter og patienter med dårlig almentilstand.
* Patienter med svært nedsat lever- og/eller nyrefunktion.
* Patienter i behandling med klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron) skal overvåges, og ekg-monitorering skal overvejes, eftersom samtidige kardielle virkninger er mulige (se pkt. 4.5).
* Patienter med akut porfyri. Lidokain/Adrenalin "Aguettant" injektionsvæske, opløsning er sandsynligvis porfyrinogen og må kun ordineres på tvingende indikation hos patienter med svære eller presserende tilfælde af akut porfyri. Der skal tages hensigtsmæssige forsigtighedsregler hos alle patienter med porfyri.

Brug af lokalanæstetika i områder med inflammation skal undgås.

Efter markedsføringen er der indberettet kondrolyse hos patienter, der fik postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusion af lokalanæstetika. Størstedelen af de indberettede tilfælde af kondrolyse omhandlede skulderleddet. Som følge af flere medvirkende faktorer og uoverensstemmelser i den videnskabelige litteratur, hvad angår virkningsmekanismen, er årsagssammenhængen ikke klarlagt. Intraartikulær kontinuerlig infusion er ikke en godkendt indikation for lidocain.

*Advarsler vedrørende administrationsteknik*

Epiduralanæstesi kan medføre hypotension og bradykardi. Denne risiko kan nedsættes ved hjælp af intravenøs administration af krystalloide eller kolloide opløsninger.

Der er indberettet sjældne tilfælde af neuropati efter administration af lidocain i høje koncentrationer i det intratekale rum. Der skal monitoreres for tegn på spinalblokade med henblik på at opdage utilsigtet intratekal injektion.

Der er rapporteret om alvorlige bivirkninger med visse lokalanæstetiske teknikker - uafhængigt af det anvendte lokalanæstetikum. For eksempel:

* *Epiduralanæstesi* kan medføre hypotension og bradykardi, især hos hypovolæmiske patienter. Denne risiko kan reduceres ved at fylde kredsløbet med en krystallinsk eller kolloid opløsning inden administration af anæstetikummet. Hypotension skal omgående behandles med intravenøs administration af sympatomimetika. Denne behandling kan om nødvendigt gentages.
* Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med brug af epiduralanæstesi hos patienter med nedsat kardiovaskulær reserve, da de kan have nedsat evne til at kompensere for den lidocainforårsagede forsinkelse af den atrioventrikulære overledning.
* *Paracervikal blokade* påvirker fosteret mere end andre blokader, der anvendes i forbindelse med obstetrik. Fosterets hjerteaktivitet skal monitoreres under paracervikal anæstesi, da der ofte ses føtal bradykardi eller takykardi, som kan være ledsaget af føtal acidose og hypoksi. De potentielle bivirkninger ved paracervikal blokade skal afvejes mod fordelene.
* I forbindelse med *retrobulbær injektion* kan lokalanæstetikummet i sjældne tilfælde sive ind i subaraknoidalrummet og forårsage toksiske reaktioner, selv ved lave doser af lokalanæstetikummet, især midlertidig blindhed, kardiovaskulært kollaps, apnø, krampeanfald etc. Sådanne komplikationer skal opdages og behandles med det samme.
* Der er en lille risiko for persisterende okulær muskeldysfunktion med *retro- og peribulbære injektioner* af lokalanæstetika. De primære årsager omfatter traume og/eller lokale toksiske virkninger på muskel- og/eller nervevæv. Sværhedsgraden af vævsreaktioner afhænger af traumets sværhedsgrad, den anvendte injektionsvæskes styrke og varigheden af vævseksponering for lokalanæstetikummet. Det anbefales derfor at vælge den laveste effektive koncentration og dosis af ethvert lokalanæstetikum. Vasokonstriktorer og andre additiver kan forstærke vævsreaktioner og må kun anvendes på indikation.
* Særdeles injektioner i hoved-/nakkeregionen kan utilsigtet blive givet intravaskulært og forårsage cerebral toksicitet, selv ved lave doser.

