

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lidokain/Adrenalin Aguetant 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Lidokain/Adrenalin Aguetant 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lidokain/Adrenalin Aguetant 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder lidokainhydrokloridmonohydrat tilsvarende 10 mg lidokainhydroklorid og adrenalintartrat tilsvarende 5 mikrogram adrenalin.

Hver 10 ml ampulle inneholder lidokainhydrokloridmonohydrat tilsvarende 100 mg lidokainhydroklorid og adrenalintartrat tilsvarende 50 mikrogram adrenalin.

Lidokain/Adrenalin Aguetant 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder lidokainhydrokloridmonohydrat tilsvarende 20 mg lidokainhydroklorid og adrenalintartrat tilsvarende 5 mikrogram adrenalin.

Hver 10 ml ampulle inneholder lidokainhydrokloridmonohydrat tilsvarende 200 mg lidokainhydroklorid og adrenalintartrat tilsvarende 50 mikrogram adrenalin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 2,48 mg natrium og 0,5 mg natriummetabisulfitt (E223).

Hver 10 ml ampulle inneholder 24,8 mg natrium og 5 mg natriummetabisulfitt (E223).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar og fargeløs vandig oppløsning, nesten uten synlige partikler.

pH = 3,0 til 4,0

Osmolalitet:

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

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Lidokain/Adrenalin Aguetant er indisert for lokal eller regional anestesi.

Lidokain/Adrenalin Aguetant 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml er ment for bruk til voksne og barn over 1 år.

Lidokain/Adrenalin Aguetant 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml er ment for bruk til voksne og barn over 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kombinasjonen lidokain/adrenalin skal bare brukes av eller under oppsyn av en lege med erfaring i bruk av regional anestesi. Det bør benyttes den laveste konsentrasjonen og lavest mulige dosen som er nødvendig for å oppnå adekvat anestesi (se pkt. 4.4). Dosen bør justeres i henhold til pasientens alder,

vekt og tilstand.

Dosering

Voksne

Anbefalte doser av lidokain/adrenalin til voksne er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt dosering til voksne

Indikasjon	Lidokainhydroklorid		
	Konsentrasjon	Dose	Anbefalt total dose
<i>Infiltrasjonsanestesi</i>	10 mg/ml	1-20 ml	10-200 mg
	20 mg/ml	0,5-10 ml	10-200 mg
<i>Perifere nerveblokkeringer</i> Blokkade av plexus brachialis	10 mg/ml	20-35 ml	200-350 mg
	20 mg/ml	10-17,5 ml	200-350 mg
Paravertebral nerveblokkade	10 mg/ml	3-5 ml	30-50 mg (per segment)
	20 mg/ml	1,5-2,5 ml	30-50 mg (per segment)
Interkostal nerveblokkade	10 mg/ml	3-5 ml	30-50 mg (per segment)
	20 mg/ml	1,5-2,5 ml	30-50 mg (per segment)
Blokkade av isjiasnerven	10 mg/ml	10-40 ml	100-400 mg
	20 mg/ml	5-20 ml	100-400 mg
Pudendusblokkade (på hver side)	10 mg/ml	10-20 ml	100-200 mg
	20 mg/ml	5-10 ml	100-200 mg
Paracervikal nerveblokkade (på hver side)	10 mg/ml	10 ml	100 mg
	20 mg/ml	5 ml	100 mg
Retrobulbær nerveblokkade	10 mg/ml	2-5 ml	20-50 mg
	20 mg/ml	1-2,5 ml	20-50 mg
<i>Epiduralanestesi</i> Lumbalanestesi	10 mg/ml	25-40 ml	250-400 mg
	20 mg/ml	12,5-20 ml	250-400 mg
Thoraxanestesi	10 mg/ml	20-30 ml	200-300 mg
	20 mg/ml	10-15 ml	200-300 mg
Obstetrisk anestesi	10 mg/ml	20-30 ml	200-300 mg
	20 mg/ml	10-15 ml	200-300 mg
Kaudal – kirurgisk anestesi	10 mg/ml	40 ml	400 mg
	20 mg/ml	20 ml	400 mg

Maksimal anbefalt dose

Maksimal dose av lidokainhydroklorid med adrenalin bør ikke overskride 500 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre eller svekkede pasienter

Eldre eller svekkede pasienter kan være mer sensitive for standard doser, noe som øker risikoen for og alvorlighetsgraden av toksisitetsreaksjoner som påvirker sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet, og det kreves derfor nøye klinisk overvåking. Dosene beregnes individuelt i henhold til pasientenes alder og kroppsvekt. Det kan være nødvendig å justere dosene siden hjerteminuttvolum og hepatisk blodgjennomstrømning reduseres med høy alder, noe som indikerer redusert clearance av lidokain (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pasientene bør overvåkes siden nedsatt nyrefunksjon kan forårsake toksiske effekter på grunn av akkumulering av aktive metabolitter (se pkt. 4.4 og 5.2). Det kan være nødvendig å justere dosen på

grunn av redusert clearance og økt halveringstid av lidokain.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig å redusere dosen til halvparten hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med hjertesvikt

Det kan være nødvendig å redusere dosen til halvparten hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Det kan være nødvendig å redusere dosene hos pasienter med generelt nedsatt allmenntilstand eller pasienter med redusert proteinbindingskapasitet (forårsaket av f.eks. nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, kreft og graviditet).

