

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaïne Aguetant 10 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Lidocaïne Aguetant 20 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lidocaïne Aguetant 10 mg/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat 10 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloridemonohydraat).

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 50 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloridemonohydraat).

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 100 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloridemonohydraat).

Lidocaïne Aguetant 20 mg/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat 20 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloride monohydraat).

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 100 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloride monohydraat).

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 200 mg lidocaïnehydrochloride (als lidocaïnehydrochloride monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Lidocaïne Aguetant 10 mg/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2,8 mg natrium, overeenkomend met 0,12 mmol.

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 14 mg natrium, overeenkomend met 0,6 mmol.

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 28 mg natrium, overeenkomend met 1,2 mmol.

Lidocaïne Aguetant 20 mg/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2,0 mg natrium, overeenkomend met 0,09 mmol.

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 10 mg natrium, overeenkomend met 0,4 mmol.

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 20 mg natrium, overeenkomend met 0,9 mmol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere en kleurloze oplossing

pH: 5,0 tot 6,5

Osmolaliteit: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lidocaïne Aguettant 10 mg/ml is geïndiceerd voor:

- lokale anesthesie en perifere zenuwblokkering bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar,
- intraveneuze regionale anesthesie voor de bovenste ledematen bij volwassenen.

Lidocaïne Aguettant 20 mg/ml is geïndiceerd voor:

- lokale anesthesie en perifere zenuwblokkering bij volwassenen,
- intraveneuze regionale anesthesie voor de bovenste ledematen bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lidocaïne Aguettant mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van artsen met ervaring op het gebied van anesthesie en reanimatie. Bij het toedienen van anesthetica moeten reanimatiefaciliteiten beschikbaar zijn.

De dosering moet worden aangepast aan de reactie van de patiënt, de plaats van toediening en de verwachte duur van de chirurgische ingreep.

Men moet de laagste concentratie en de kleinste dosering geven die het vereiste effect produceert.

Volwassenen

- **- Lokale anesthesie en perifere zenuwblokkering**

Voor infiltratie-anesthesie en perifere zenuwblokkering is de gebruikelijke totale dosering lidocaïne 3-5 mg/kg,

In het algemeen, mag de maximale aanbevolen totale dosering lidocaïne niet hoger zijn dan 200 mg, maar afhankelijk van de procedure en patiëntfactoren kunnen hogere maximale doseringen nodig zijn.

Het volume van de gebruikte oplossing speelt een rol bij de grootte van het verspreidingsgebied van de anesthesie.

Bij intraveneus gebruik om pijn veroorzaakt door geneesmiddelen bij injectie te voorkomen, moet lidocaïne worden toegediend in een dosis van 10 tot 40 mg via een korte bolus voorafgaand aan de pijnlijke procedure. In dit geval vertegenwoordigt de toegediende dosis een volume van minder dan de helft van de voorgevulde spuit van 10 ml. Het overtollige geneesmiddel moet vóór de injectie uit de 10 ml spuit worden verwijderd. Kleinere spuiten, die geschikter zijn voor toediening van de aanbevolen dosering, moeten overwogen worden.

- **Intraveneuze regionale anesthesie (IVRA) voor de bovenste ledematen**

De gebruikelijke totale dosering lidocaïne is 3 mg/kg,

Afhankelijk van de procedure en patiëntfactoren, moet 100-200 mg gebruikt worden. De maximale enkelvoudige dosis mag niet hoger zijn dan 200 mg en 3 mg/kg.

De farmaceutische vorm (voorgevulde spuit) wordt niet geschikt geacht voor IVRA van de onderste ledematen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten worden de doseringen individueel berekend op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Doseringen moeten mogelijk worden aangepast, aangezien het hartminuutvolume en de leverbloedstroom afnemen bij hogere leeftijd, wat een verminderde klaring van lidocaïne tot gevolg kan hebben (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierinsufficiëntie

Patiënten moeten onder toezicht worden gehouden omdat een verminderde nierfunctie toxische effecten kan veroorzaken als gevolg van de accumulatie van actieve metabolieten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De dosering moet mogelijk worden aangepast vanwege een verminderde klaring en een langere halfwaardetijd van lidocaïne.