*Andre advarsler*

Der skal tages højde for mulig krydsfølsomhed med andre lokalanæstetika af amidtypen.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder 2,48 mg natrium pr. ml, svarende til 1,24% af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Natriummetabisulfit*

Dette lægemiddel indeholder natriummetabisulfit. Kan i sjældne tilfælde medføre overfølsomhedsreaktioner og vejrtrækningsbesvær.

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

*Interaktioner med lidocain*

Farmakodynamiske interaktioner

*Antiarytmika i klasse I*

Samtidig administration af lidocain og andre antiarytmika i klasse I skal undgås på grund af risikoen for alvorlige kardielle bivirkninger.

*Andre antiarytmika*

Hvis lidocain kombineres med andre antiarytmiske lægemidler, såsom betablokkere eller calciumblokkere, kan den hæmmende virkning på den atrioventrikulære og intraventrikulære overledning og på kontraktiliteten være forstærket.

*Kombination med andre lokalanæstetika*

Kombination af forskellige lokalanæstetika kan medføre additive virkninger på det kardiovaskulære system og centralnervesystemet.

*Muskelafslappende midler*

Lidocain forlænger virkningen af muskelafslappende mider (f.eks. suxamethonium).

*Sedativa, hypnotika*

Lidocain skal administreres med forsigtighed hos patienter, der får sedativa, som også påvirker CNS-funktionen og derfor kan ændre lidocains toksicitet. Der kan være en additiv virkning mellem lokalanæstetikummet og sedativa eller hypnotika.

*Flygtige anæstetika*

Hvis lidocain og flygtige anæstetika gives samtidigt, kan den hæmmende virkning af begge midler være forstærket.

*Lægemidler, der kan sænke krampetærsklen*

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

*Lægemidler, der kan hæve krampetærsklen*

Samtidig administration af diazepam hæver tærsklen for lidocain-fremkaldte krampeanfald. Dette skal tages i betragtning i forbindelse med patientmonitorering for tegn på lidocaintoksicitet.

Farmakokinetiske interaktioner

Lidocain metaboliseres primært via cytochrom P450-isoenzymerne CYP3A4 og CYP1A2 (se pkt. 5.2). Samtidig administration af aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller induktorer af leverenzymer eller isoenzym CYP3A4 eller CYP1A2, kan have indvirkning på lidocains farmakokinetik og dermed på dets virkning.

*CYP3A4- og/eller CYP1A2*

Samtidig administration af lidocain og CYP3A4- og/eller CYP1A2 kan medføre accelererede plasmakoncentrationer af lidocain. Der er blandt andet rapporteret om øgede plasmaniveauer med:

* Amiodaron (CYP3A4-hæmmer): Amiodaron reducerer den hepatiske metabolisering af lidocain, hvilket øger risikoen for øgede lidocainniveauer med deraf følgende forøget neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal gennemføres klinisk monitorering, ekg og kontrol af plasmakoncentrationen af lidocain. Om nødvendigt skal doseringen af lidocain monitoreres under og efter behandling med amiodaron.
* Cimetidin (CYP3A4- og CYP1A2-hæmmer): Brug af cimetidin i doser på 800 mg/dag eller derover øger plasmakoncentrationen af lidocain med deraf følgende forøget neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal gennemføres klinisk monitorering, ekg og kontrol af plasmakoncentrationen af lidocain. Om nødvendigt skal doseringen af lidocain monitoreres under og efter behandling med cimetidin.
* Fluvoxamin (CYP3A4- og CYP1A2-hæmmer): Stigning i lidocainniveauet, hvilket øger risikoen for neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal gennemføres klinisk monitorering, ekg og kontrol af plasmakoncentrationen af lidocain. Om nødvendigt skal doseringen af lidocain monitoreres under og efter samtidig behandling.
* Betablokkere (undtagen esmolol): Intravenøst lidocain: Øgede lidocainniveauer med deraf følgende forøget neurologisk og kardiovaskulær toksicitet. Der skal gennemføres klinisk monitorering, ekg og kontrol af plasmakoncentrationen af lidocain. Om nødvendigt skal doseringen af lidocain monitoreres under og efter betablokkerbehandling.
* Andre CYP3A4-hæmmere: Proteasehæmmere (f.eks. ritonavir), makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin), antimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol).
* Andre CYP1A2-hæmmere: Ciprofloxacin.