Pediatrisk populasjon

Lidokain/Adrenalin Aguetant 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml skal ikke brukes hos barn under 12 år av sikkerhetshensyn og på grunn av toksiske reaksjoner (se pkt. 4.8 og 4.9).

Ungdom (12 til 18 år)

Doseringen er den samme som for voksne.

Barn i alderen 1 til 11 år

Dosen skal beregnes basert på vekt opptil maksimalt 7 mg/kg. For beregning til overvektige barn skal gjennomsnittsverken for alderen benyttes.

Administrasjonsmåte

Administrasjonsmåten for lidokain varierer avhengig av prosedyren (infiltrasjonsanestesi, intravenøs regional anestesi, nerveblokkade eller epiduralanestesi).

Det bør utvises ekstrem forsiktighet for å forhindre utilsiktet intravaskulær injeksjon. Aspirasjon skal alltid gjøres med forsiktighet.

Det anbefales å benytte en testdose med 3-5 ml av et korttidsvirkende lokalanestetikum til epiduralanestesi. Muntlig kontakt med pasienten og gjentatt overvåking av hjerterefrekvensen i 5 minutter etter administrering av testdosen bør finne sted. Aspirasjon bør gjentas før full dose administreres. Hele dosen skal injiseres langsomt, under konstant muntlig kontakt med pasienten. Dersom det oppstår lette toksiske symptomer, skal administreringen stanses umiddelbart.

Ved kirurgisk anestesi (f.eks. epidural administrering) skal vanligvis høyeste konsentrasjon og dose (høyere enn konsentrasjonen og dosen som benyttes for postoperativ smertelindring) benyttes. Minste effektive konsentrasjon og dose skal brukes når det er mulig, og maksimal dose må aldri overskrides.

Oppløsningsvolumet som benyttes har innvirkning på hvor stort diffusjonsområdet for anestesimidlet blir.

Det anbefales å la oppløsningen nå kroppstemperatur før den injiseres fordi det kan være smertefullt å få injisert kald oppløsning.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor lidokain og andre lokale anestetika av amidtypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere overfølsomhet overfor sulfitt er en kontraindikasjon for bruk av adrenalin-inneholdende lokale anestetika.
- Lidokain skal ikke brukes til epiduralanestesi hos pasienter med alvorlig hypotensjon, f.eks. kardiogen og hypovolemisk sjokk.

- Bruk av adrenalin til anestesi av organer med endearterier, f.eks. fingre, tær, nese, ører eller penis, skal unngås.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrering av regional eller lokal anestesi bør gjøres i et rom med egnet utstyr og bemanning. Regionale eller lokale anestesiprosedyrer, med unntak av de enkleste typene, skal alltid gjøres i nærheten av gjenopplivningsutstyr. Legemidler og annet utstyr til overvåkning og gjenopplivning skal være lett tilgjengelig.

Ved større blokader skal det settes inn en intravenøs kanyle før det lokale anestesimidlet injiseres.

Som alle lokale anestetika kan lidokain forårsake akutte sentralnervøse og kardiovaskulære toksiske effekter fra høye konsentrasjoner i blodet, spesielt etter utilsiktet intravaskulær administrering. Leger bør være kjent med teknikkene som skal brukes, og bør kjenne til diagnoser og behandling av systemisk toksisitet og andre komplikasjoner som kan oppstå ved bruk av lokale anestetika (se pkt. 4.9).

I sjeldne tilfeller er det beskrevet hjertestans uten forutgående symptomer fra sentralnervesystemet. Slik hjertestans var sannsynligvis et symptom på overdosering på grunn av utilsiktet intravaskulær injeksjon (se pkt. 4.9).

Det bør utvises ekstrem forsiktighet ved bruk av adrenalin-inneholdende oppløsninger hos pasienter med alvorlig eller ubehandlet hypertensjon, hypertyreose, iskemisk hjertesykdom, atrioventrikulære ledningsforstyrrelser, cerebrovaskulær insuffisiens, diabetes eller andre sykdommer som kan forverres på grunn av effektene av adrenalin. Adrenalin kan fremprovosere anginasmerter hos pasienter med angina.