Patiënten met een leverinsufficiëntie

De dosering moet mogelijk worden gehalveerd bij patiënten met hart- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een hartinsufficiëntie

De dosering moet mogelijk worden gehalveerd bij patiënten met hart- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Doseringen moeten mogelijk worden verlaagd bij patiënten met een algeheel slechte conditie of bij patiënten met een verminderd eiwitbindingsvermogen (bijvoorbeeld in geval van nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, kanker of zwangerschap).

Pediatrische patiënten

Lidocaïne Aguettant 20 mg/ml mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar wegens veiligheidsbezwaren betreffende toxische reactie (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

• **Lokale anesthesie en perifere zenuwblokking**

Kinderen en jongeren (2-18 jaar)

Voor infiltratie-anesthesie en perifere zenuwblokking worden de doseringen individueel berekend op basis van de leeftijd, het lichaamsgewicht van de patiënt en de aard van de procedure.

De gebruikelijke dosering voor kinderen (2-11 jaar) en jongeren (12-18 jaar) is 3-4 mg/kg lichaamsgewicht. Voor de berekening moet voor kinderen met overgewicht het gemiddelde leeftijdsgewicht worden overwogen.

De toegediende dosering kan een volume van minder dan een halve spuit van 10 ml vertegenwoordigen. De vereiste dosering moet worden berekend en het overtollige geneesmiddel moet voorafgaand aan injectie bij het kind uit de spuit van 10 ml worden gespoten. Voor de resterende dosis in de spuit wordt langzame incrementele injectie aanbevolen.

Het gedrag van het kind moet tijdens de behandeling zorgvuldig opgevolgd worden.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Lidocaïne Aguettant mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar gezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Bij intraveneus gebruik om pijn veroorzaakt door geneesmiddelen bij injectie te voorkomen, is de dosering voor jongeren (12-18 jaar) dezelfde als voor volwassenen.

Lidocaïne Aguettant mag niet intraveneus worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens veiligheidsbezwaren betreffende toxische reactie (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

- **Intraveneuze regionale anesthesie (IVRA) voor de bovenste ledematen**

Lidocaïne Aguettant mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar wegens veiligheidsbezwaren betreffende toxische reactie (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Wijze van toediening

De wijze van toediening varieert volgens de procedure.

Lidocaïne Aguettant kan toegediend worden via intraveneuze injectie (intraveneus gebruik) of via infiltratie-injectie (intradermaal, subcutaan of submucosaal gebruik) in de buurt van perifere zenuwen. Lidocaïne Aguettant is een voorgevulde spuit die klaar voor gebruik is en die niet is ontworpen voor gebruik met een elektronische spuitpomp.

Intraveneuze regionale anesthesie (IVRA)

Een juiste tourniquettechniek specifiek voor de extremiteiten is essentieel bij het uitvoeren van intraveneuze regionale anesthesie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, lokale anesthetica van het amidetype of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lidocaïne moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- epilepsie: patiënten met epileptische hersenaandoeningen moeten zeer nauwlettend onder toezicht worden gehouden op manifestatie van symptomen van het centrale zenuwstelsel. Ook lage doses lidocaïne kunnen verhoogde convulsieve gereedheid veroorzaken;
- nier- of leverinsufficiëntie;
- myasthenia gravis;
- hartgeleidingssysteemblok doordat lokale anesthetica atrioventriculaire geleiding kunnen onderdrukken;
- een verminderde cardiovasculaire functie;
- bradycardie;
- ademhalingsdepressie;
- de oudere en over het algemeen verzwakte patiënten;
- coagulopathie of behandeling met anticoagulantia (bijvoorbeeld heparine), NSAID's of plasmasubstituten omdat onbedoelde schade aan bloedvaten kan leiden tot ernstige bloedingen.

Een onbedoelde intravasculaire toediening of een overdosering kunnen hoge bloedconcentraties lidocaïne veroorzaken die verantwoordelijk zijn voor acute centrale zenuwstelsel- en cardiovasculaire toxische symptomen.