*CYP3A4- og/eller CYP1A2-induktorer*

Aktive stoffer, der inducerer CYP3A4 og/eller CYP 1A2, såsom barbiturater (primært phenobarbital), carbamazepin, phenytoin og primidon, accelererer plasmaclearance af lidocain og reducerer dermed lidocains virkning.

*Andre farmakokinetiske interaktioner*

Lægemidler, der ændrer metabolismen, den hepatiske blodgennemstrømning, minutvolumen eller den perifere fordeling af lidocain, kan påvirke plasmaniveauet af lidocain.

Lægemidler, der forårsager hypokaliæmi

Lidocains elektrofysiologiske virkning afhænger i høj grad af den ekstracellulære kaliumkoncentration og kan være næsten helt blokeret ved hypokaliæmi. Samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage svær hypokaliæmi (f.eks. acetazolamid, loop-diuretika og thiazider), skal derfor undgås eller foregå under tæt monitorering af serumkaliumkoncentrationen.

*Interaktioner med adrenalin*

*Non-selektive betablokkere*

Non-selektive betablokkere, såsom propranolol, øger adrenalins pressorvirkning, hvilket kan medføre voldsom hypertension og bradykardi. Samtidig brug kan nødvendiggøre dosisjustering.

*Inhalationsanæstetika*

Adrenalin kan forårsage alvorlige hjertearytmier, hvis det injiceres under generel anæstesi med halothan. Samtidig brug kan nødvendiggøre dosisjustering.

*Tricykliske antidepressiva*

Pressorvirkningen af adrenalin i kombination med tricykliske antidepressiva kan forårsage en længerevarende stigning i blodtrykket. I akutte toksicitetsstudier med høje doser intravenøst adrenalin blev virkningen påvist at være forøget 2 til 3 gange.

Kombination af adrenalinholdige opløsninger og *oxytocin-lignende* lægemidler af ergot-typen kan fremkalde en stærk og vedvarende stigning i blodtrykket og muligvis forårsage cerebrovaskulær og kardiel skade.

*Phenothiazinderivater og* *butyrophenonderivater* kan reducere eller hæmme adrenalins pressorvirkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data om anvendelse af lidocain/adrenalin til gravide kvinder.

Lidocain krydser placenta. Det kan med rimelighed formodes, at lidocain er blevet anvendt hos et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder. Der er ingen evidens for, at lidocain forårsager forstyrrelser i reproduktionsprocessen, såsom øget forekomst af misdannelser, eller har nogen direkte eller indirekte virkninger på fosteret. Risikoen for mennesker er dog ikke undersøgt til fulde.

Dyreforsøg er ufuldstændige, hvad angår lidocain og adrenalins virkning på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og udvikling efter fødslen (se pkt. 5.3).

Dyreforsøg har vist en teratogen risiko i organogenesen ved adrenalin (se pkt. 5.3). Den lange erfaring med brug af adrenalin i graviditeten igennem flere årtier har dog ikke vist nogen lægemiddelrelateret risiko for alvorlige medfødte misdannelser, abort eller uønskede udfald for moder eller foster.

Ved lejlighedsvis brug under graviditet og fødsel vurderes fordelene at opveje de potentielle risici. Paracervikal blokade eller pudendusblokade med lidocain øger risikoen for reaktioner såsom føtal bradykardi/takykardi. Fosterets hjertefrekvens skal derfor monitoreres nøje. Adrenalin kan reducere blodgennemstrømningen i livmoderen og livmoderkontraktioner under fødslen, især efter intravenøs injektion (se også pkt. 5.2)

Amning

Adrenalin udskilles i modermælken. Adrenalin absorberes dog ikke ved oral indtagelse. Lidocain udskilles i modermælken i små mængder, og det absorberes i ringe grad hos spædbarnet. Moderens behov for behandling med lidocain/adrenalin og fordelene ved amning skal afvejes mod de potentielle risici for barnet.