Advarsler knyttet til spesielle pasientgrupper

For å minimere risikoen for farlige bivirkninger kreves spesiell oppmerksomhet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med delvis eller total AV-blokk, siden lokale anestetika kan redusere myokardets ledningsevne.
- Eldre og pasienter med dårlig generell helsetilstand.
- Pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.
- Pasienter behandlet med antiarytmiske legemidler av klasse III (f.eks. amiodaron) bør overvåkes, og det bør vurderes EKG-monitorering siden det kan oppstå samtidige hjerteeffekter (se pkt. 4.5).
- Pasienter med akutt porfyri. Lidokain/Adrenalin Aguetant injeksjonsvæske, oppløsning er sannsynligvis porfyrinogen og bør kun forskrives på streng indikasjon til pasienter med alvorlige eller akutte tilfeller av akutt porfyri. Det bør tas passende forholdsregler hos alle pasienter med porfyri.

Bruk av lokale anestetika i et betent område bør unngås.

Det har vært rapporter etter markedsføring om tilfeller av kondrolyse hos pasienter som har fått postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokale anestetika. De fleste av de rapporterte tilfellene av kondrolyse involverte skulderleddet. På grunn av flere medvirkende faktorer og inkonsekvens i den vitenskapelige litteraturen med hensyn til virkningsmekanisme, er årsakssammenhengen ikke fastslått. Intraartikulær kontinuerlig infusjon er ikke en godkjent indikasjon for lidokain.

Advarsler knyttet til administrasjonsteknikk

Epiduralanestesi kan føre til hypotensjon og bradykardi. Risikoen kan reduseres ved bruk av intravenøs administrering av krystalloide eller kolloidale løsninger.

Det har vært rapportert om sjeldne tilfeller av nevropatier etter administrering av høye konsentrasjoner

av lidokain i det intratekale rommet. Tegn på spinal blokkade bør overvåkes for å gjenkjenne utilsiktet intratekal injeksjon.

For enkelte lokale anestesiteknikker har det vært beskrevet alvorlige bivirkninger – uavhengig av hvilket lokalt anestetikum som er benyttet. For eksempel:

- *Epiduralanestesi* kan føre til hypotensjon og bradykardi, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Risikoen kan reduseres ved å fylle sirkulasjonen med en krystalloid eller kolloidal løsning før anestesimidlet administreres. Hypotensjon skal behandles umiddelbart med sympatomimetika administrert intravenøst. Dette kan gjentas ved behov.
- Det bør utvises forsiktighet ved bruk av epiduralanestesi hos pasienter med redusert kardiovaskulær reserve, siden de kan ha dårligere evne til å kompensere for nedsatt atrioventrikulær ledning som induseres av lidokain.
- En *paracervikal blokkade* påvirker fosteret i større grad enn de andre blokkadene som benyttes i obstetrikken. Fosterets hjerteraktivitet bør overvåkes under paracervikal anestesi, siden det ofte er observert bradykardi eller takykardi hos fosteret, og dette kan ledsages av acidose og hypoksi hos fosteret. De potensielle uønskede effektene av en paracervikal blokkade bør veies opp mot fordelene.
- Ved *retrobulbær injeksjon* kan det lokale anestesimidlet i sjeldne tilfeller lekke inn i subaraknoidalrommet og forårsake toksiske reaksjoner, selv ved lave doser av anestesimidlet. Det kan for eksempel være midlertidig blindhet, kardiovaskulær kollaps, apné, kramper osv. Det er viktig at disse komplikasjonene oppdages og behandles umiddelbart.
- Det finnes en liten risiko for vedvarende okulær muskeldysfunksjon ved *retro- og peribulbære injeksjoner* av lokale anestetika. Hovedårsakene inkluderer traume og/eller lokale toksiske effekter på muskel- og/eller nervevev. Alvorlighetsgraden av vevsreaksjonen avhenger av alvorlighetsgraden av traumet, styrken på injeksjonsvæsken og hvor lenge vevet var eksponert for det lokale anestesimidlet. Det er derfor anbefalt å velge laveste effektive konsentrasjon og dose til all lokalanestesi. Vasokonstriktorer og andre additiver kan forsterke vevsreaksjonene og bør kun brukes dersom de er indisert.
- Spesielt injeksjoner i hode-hals-regionen kan utilsiktet bli intravaskulære og forårsake cerebral toksisitet selv ved lave doser.

Andre advarsler

Mulig kryssoverfølsomhet med andre lokale anestetika av amidtypen skal tas i betraktning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 2,48 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 1,24 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Natriummetabisulfitt

Dette legemidlet inneholder natriummetabisulfitt. I sjeldne tilfeller kan dette resultere i alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med lidokain

Farmakodynamiske interaksjoner

Klasse I antiarytmika

Samtidig administrering av lidokain og andre klasse I antiarytmika bør unngås på grunn av risiko for alvorlige hjertebivirkninger.

Andre antiarytmika

Dersom lidokain kombineres med andre antiarytmika, f.eks. betareseptorblokkere eller kalsiumkanalblokkere, kan den hemmende effekten på atrioventrikulær og intraventrikulær ledning og på kontraktilitet forsterkes.