Accidentele intravasculaire injecties in de hoofd- en nekgebieden kunnen zelfs in lage doses cerebrale symptomen veroorzaken.

Voorzichtigheid is ook geboden als het lokale anestheticum moet worden geïnjecteerd in ontstoken (geïnfecteerd) weefsel vanwege een verhoogde systemische absorptie als gevolg van een hogere bloedstroom en een verminderd effect als gevolg van de lagere pH van geïnfecteerd weefsel.

Na het op de markt brengen, zijn er enkele gevallen van chondrolyse gemeld bij patiënten die postoperatief een intra-articulaire continue infusie van lokale anesthetica ontvingen. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewricht. Vanwege meerdere bijdragende factoren en inconsistentie in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot het werkingsmechanisme, kon de causaliteit niet vastgesteld worden.

Paracervicaal blok kan soms foetale bradycardie of tachycardie veroorzaken en zorgvuldig toezicht van de foetale hartfrequentie is noodzakelijk (zie rubriek 4.6).

Na het verwijderen van de tourniquet na intraveneuze regionale anesthesie (IVRA) is er een verhoogd risico op bijwerkingen. De tourniquet mag niet worden losgemaakt binnen 20 minuten na de injectie.

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Lidocaïne Aguetant 10 mg/ml

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per voorgevulde spuit van 5 ml, d.w.z. dat het in wezen “natrium-vrij” is.

Dit geneesmiddel bevat 1,2 mmol (28 mg) natrium per voorgevulde spuit van 10 ml, wat gelijk is aan 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Lidocaïne Aguetant 20 mg/ml

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per voorgevulde spuit van 5 ml of 10 ml, d.w.z. dat het in wezen “natrium-vrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Klasse I anti-aritmica

Gelijktijdige toediening van lidocaïne en andere klasse I anti-aritmica moet worden vermeden vanwege het risico op ernstige cardiale bijwerkingen.

Andere anti-aritmica

Als lidocaïne wordt gecombineerd met andere anti-aritmische geneesmiddelen zoals bèta-receptorblokkers of calciumkanaalblokkers, kan de remmende werking op atrioventriculaire en intraventriculaire geleiding en op contractiliteit worden versterkt.

Combinatie met andere lokale anesthetica

Combinatie van verschillende lokale anesthetica kan leiden tot bijkomende effecten op het cardiovasculaire en het centrale zenuwstelsel.

Spierverslappers

De werking van spierverslappers (bijvoorbeeld suxamethonium) wordt door lidocaïne verlengd.

Sedativa, hypnotica

Lidocaïne moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die sedativa krijgen die ook de functie van het centraal zenuwstelsel beïnvloeden en daarom de toxiciteit van lidocaïne kunnen veranderen. Er kan een cumulatieve werking zijn tussen de lokale anesthesische werking en sedativa of hypnotica.

Vluchtige anesthetica

Als lidocaïne en vluchtige anesthetica gelijktijdig worden gegeven, kan de onderdrukkende werking van beide worden versterkt.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen

Aangezien lidocaïne zelf de convulsiedrempel kan verlagen, kan gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bijvoorbeeld tramadol of bupropion) het risico op epileptische aanvallen verhogen.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening met diazepam verhoogt de drempel voor lidocaïne om convulsies te veroorzaken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het controleren van patiënten op tekenen van toxiciteit van lidocaïne.

Vasoconstrictoren:

De lokale anesthetische werking wordt verlengd door de combinatie met een vasoconstrictor, zoals adrenaline. Als lidocaïne wordt toegediend als anti-aritmicum, kan extra medicatie met adrenaline of noradrenaline leiden tot versterking van de cardiale bijwerkingen.

Farmacokinetische interacties

Lidocaïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de cytochroom P450 iso-enzymen CYP3A4 en CYP1A2 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die substraten, remmers of induceerders van leverenzymen zijn, iso-enzymen CYP3A4 en CYP1A2, kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van lidocaïne en dus ook op de werking ervan.