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

Ikke mærkning

Lidokain/Adrenalin "Aguettant" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Efter injektion af lokalanæstetika kan der være forbigående sansetab og/eller motorisk blokade. Patienten skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil dette er gået over.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger ved lidocain afhænger af dosen, administrationsmetoden og patientens individuelle følsomhed.

Bivirkninger relateret til lokalanæstetika er sjældne, undtagen i tilfælde af overdosering, abnormt hurtig systemisk absorption eller utilsigtet intravaskulær injektion, hvor bivirkningerne kan være alvorlige, især med hensyn til kardiel og neurologisk funktion.

Det kan være svært at skelne mellem bivirkninger forårsaget af lidocain og de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. hypotension, bradykardi) eller hændelser forårsaget direkte (f.eks. neurologiske læsioner) eller indirekte af nålepunktur.

Der kan opstå symptomer på lokal toksicitet efter administration af lidocain. Der kan forventes systemiske bivirkninger ved plasmakoncentrationer af lidocain, der overstiger 5-10 mg/l. De manifesterer sig både i form af CNS-symptomer og kardiovaskulære symptomer.

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

Bivirkningerne i dette afsnit er inddelt i følgende hyppighedskategorier: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA****Systemorgan­klasse** | **Foretrukken MedDRA-term** |
| 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) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data) |
| Blod og lymfesystem |  |  |  |  | Methæmoglobin­æmi |
| Immunsystemet |  |  |  | Allergiske reaktioner\*, anafylaktoide reaktioner, bronkospasme og i svære tilfælde anafylaktisk shock |  |
| Nervesystemet |  | Paræstesi, bevidsthedstab, forbigående neurologiske symptomer.  | Tegn og symptomer på CNS-toksicitet (cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, dysartri) | Neuropati, krampeanfald (overdosering), perifer nerveskade, kranienervelæsioner, persisterende anæstesi, parese, hovedpine ledsaget af tinnitus og fotofobi, neurosensorisk døvhed.Regional anvendelse i thorax- eller hoved-/nakkeregionen kan inducere sympatetisk blokade og resultere i forbigående symptomer såsom Horners syndrom og harlekinsyndrom. |  |
| Øjne |  |  |  | Dobbeltsyn |  |
| Hjerte |  | Bradykardi |  | Arytmi, myokardiedepression eller potentielt hjertestop (overdosering eller utilsigtet intravaskulær injektion) |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypertension, hypotension |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Respirationsdepression |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  |  | Hududslæt, urticaria, ødem |  |

\*Hudtest for allergi over for lidocain vurderes ikke at være pålidelig

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger forventes at være den samme hos børn som hos voksne.

Andre særlige populationer

Hos ældre patienter kan forekomsten af bivirkninger være højere.

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**

Afhængigt af den enkeltes følsomhed kan der opstå toksiske reaktioner ved koncentrationer fra cirka 5-10 mg lidocain pr. liter og opefter i veneblod.

Den dødelige plasmakoncentration hos mennesker ligger i området 6 til 33 mg lidocain pr. liter.

Overdosering eller utilsigtet intravaskulær injektion kan forårsage for høje plasmakoncentrationer af lidocain. Dette resulterer i tegn på akut toksicitet, som kan medføre meget alvorlige bivirkninger. Lidocains toksiske virkning afhænger af plasmakoncentrationen. Jo højere plasmakoncentrationen er, og jo hurtigere den stiger, jo større er hyppigheden og alvorligheden af de toksiske reaktioner. Sådanne toksiske reaktioner vedrører centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Symptomer

Lavtoksisk overdosering af lidocain resulterer i CNS-stimulering. Høj overdosering, der frembringer højtoksiske plasmakoncentrationer, forårsager hæmning af de centrale funktioner.

CNS-toksicitet er et gradvist respons med tegn og symptomer af eskalerende sværhedsgrad.