Kombinasjon med andre lokalanestetika

Kombinasjon av forskjellige lokalanestetika kan medføre additive effekter på det kardiovaskulære systemet og sentralnervesystemet.

Muskelavslappende legemidler

Effekten av muskelavslappende legemidler (f.eks. suksametonium) blir forlenget av lidokain.

Sedativa og hypnotika

Lidokain skal administreres med forsiktighet til pasienter som får beroligende legemidler som også påvirker funksjonen til sentralnervesystemet og derfor kan endre toksisiteten av lidokain. Det kan være en additiv effekt mellom den lokalanestetiske effekten og sedativa eller hypnotika.

Flyktige anestetika

Dersom lidokain og flyktige anestetika gis samtidig, kan de depressive effektene av begge legemidlene forsterkes.

Legemidler som kan senke krampeterskelen

Siden lidokain kan senke krampeterskelen, kan samtidig administrering med andre legemidler som senker krampeterskelen (f.eks. tramadol eller bupropion) øke risikoen for kramper.

Legemidler som kan heve krampeterskelen

Samtidig administrering av diazepam hever terskelen for at lidokain skal føre til kramper. Dette må tas i betraktning når pasientene overvåkes for tegn på toksisitet av lidokain.

Farmakokinetiske interaksjoner

Lidokain metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450-isoenzymene CYP3A4 og CYP1A2 (se pkt. 5.2). Samtidig administrering med virkestoffer som er substrater, hemmere eller induktorer av leverenzymene, isoenzym CYP3A4 og CYP1A2, kan ha innvirkning på farmakokinetikken til lidokain og dermed også på effekten av lidokain.

Hemmere av CYP3A4 og/eller CYP1A2

Samtidig administrering av lidokain og hemmere av CYP3A4 og/eller CYP1A2 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av lidokain. Det har vært rapportert om økte plasmanivåer for blant annet:

- Amiodaron (CYP3A4-hemmer): Amiodaron reduserer levermetabolismen av lidokain og medfører dermed risiko for økte lidokainnivåer, med påfølgende økning i nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Det bør gjennomføres klinisk overvåkning, EKG og kontroll av plasmakonsentrasjonen av lidokain. Ved behov bør doseringen av lidokain overvåkes under og etter behandling med amiodaron.
- Cimetidin (CYP3A4- og CYP1A2-hemmer): Cimetidin brukt ved doser på 800 mg/dag eller høyere: Økte plasmakonsentrasjoner av lidokain med påfølgende økning i nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Det bør gjennomføres klinisk overvåkning, EKG og kontroll av plasmakonsentrasjonen av lidokain. Ved behov bør doseringen av lidokain overvåkes under og etter behandling med cimetidin.
- Fluvoksamin (CYP3A4- og CYP1A2-hemmer): Økte lidokainnivåer og dermed økt risiko for nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Det bør gjennomføres klinisk overvåkning, EKG og kontroll av plasmakonsentrasjonen av lidokain. Ved behov bør doseringen av lidokain overvåkes under og etter samtidig behandling.
- Betablokkere (med unntak av esmolol): Intravenøs lidokain: økte lidokainnivåer med påfølgende økning i nevrologisk og kardiovaskulær toksisitet. Det bør gjennomføres klinisk overvåkning, EKG og kontroll av plasmakonsentrasjonen av lidokain. Ved behov bør doseringen av lidokain overvåkes under og etter behandling med betablokkere.
- Andre kjente hemmere av CYP3A4: Proteasehemmere (f.eks. ritonavir), makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin), soppdrepende legemidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol).
- Andre kjente hemmere av CYP1A2: Ciprofloksacin.

Induktorer av CYP3A4 og/eller CYP1A2

Virkestoffer som induserer CYP3A4 og/eller CYP1A2, slik som barbiturater (hovedsakelig fenobarbital), karbamazepin, fenytoin eller primidon, øker clearance av lidokain fra plasma og dermed også effekten av lidokain.

Andre farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som endrer metabolismen, den hepatiske blodgjennomstrømningen, hjerteminuttvolumet eller den perifere distribusjonen av lidokain, kan påvirke plasmanivåene av lidokain.

Legemidler som forårsaker hypokalemi

De elektrofysiologiske effektene av lidokain er i stor grad avhengig av den ekstracellulære kaliumkonsentrasjonen og kan bli nesten fullstendig blokkert av hypokalemi. Samtidig bruk av legemidler som kan forårsake alvorlig hypokalemi (f.eks. acetazolamid, slyngediuretika og tiazider), skal derfor unngås eller brukes under nøye overvåking av serumkaliumkonsentrasjon.

Interaksjoner med adrenalin

Ikke-selektive betareseptorblokkere

Ikke-selektive betareseptorblokkere, slik som propranolol, forsterker pressoeffekten av adrenalin, noe som kan medføre intens hypertensjon og bradykardi. Denne kombinasjonen kan medføre behov for dosejustering.