CYP3A4- en/of CYP1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van lidocaïne met CYP3A4- en/of CYP1A2-remmers kan leiden tot versnelde plasmaconcentraties van lidocaïne. Verhoogde plasmaspiegels zijn gemeld met bijvoorbeeld:

- Amiodaron (CYP3A4-remmer): Amiodaron verlaagt het levermetabolisme van lidocaïne, wat leidt tot het risico op verhoging van lidocaïne-niveaus, met daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling met amiodaron.
- Cimetidine (CYP3A4 en CYP1A2-remmer): Cimetidine gebruikt in doseringen gelijk aan of hoger dan 800 mg/dag: verhoging van de plasmaconcentratie van lidocaïne met een daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinische analyse, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling met cimetidine.
- Fluvoxamine (CYP3A4- en CYP1A2-remmer): Verhoging van lidocaïne-niveaus, waardoor het risico op neurologische en cardiovasculaire toxiciteit wordt verhoogd. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling.
- Bètablokkers (behalve esmolol): Lidocaïne intraveneus: verhoging van lidocaïne-niveaus, met daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne moeten worden uitgevoerd. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling met bètablokkers.

- Andere bekende CYP3A4-remmers: proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir), macrolidenantibiotica (bijvoorbeeld erythromycine), antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol).
- Andere bekende CYP1A2-remmers: ciprofloxacine.

Inductoren van CYP3A4 en/of CYP1A2

Werkzame stoffen die CYP3A4 en/of CYP1A2 induceren, zoals barbituraten (voornamelijk fenobarbital), carbamazepine, fenytoïne of primidon, versnellen de plasmaklaring van lidocaïne en verminderen zo de werkzaamheid van lidocaïne.

Andere farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen die het metabolisme, de doorbloeding van de lever, het hartminuutvolume of de perifere verdeling van lidocaïne veranderen, kunnen de plasmaspiegels van lidocaïne beïnvloeden.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken

De elektrofysiologische werking van lidocaïne is in hoge mate afhankelijk van de extracellulaire kaliumconcentratie en kan bijna volledig worden geblokkeerd door hypokaliëmie. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ernstige hypokaliëmie kunnen veroorzaken (zoals acetazolamide, lisdiuretica en thiaziden) dient daarom te worden vermeden of gebruikt te worden onder zorgvuldige controle van de serumkaliumconcentratie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen. Lidocaïne passeert de placenta (zie rubriek 5.2). Er kan vanuit worden gegaan dat een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd lidocaïne heeft gekregen. Er zijn tot nu toe geen specifieke stoornissen in het voortplantingsproces gerapporteerd, zoals geen verhoogde incidentie van misvormingen of direct of indirect effect op de foetus. De risico's voor de mens zijn echter niet volledig onderzocht.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

De baten-risicoverhouding van kortdurend gebruik tijdens de zwangerschap en bij de bevalling moet worden beoordeeld. Paracervicale blokkade of pudendablokkade met lidocaïne verhoogt het risico op reacties zoals bradycardie/tachycardie bij de foetus. Het is daarom noodzakelijk om de hartslag van de foetus zorgvuldig te controleren.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in menselijke moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat lidocaïne een schadelijk effect heeft op de zuigeling bij gebruik van de aanbevolen dosering. Borstvoeding kan daarom worden voortgezet tijdens de behandeling met lidocaïne.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lidocaïne op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lidocaïne Aguetant kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na injectie van lokale anesthetica kan een tijdelijk sensorisch verlies en/of motorische blokkade optreden. Tot de effecten zijn verdwenen, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentie en ernst van de bijwerkingen van lidocaïne hangen af van de dosis, de wijze van toediening en de individuele gevoeligheid van de patiënt.

Wanneer er geen sprake is van een overdosis, een abnormale snelle systemische absorptie of accidentele intravasculaire injectie, zijn de bijwerkingen die verband houden met lokale anesthetica zeldzaam, maar ze kunnen zeer ernstig zijn, in het bijzonder voor de cardiale en neurologische functie.

Bijwerkingen die worden veroorzaakt door lidocaïne kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van de fysiologische effecten van het zenuwblok (bijvoorbeeld hypotensie, bradycardie), aandoeningen die direct (bijvoorbeeld neurologische laesies) of indirect worden veroorzaakt door naaldpunctie.