Indledningsvist ses der symptomer såsom: svimmelhed, vertigo, uro, hallucinationer, eufori, ængstelse, gaben, logomani, hovedpine, kvalme, opkastning, labial paræstesi, følelsesløshed i tungen, tinnitus og dysartri, nedsat hørelse og syn.

Andre subjektive CNS-symptomer omfatter: desorientering, lejlighedsvis døsighed. Der er også rapporteret om takykardi, hypertension og blussen.

Nøje overvågning er nødvendig ved følgende alarmerende tegn: muskeltrækninger, tremor, kulderystelser og generaliserede krampeanfald. Samtidig administration af diazepam hæver tærsklen for lidocain-fremkaldte krampeanfald. Dette skal tages i betragtning i forbindelse med patientmonitorering for tegn på lidocaintoksicitet.

I tilfælde, hvor der er administreret meget høje doser: generaliseret CNS-hæmning, respirationsdepression, koma og vejrtrækningsstop.

I svære tilfælde kan der ses kardiovaskulær toksicitet: hjerterytmeforstyrrelser såsom ventrikulære ekstrasystoler, ventrikelflimren, upalperbar puls, bleghed, svær bradykardi, atrioventrikulære ledningsforstyrrelser, nedsat hjertekontraktilitet, hypotension og hjertestop.

Behandling

Hvis der opstår tegn på akut toksicitet under indgivelsen af lokalanæstetikummet, skal indgivelsen af anæstetikummet straks stoppes. Der skal gives intravenøs væske for at forebygge hypoksi og acidose, som forstærker lokalanæstetisk systemisk toksicitet (LAST) og forværrer progressionen til kardiovaskulært kollaps og krampeanfald.

I tilfælde af krampeanfald skal iltningen opretholdes og kredsløbet understøttes. Om nødvendigt skal der gives et krampestillende middel. Brug af intravenøs lipidemulsion skal overvejes.

I tilfælde af evident kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi) skal behandling med intravaskulær væskeerstatning, vasopressorer, kronotrope og/eller inotrope lægemidler tages i betragtning.

I tilfælde af kredsløbsstop skal der straks iværksættes hjertelungeredning. Det kan kræve længerevarende genoplivningstiltag at opnå et positivt udfald.

Patienter, der har udvist tegn på LAST, skal monitoreres i mindst 12 timer, eftersom kardiovaskulær depression kan persistere eller vende tilbage efter behandlingen.

Centralt virkende analeptika er kontraindiceret.

Der findes ingen specifik antidot.

Lidocain kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, ATC-kode: N01BB52.

Lidocain/adrenalin indeholder lidocain, som er et anæstetikum af amidtypen, og adrenalin, som er en vasokonstriktor. Lidocain fremkalder reversibel blokade af impulsledningen i nervefibrene ved at hæmme transporten af natriumioner igennem nervemembranen. Lignende virkninger kan også ses i eksitatoriske membraner i hjernen og hjertemusklen.

Anslag og varighed af lidocains lokalanæstetiske virkning afhænger af administrationssted og dosis. Tilstedeværelsen af adrenalin kan forlænge virkningsvarigheden af infiltrationsblokade og perifer nerveblokade, men har mindre udtalt virkning på epiduralblokade.

CNS-toksicitet opstår ved lavere plasmakoncentrationer af lidocain end hjertetoksicitet. I tilfælde af overdosering indtræder der derfor først symptomer på CNS-toksicitet, inden der indtræder symptomer på hjertetoksicitet.

Virkningerne af systemisk cirkulerende lokalanæstetika på hjertet kan omfatte forsinkelse af stimulustærkslen og overledningen, negativ inotropi, negativ kronotropi og hypotension. Disse virkninger kan i sjældne tilfælde medføre hjertestop.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Plasmaniveauet afhænger af administrationsstedet og -metoden. Der er imidlertid lav sammenhæng mellem mængden af injiceret lokalanæstetikum og det maksimale plasmaniveau.

Maksimumkoncentrationen nås inden for højst 30 minutter, og hos de fleste patienter opnås maksimumkoncentrationen i løbet af 10-20 minutter.