Inhalasjonsanestetika

Adrenalin kan forårsake alvorlige hjerterytmier når det injiseres under generell anestesi med halotan. Denne kombinasjonen kan medføre behov for dosejustering.

Trisykliske antidepressiva

Pressoeffekten av adrenalin i kombinasjon med trisykliske antidepressiva kan forårsake langvarig blodtrykksøkning. I akutte toksisitetsstudier med høydose intravenøst adrenalin har effekten vist seg å øke 2 til 3 ganger. En kombinasjon av adrenalin-inneholdende løsninger og *oksytocin-lignende* legemidler av ergotypen kan gi en kraftig, vedvarende blodtrykksøkning og muligens forårsake cerebrovaskulær og kardial skade.

Fenotiazin derivater og butyrofenonderivater kan redusere eller hemme pressoeffekten av adrenalin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lidokain/adrenalin hos gravide kvinner. Lidokain krysser placentabarrieren. Det er rimelig å anta at lidokain er blitt brukt hos et stort antall gravide kvinner og fertile kvinner. Det finnes ikke bevis for at lidokain forårsaker forstyrrelser i reproduksjonsprosessen, slik som økt forekomst av misdannelser, eller at det har direkte eller indirekte effekter på fosteret. Risikoen for mennesker er ikke fullt ut undersøkt.

Studier på dyr er ufullstendige med hensyn til effektene av lidokain og adrenalin på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og utvikling etter fødsel (se pkt. 5.3). Studier på dyr har vist en teratogen risiko under organogenesen for adrenalin (se pkt. 5.3). Langvarig erfaring med bruk av adrenalin i svangerskapet gjennom flere tiår har ikke avdekket noen legemiddelassosiert risiko for alvorlige misdannelser, spontanabort eller uheldige utfall hos mor eller foster.

Ved sporadisk bruk under graviditet og fødsel anses fordelene å oppveie de potensielle risikoene. Paracervikal blokkade eller pudendusblokkade med lidokain øker risikoen for reaksjoner, slik som bradykardi/takykardi hos fosteret. Fosterets hjerterytmie må derfor overvåkes nøye. Adrenalin kan redusere blodgjennomstrømningen og kontraksjonene i livmoren under fødsel, spesielt etter intravenøs injeksjon (se også pkt. 5.2).

Amming.

Adrenalin utskilles i morsmelk. Adrenalin absorberes ikke når det inntas oralt. Små mengder lidokain utskilles i morsmelk og blir i liten grad absorbert av spedbarnet. Morens behov for behandling med lidokain/adrenalin og fordelene av amming for barnet må veies opp mot de potensielle risikoene for barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lidokain/Adrenalin Aguetant kan ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Etter injeksjon av lokalanestetika kan det forekomme forbigående sensorisk tap og/eller motorisk blokkade. Pasientene bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner før effektene har avtatt.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

Frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkningene av lidokain avhenger av dosen, administrasjonsmåten og den enkelte pasients følsomhet.

Bivirkninger knyttet til lokalanestetika er sjeldne med mindre det forekommer overdosering, unormal rask systemisk absorpsjon eller utilsiktet intravaskulær injeksjon. I slike tilfeller kan bivirkningene være svært alvorlige, spesielt med hensyn til hjertefunksjon og neurologisk funksjon.

Bivirkninger forårsaket av lidokain kan være vanskelige å skille fra de fysiologiske effektene av nerveblokkaden (f.eks. hypotensjon, bradykardi), hendelser forårsaket direkte (f.eks. neurologiske lesjoner) eller indirekte av nålestikk.

Symptomer på lokal toksisitet kan oppstå etter administreringen av lidokain. Systemiske bivirkninger kan forventes ved plasmakonsentrasjoner av lidokain på mer enn 5-10 mg/liter. Disse manifesterer seg i form av både CNS-symptomer og kardiovaskulære symptomer.

Mulige bivirkninger etter administrering av lidokain som lokalanestetikum er stort sett de samme som de som produseres av andre lokalanestetika av amidtypen.

Bivirkningene i dette avsnittet er listet opp etter følgende frekvenskategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse	MedDRA foretrukket terminologi				
	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Methemoglobinemi
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergiske reaksjoner*, anafylaktoide reaksjoner, bronkospasme og i alvorlige tilfeller anafylaktisk sjokk.	
Nevrologiske sykdommer		Parestesi, bevissthetstap, forbigående nevrologiske symptomer.	Tegn og symptomer på CNS-toksisitet (cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, hyperakusi, dysartri).	Nevropati, krampeanfall (overdose), perifer nerveskade, hjernenervelesjon, vedvarende anestesi, parese, hodepine ledsaget av tinnitus og fotofobi, nevrosensorisk døvhets. Regionale bruksområder i thorax- eller hode- /nakkeregionen kan forårsake sympatisk blokkade som resulterer i forbigående symptomer, f.eks. Horners syndrom og Harlekins syndrom.	
Øyesykdommer				Dobbeltsyn	
Hjertesykdommer		Bradykardi		Arytmi, myokarddepresjon eller muligens hjertestans (overdose eller utilsiktet intravaskulær injeksjon)	
Karsykdommer		Hypertensjon, hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorgane r, thorax og mediastinum				Respirasjonsdepresjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast			

Hud- og underhudssykdommer				Utslett, urtikaria, ødem	
----------------------------	--	--	--	--------------------------	--

*Hudtesting for allergi mot lidokain anses ikke å være pålitelig

Pediatrisk populasjon

Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad forventes å være de samme hos barn som hos voksne.