Na de toediening van lidocaïne kunnen symptomen van lokale toxiciteit optreden. Systemische bijwerkingen kunnen worden verwacht bij plasmaconcentraties van lidocaïne van meer dan 5-10 mg/l. Ze manifesteren zich in de vorm van zowel CZS-symptomen als cardiovasculaire symptomen.

De mogelijke bijwerkingen na toediening van lidocaïne als lokaal anestheticum zijn grotendeels hetzelfde als deze die veroorzaakt worden door andere lokale anesthetica van het amidetype.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in dit gedeelte worden vermeld, vallen onder de volgende frequentie categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende tabel vermeldt de bijwerkingen die verband houden met het gebruik van lidocaïne als anestheticum.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						Methemoglobinemie
Immuunsysteemaandoeningen				allergische reactie*, anafylactoïde reacties, bronchospasmen en in ernstige gevallen anafylactische shock		
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie, verlies van bewustzijn Voorbijgaande neurologische symptomen.		Neuropathie, convulsies (overdosis), aanhoudende anesthesie, parese, hoofdpijn vergezeld van tinnitus en fotofobie. Craniale-zenuwlaesies, neurosensorische doofheid. Regionale toepassingen in het thoracale of hoofd/nekgebied kunnen sympathische blokkade veroorzaken, resulterend in voorbijgaande symptomen zoals het syndroom van Horner of het Harlekijnsyndroom.		
Hartaandoeningen		Bradycardie		Aritmie, myocardiale depressie of mogelijk hartstilstand (overdosis of onbedoelde intravasculaire injectie)		
Oogaandoeningen				Dubbel zien		

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Ademhalingsdepressie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie				
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken				
Huid- en onderhuidaandoeningen				Uitslag, urticaria, oedeem		

* Huidtesten op allergie voor lidocaïne worden niet als betrouwbaar beschouwd

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

Andere speciale patiëntengroepen

Bij oudere patiënten kan de incidentie van bijwerkingen toenemen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid treden toxische reacties op bij een concentratie van ongeveer 5 - 10 mg lidocaïne per liter en hoger in veneus bloed.

De letale plasmaconcentratie voor mensen ligt in het bereik van 6 tot 33 mg lidocaïne per liter.

Een overdosis of een accidentele intravasculaire injectie kan overmatige plasmaconcentraties van lidocaïne veroorzaken. Dit leidt tot tekenen van acute toxiciteit, wat kan leiden tot zeer ernstige bijwerkingen. De toxische werking van lidocaïne hangt af van het niveau van de plasmaconcentratie: hoe hoger de plasmaconcentratie en hoe sneller deze stijgt, des te frequenter en ernstiger de toxische reacties zijn. Dergelijke toxische reacties betreffen het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Symptomen

Lage toxische overdoseringen van lidocaïne leiden tot stimulatie van het CZS. Een grote overdosis, die hoge toxische plasmaconcentraties produceert, veroorzaakt een depressie van de centrale functies. Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel is een graduele respons met symptomen en tekenen van escalerende ernst.

Aanvankelijk worden symptomen waargenomen zoals: duizeligheid, draaiierigheid, agitatie, hallucinatie, euforie, vrees, geeuwen, logorroë, hoofdpijn, misselijkheid, braken, labiale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, oorsuizen en dysartrie, verminderd gehoor en gezichtsvermogen.

Andere subjectieve symptomen van het centrale zenuwstelsel zijn: desoriëntatie, af en toe een gevoel van slaperigheid. Tachycardie, hypertensie en roodheid zijn ook gemeld.

Deze waarschuwingstekens vergen aandachtig toezicht: spiertrekkingen, trillen, beven en gegeneraliseerde toevallen. Gelijktijdig toegediend met diazepam verhoogt de drempel voor lidocaïne om convulsies te veroorzaken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het controleren van patiënten op tekenen van toxiciteit van lidocaïne.

Bij toediening van een zeer hoge dosis: algemene depressie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsdepressie, coma en ademstilstand.