Interkostal blokade frembringer den højeste plasmakoncentration, mens subkutan injektion i abdomen frembringer den laveste plasmakoncentration.

Efter intramuskulær injektionaf 400 mg lidocainhydrochloridmonohydrat til interkostal blokade blev den maksimale plasmakoncentration (Cmax) målt til 6,48 mg/l, og den blev opnået efter 5-15 minutter (tmax).

Efter subkutan administration nåede Cmax-værdien 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 infiltrationsanæstesi af kæbe/mund med 36 mg lidocain ved brug af en 2 % opløsning.

Adrenalin-additivet (5 µg/ml) sænker absorptionshastigheden og reducerer den maksimale plasmakoncentration med 20-50 %, afhængigt af injektionsstedet.

Absorptionen er fuldstændig og bifasisk fra epiduralrummet med halveringstider på henholdsvis cirka 9,3 minutter og 82 minutter. Den langsomme absorption er den tidsbegrænsende faktor i eliminationen af lidocain, der er årsag til den langsommere elimination efter epidural injektion sammenlignet med intravenøs injektion.

Fordeling

Lidocain følger en bifasisk eliminationskinetik. Efter intravenøs administration bliver det aktive stof først hurtigt fordelt fra det centrale kompartment til rigt perfunderede væv og organer (alfa-fordelingsfase). Denne fase efterfølges af omfordeling til skeletmuskler og fedtvæv. Halveringstiden i alfa-fordelingsfasen er cirka 4-8 minutter. Fordelingen til perifere væv forventes at forekomme inden for 15 minutter.

Plasmaproteinbindingsgraden er cirka 60-80 % hos voksne. Den afhænger af koncentrationen af det aktive stof og også af koncentrationen af alfa-1-syreglykoprotein (AAG). AAG er et akutfaseprotein, der binder frit lidocain, og som eksempelvis kan forøges efter traumer, kirurgi eller forbrændinger, afhængigt af patientens patofysiologiske tilstand. I modsætning hertil er det påvist, at AAG-koncentrationen er lav hos nyfødte spædbørn og patienter med nedsat leverfunktion, hvilket medfører markant nedsat plasmaproteinbinding af lidocain.

Fordelingsvolumenet ved steady state er 91 liter. Fordelingsvolumenet kan være ændret hos patienter, der lider af yderligere sygdomme, såsom hjerteinsufficiens, leverinsufficiens eller nyreinsufficiens.

Biotransformation

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

I alt bliver cirka 90 % af lidocain metaboliseret til 4-hydroxy-2,6-xylidin, til 4-hydroxy-2,6-xylidinglucuronid og i lavere grad til de aktive metabolitter monoethylglycinxylidid (MEGX) og glycinxylidid (GX).

Sidstnævnte akkumuleres under længerevarende infusioner eller ved tilstedeværelse af svært nedsat nyrefunktion, da de har en længere halveringstid end selve lidocain. I tilfælde af leversygdom kan metaboliseringshastigheden være nedsat til 10-50 % af normalen.

Resultater med humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-isoformer viser, at CYP1A2- og CYP3A4-enzymer er de primært involverede CYP-isoformer i N-deethyleringen af lidocain.

Elimination

Mindre end 10 % af lidocain udskilles uomdannet via urinen og den resterende del i form af metabolitter.

Eliminationshalveringstiden er 1,5-2 timer hos voksne og cirka 3 timer hos nyfødte. Eliminationshalveringstiden kan være forlænget i tilfælde af svær hjerteinsufficiens (op til 4-12 timer) eller kronisk leversygdom (op til 4,5-6 timer).

Halveringstiden for de aktive metabolitter monoethylglycinxylidid (MEGX) og glycinxylidid (GX) er henholdsvis 2-6 timer og 10 timer. Da de har en længere plasmahalveringstid end lidocain, kan der opstå akkumulation af metabolitter, især GX, under længerevarende infusion.

Eliminationshastigheden afhænger desuden af pH. Den kan øges ved forsuring af urinen. Plasmaclearance er cirka 0,95 ml/min.