Andre spesielle populasjoner

Hos eldre pasienter kan det være økt forekomst av bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Avhengig av den individuelle følsomheten oppstår toksiske reaksjoner fra en konsentrasjon på ca. 5 til 10 mg lidokain per liter og oppover i venøst blod.

Dødelig plasmakonsentrasjon for mennesker ligger i området 6 til 33 mg lidokain per liter.

En overdose eller en utilsiktet intravaskulær injeksjon kan forårsake overdreven plasmakonsentrasjon av lidokain. Dette resulterer i tegn på akutt toksisitet, noe som kan føre til svært alvorlige bivirkninger. De toksiske effektene av lidokain er avhengig av nivået av plasmakonsentrasjonen. Jo høyere plasmakonsentrasjon og jo raskere økning i plasmakonsentrasjon, desto hyppigere og mer alvorlige er de toksiske reaksjonene. Slike toksiske reaksjoner forekommer i sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Symptomer

Lav toksisk overdosering av lidokain resulterer i stimulering av CNS. Alvorlig overdose som gir høye toksiske plasmakonsentrasjoner, forårsaker depresjon av sentrale funksjoner.

Toksisitet i sentralnervesystemet er en gradert respons med symptomer og tegn på eskalerende alvorlighetsgrad.

I utgangspunktet observeres symptomer som: svimmelhet, vertigo, agitasjon, hallusinasjon, eufori, engstelse, gjesping, logoré, hodepine, kvalme, oppkast, labial parestesi, nummenhet i tungen, tinnitus og dysartri, nedsatt hørsel og syn.

Andre subjektive symptomer på sentralnervesystemet inkluderer: desorientering, sporadisk følelse av dødsighet. Takykardi, hypertensjon og rødming har også blitt rapportert.

Følgende alarmerende tegn krever oppmerksom overvåkning: muskeltrekning, tremor, skjelving og generaliserte anfall. Samtidig administrert diazepam øker lidokains terskel for å gi kramper. Dette må tas i betraktning når pasientene overvåkes for tegn på toksisitet av lidokain.

Ved administrering av svært høy dose: generell depresjon av sentralnervesystemet, respirasjonsdepresjon, koma og respirasjonsstans.

Kardiovaskulær toksisitet kan ses i alvorlige tilfeller: hjerterytmeforstyrrelser som ventrikulær ekstrasystole, ventrikulær fibrillering, utydelig puls, blekhet, sterk bradykardi, forstyrrelser i atrioventrikulær ledning, reduksjon i hjertekontraktilitet, hypotensjon og hjertestans.

Behandling

Hvis det oppstår tegn på akutt toksisitet under administrering av lokalanestetika, bør administreringen stoppes umiddelbart. Intravenøs væske bør gis for å forhindre hypoksi og acidose, noe som forsterker lokal anestetisk systemisk toksisitet (LAST) og forverrer progresjonen mot kardiovaskulær kollaps og anfall.

Hvis kramper oppstår, bør oksygeninnhold opprettholdes og sirkulasjon skal støttes. Ved behov bør et antikonvulsivt legemiddel administreres. Bruk av intravenøs lipidemulsjon bør vurderes.

Hvis kardiovaskulær depresjon er tydelig (hypotensjon, bradykardi), skal behandling med intravaskulær væskesubstitusjon, vasopressoriske, kronotrope og/eller inotrope legemidler vurderes.

Ved sirkulasjonsstans bør umiddelbar kardiopulmonal gjenopplivning påbegynnes. For et vellykket resultat kan det være nødvendig med langvarig gjenopplivende innsats.

Pasienter som har manifesterte tegn på LAST bør overvåkes i minst 12 timer, fordi kardiovaskulær depresjon kan vedvare eller gjenoppstå etter behandling.

Sentraltvirkende analeptika er kontraindisert.

Det finnes intet spesifikt antidot.

Lidokain kan ikke elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalanestetika, ATC-kode: N01BB52

Lidokain/adrenalin inneholder lidokain, som er et lokalt anestetikum av amidtypen, og vasokonstriktoren adrenalin. Lidokain blokkerer reversibelt ledning av nerveimpulser i nervefibre ved å hemme transport av natriumioner gjennom nervemembranen. Lignende effekter kan også observeres i eksitable membraner i hjernen og hjertemuskelen.

Inntreden og varighet av den lokalanestetiske effekten av lidokain avhenger av administrasjonssted og dose. Tilstedeværelsen av adrenalin kan forlenge varigheten av effekt ved infiltrasjonsanestesi og perifere nerveblokkeringer, men det har mindre uttalt effekt på epiduralanestesi.

Toksisitet i sentralnervesystemet oppstår ved lavere plasmakonsentrasjoner av lidokain enn hjertetoksisitet. Ved en eventuell overdose oppstår derfor symptomer på toksisitet i sentralnervesystemet først, før symptomer på hjertetoksisitet.

Effektene av systemisk sirkulerende lokalanestetika på hjertet kan omfatte forsinkelse av stimulusterskel og ledning, negativ inotropi, negativ kronotropi og hypotensjon. Disse effektene kan i sjeldne tilfeller føre til hjertestans.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Plasmanivåer avhenger av administrasjonssted og -måte. Det er liten sammenheng mellom mengden av injisert lokalanestetikum og maksimale plasmanivåer.

Maksimale konsentrasjoner oppnås innen senest 30 minutter, og hos de fleste pasienter oppnås maksimale konsentrasjoner innen 10-20 minutter.

Interkostal blokkade gir høyest plasmakonsentrasjon, mens subkutane injeksjoner i abdomen gir lavest plasmakonsentrasjoner.

Etter intramuskulær injeksjon av 400 mg lidokainhydrokloridmonohydrat for interkostal blokkade er maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) fastslått til å være 6,48 mg/liter, oppnådd etter 5-15 minutter (t_{maks}).

Etter subkutan administrering ble det oppnådd C_{maks} -verdier på 4,91 mg/liter (vaginal injeksjon) eller 1,95 mg/liter (abdominal injeksjon). I en studie som inkluderte fem friske frivillige, ble det etter maksillær bukkal infiltrasjonsanestesi med 36 mg lidokain ved bruk av en 2 % oppløsning oppnådd en C_{maks} -verdi på 0,31 mg/liter.

Adrenalintilsetningen (5 mikrogram/ml) senker absorpsjonsraten og reduserer maksimal plasmakonsentrasjon med 20-50 %, avhengig av injeksjonssted.

Absorpsjonen er komplett og bifasisk fra epiduralrommet, med halveringstider på henholdsvis ca. 9,3 minutter og 82 minutter. Den langsomme absorpsjonen er den tidsbegrensende faktoren i eliminasjonen av lidokain, noe som forklarer hvorfor eliminasjonen etter epidural injeksjon er langsommere, sammenlignet med intravenøs injeksjon.

Distribusjon

Lidokain følger en bifasisk eliminasjonskinetikk. Etter intravenøs administrering distribueres virkestoffet først raskt fra det sentrale området til intensivt perfusert vev og organer (alfa-distribusjonsfase). Denne fasen følges av redistribusjon i skjelettmuskler og fettvev. Halveringstiden i alfa-distribusjonsfasen er ca. 4-8 minutter. Distribusjon i perifert vev forventes å forekomme innen 15 minutter.

Plasmaproteinbindingshastigheten er ca. 60-80 prosent hos voksne. Dette er avhengig av konsentrasjonen av virkestoffet i tillegg til konsentrasjonen av alfa-1-syre glykoproteinet (AAG). AAG er et akutfaseprotein som binder fritt lidokain og kan være forhøyet f.eks. etter traumer, kirurgi eller forbrenninger avhengig av pasientens patofysiologiske tilstand. På den andre siden ble det vist at AAG-konsentrasjoner er lave hos nyfødte og pasienter med nedsatt leverfunksjon, noe som fører til en markant reduksjon av plasmaproteinbinding av lidokain.

Distribusjonsvolumet ved *steady-state* er 91 liter. Distribusjonsvolumet kan være endret hos pasienter som lider av andre sykdommer, f.eks. hjertesvikt, nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Biotransformasjon

Lidokain metaboliseres raskt i leveren av mono-oksigenaser, hovedsakelig via oksidativ N-dealkylering, hydroksylering ved den aromatiske ringen og hydrolyse av amidbindingen. Hydroksylerte derivater gjennomgår konjugering.

Totalt blir ca. 90 % av lidokain metabolisert til 4-hydroksy-2,6-xyloidin, til 4-hydroksy-2,6-xyloidinlukuronid og i mindre grad til de aktive metabolittene monoetylglisinyloidin (MEGX) og

glysinylidid (GX).

Sistnevnte kan akkumuleres ved infusjoner av lengre varighet eller i nærvær av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av deres lengre halveringstid sammenlignet med lidokain. Ved leversykdom kan metabolismen reduseres til 10-50 prosent av det normale.

Resultater med humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-isoformer viste at CYP1A2- og CYP3A4-enzymene er de viktigste CYP-isoformene som er involvert i lidokain-N-deetylering.