Den hepatiske blodgennemstrømning begrænser tilsyneladende lidocains metaboliseringshastighed.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Plasmahalveringstiden for lidocain var tilsyneladende uændret, med undtagelse af en vis akkumulation af GX under infusion på 12 timer eller mere. Denne akkumulation var tilsyneladende forbundet med langvarig administration af lægemidlet. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion var clearance af lidocain imidlertid cirka halveret, og halveringstiden for lidocain var cirka to gange længere end hos raske patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Plasmahalveringstiden for lidocain og dets metabolitter kan være forlænget, og der må forventes signifikante virkninger på farmakokinetikken og lidocaindosisbehovet hos patienter med nedsat blodgennemstrømning i lever, f.eks. efter akut myokardieinfarkt eller ved tilstedeværelse af hjerteinsufficiens, leversygdom eller kongestivt hjertesvigt.

*Ældre*

Eliminationshalveringstiden og fordelingsvolumenet kan vise sig at være henholdsvis forlænget og forøget hos ældre som følge af nedsat minutvolumen og/eller hepatisk blodgennemstrømning.

*Kvinder, der er gravide eller ammer*

Lidocain krydser placentabarrieren via simpel diffusion og når fosteret i løbet af nogle få minutter efter indgivelsen.

Efter paracervikal blokade er der set markant højere lidocainkoncentrationer i navlestrengsblod.

Fosteret er i stand til at metabolisere lidocain. Niveauet i fosterets blod er cirka 60 % af koncentrationen i moderens blod. Som følge af lavere plasmaproteinbinding i fosterblod er koncentrationen af farmakologisk aktivt frit lidocain 1,4 gange højere end koncentrationen hos moderen.

Lidocain udskilles kun i små mængder i modermælken.

Pædiatrisk population

Hos nyfødte spædbørn er niveauet af α1-syreglykoprotein lavt, og proteinbindingen kan være reduceret. Da den frie fraktion kan være højere, frarådes brug af lidocain hos nyfødte spædbørn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Reproduktionstoksicitet*

Der blev ikke set nogen teratogene virkninger i studier af embryon-/fosterudviklingen hos rotter og kaniner, der fik lidocain under organogenesen. Der blev set embryotoksicitet hos kaniner ved den maternelt toksiske dosis. Der blev set lavere postnatal overlevelse hos afkommet hos rotter, der blev behandlet med en maternelt toksisk dosis i den sene drægtighed og diegivningsperioden.

Ved brug af meget høje doser forårsagede adrenalin misdannelser hos rotter. Bortset herfra foreligger der ingen reproduktionstoksikologiske studier af adrenalin hos dyr.

*Genotoksicitet og karcinogenicitet*

Genotoksicitetsstudierne af lidocain var negative. Lidocains karcinogenicitet er ikke blevet undersøgt. Lidocainmetabolitten 2,6-dimethylanilin har genotoksisk potentiale in vitro. I et karcinogenicitetsstudie hos rotter med in utero-eksponering, postnatal eksponering eller livslang eksponering for 2,6-dimethylanilin blev der set tumorer i næsehule, subkutant væv og lever. Den kliniske relevans af disse tumorfund ved kortvarig/intermitterende brug af lidocain er ukendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Natriummetabisulfit (E223)

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**

Uåbnede ampuller: 2 år.

Dette lægemiddel kan opbevares ved temperaturer, der ikke overstiger 25 °C, i en periode på højst 3 måneder. I alle tilfælde skal lægemidlet bortskaffes efter 3 måneder, når først det er taget ud af køleskabet.

Efter anbrud af ampullen:

Injektionsvæsken skal indgives umiddelbart efter åbning af beholderen. Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar ampullen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml opløsning i farveløs glasampul. Hver pakning indeholder 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brugsanvisning:

Produktet skal gennemses for partikler og misfarvning før administration. Anvend kun opløsningen, hvis den er ren, farveløs og uden partikler og bundfald.

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+5 mikrogram/ml: 71156

20 mg/ml+5 mikrogram/ml: 71157

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-