Eliminasjon

Mindre enn 10 prosent av lidokain utskilles uendret i urin, den resterende andelen utskilles i form av metabolitter.

Eliminasjonshalveringstiden er 1,5-2 timer hos voksne og ca. 3 timer hos nyfødte. Eliminasjonshalveringstiden kan være økt ved alvorlig hjertesvikt (opptil 4-12 timer) eller kronisk leversykdom (opptil 4,5-6 timer).

Halveringstidene for de aktive metabolittene monoetylglysinylidid (MEGX) og glysinylidid (GX) er henholdsvis 2-6 timer og 10 timer. Siden plasmahalveringstiden for metabolittene er lengre enn for lidokain, kan akkumulering av metabolitter, spesielt GX, oppstå under langvarig infusjon.

I tillegg avhenger elimineringshastigheten av pH; den kan økes ved forsuring av urinen. Plasmaclearance er ca. 0,95 ml/min.

Hepatisk blodgjennomstrømning ser ut til å begrense graden av lidokainmetabolisme.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Halveringstiden for lidokain i plasma virker å være uendret med unntak av noe akkumulering av GX under infusjon som varer 12 timer eller mer. Denne akkumuleringen virker å være assosiert med langvarig administrering av legemidlet. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var clearance av lidokain omtrent halvert, og halveringstiden til lidokain var omtrent dobbelt så lang som hos friske frivillige.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden for lidokain og dets metabolitter i plasma virker å være forlenget, slik at det kan forventes signifikante effekter på lidokains farmakokinetikk og doseringskrav for pasienter med nedsatt leverfunksjon, f.eks. etter akutt myokardinfarkt, ved hjerteinsuffisiens, leversykdom eller kongestiv hjertesvikt.

Eldre

Eliminasjonshalveringstid og distribusjonsvolum kan virke å være henholdsvis forlenget og økt hos eldre på grunn av redusert minuttvolum og/eller hepatisk blodgjennomstrømning.

Kvinner som er gravide eller ammer

Lidokain krysser placentabarrieren ved enkel diffusjon og når fosteret innen få minutter etter administrering. Etter paracervikal blokade er det funnet betraktelig høyere konsentrasjoner av lidokain i navlestrengsblod. Fosteret er i stand til å metabolisere lidokain. Nivået i fosterblod er cirka 60 % av konsentrasjonen i morens blod. På grunn av lavere plasmaproteinbinding i fosterblod er konsentrasjonen av det farmakologisk aktive frie lidokainet 1,4 ganger høyere enn i morens blod. Lidokain utskilles kun i små mengder i morsmelk.

Pediatriisk populasjon

Hos nyfødte er α 1-syreglykoproteinnivåene lave og proteinbindingen kan være redusert. Ettersom den frie fraksjonen kan være høyere, anbefales det ikke å bruke lidokain hos nyfødte.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Ingen teratogene effekter ble observert i studier av embryo-/fosterutvikling hos rotte og kanin ved dosering av lidokain under organogenesen. Embryotoksisitet ble observert hos kaniner ved doser som var toksiske hos mordyret. Avkom hos rotter som var behandlet med en dose som var toksisk hos mordyret sent i drektigheten og under laktasjon, viste redusert postnatal overlevelse.

Ved svært høye doser forårsaket adrenalin misdannelser hos rotter. Med unntak av disse studiene, finnes det ingen dyrestudier med adrenalin som undersøker reproduksjonstoksisitet.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Gentoksisitetsstudier med lidokain var negative. Karsinogenitet av lidokain er ikke undersøkt. Lidokainmetabolitten 2,6-dimetylanilin har gentoksisk potensial *in vitro*. I en karsinogenitetsstudie på rotter som ble eksponert for 2,6-dimetylanilin *in utero*, etter fødsel eller gjennom levetiden, ble det observert tumorer i nasalt hulrom, subkuktant vev og lever. Den kliniske relevansen av tumorfunnene ved kortvarig/intermitterende bruk av lidokain er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Saltsyre (til justering av pH)
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Natriummetabisulfitt (E223)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede ampuller: 2 år

Dette legemidlet kan oppbevares ved høyst 25 °C i en periode på maksimalt 3 måneder. Når legemidlet først er tatt ut av kjøleskapet, skal det uansett kastes etter 3 måneder.

Etter første åpning av ampullen:

Injeksjonsvæsken skal administreres umiddelbart etter åpning av beholderen. Kast alle ubrukte rester.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i fargeløs glassampulle. Hver pakning inneholder 10 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning

Før administrering skal legemidlet inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Kun klar, fargeløs oppløsning uten partikler eller utfellinger skal brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lidokain/Adrenalin Aguettant 10 mg/ml + 5 mikrogram/ml: 24-16072
Lidokain/Adrenalin Aguettant 20 mg/ml + 5 mikrogram/ml: 24-16073

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.04.2025

10. OPPDATERINGSDATO

07.04.2025