In ernstige gevallen kan cardiovasculaire toxiciteit worden waargenomen: hartritmestoornissen zoals ventriculaire extrasystole, ventrikelfibrillatie, niet-palpeerbare pols, bleekheid, ernstige bradycardie, aandoeningen van atrioventriculaire geleiding, afname van contractiliteit van het hart, hypotensie en hartstilstand.

Behandeling

Als tijdens toediening van het lokale anestheticum tekenen van acute toxiciteit optreden, moet de toediening van het anestheticum onmiddellijk worden gestopt. Intraveneuze vloeistof moet worden gegeven om hypoxie en acidose te voorkomen, die de lokale anesthetische systemische toxiciteit versterken en de progressie verergeren tot cardiovasculaire collaps en convulsies.

Als er convulsies optreden, moet de oxygenatie worden gehandhaafd en moet de circulatie worden ondersteund. Indien nodig dient een anticonvulsivum te worden toegediend. Gebruik van intraveneuze lipide-emulsie moet worden overwogen.

Als cardiovasculaire depressie evident is (hypotensie, bradycardie), moet behandeling met intravasculaire vloeistofsubstitutie, vasopressorische, chronotrope en/of inotrope geneesmiddelen worden overwogen.

In geval van een circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie te worden gestart. Voor een succesvol resultaat kan langdurige reanimatie vereist zijn.

Patiënten die symptomen van lokale anesthetische systemische toxiciteit hebben, moeten gedurende ten minste 12 uur onder toezicht worden gehouden, omdat cardiovasculaire depressie kan aanhouden of na de behandeling kan terugkeren.

Centraal werkende analeptica zijn gecontra-indiceerd.

Er is geen specifiek tegengif.

Lidocaïne kan niet worden geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, lokaal, amiden: ATC-code: N01B B02

Lidocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type.

Lidocaïne vermindert de permeabiliteit van celmembranen voor kationen, in het bijzonder voor natriumionen en in hogere concentraties ook voor kaliumionen. Dit leidt, afhankelijk van de concentratie van lidocaïne, tot verminderde prikkelbaarheid van de zenuwvezels, omdat de toename van natriumpermeabiliteit die het actiepotentiaal produceert, wordt vertraagd. Vanuit de cel komt het lidocaïnemolecuul het open natriumkanal binnen en blokkeert het door te binden aan een specifieke receptor. Een rechtstreeks effect van de opname van lidocaïne in het celmembraan is veel minder relevant.

Omdat lidocaïne, voordat het zijn plaats van werking bereikt, in de cel moet komen, hangt de werking af van zijn pKa en van de pH in dat gebied, d.w.z. van de verhouding van de vrije base, wat het deel is dat voornamelijk migreert doorheen de lipofiele membranen van zenuwvezels.

In ontstoken weefsel wordt het lokale anesthetische effect verminderd als gevolg van de lagere pH in dergelijke gebieden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Plasmaspiegels zijn afhankelijk van de locatie en de wijze van toediening. Er is echter een slechte relatie tussen de hoeveelheid geïnjecteerd lokaal anestheticum en piekplasma'spiegels.

Maximale concentraties worden binnen uiterlijk 30 minuten bereikt. Bij de meerderheid van de patiënten wordt binnen 10-20 minuten de maximale concentraties bereikt.

Na intramusculaire injectie van 400 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat voor intercostale blokkade werd de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) vastgesteld op 6,48 mg/l, bereikt na 5 - 15 minuten (t_{max}).

Na subcutane toediening bereikten de C_{max} -waarden respectievelijk 4,91 mg/l (vaginale injectie) of 1,95 mg/l (abdominale injectie). In een studie met 5 gezonde vrijwilligers bereikte de C_{max} -waarde 0,31 mg/l na maxillaire-buccale infiltratie-anesthesie met 36 mg lidocaïne, met een 2%-oplossing.

Distributie

Lidocaïne volgt een bifasische eliminatiekinetiek. Na intraveneuze toediening wordt de werkzame stof eerst snel vanuit het centrale compartiment verspreid in intensief geperfuseerde weefsels en organen (alfa-distributiefase). Deze fase wordt gevolgd door herverdeling in skeletspieren en vetweefsel. De halfwaardetijd tijdens de alfa-distributiefase is ongeveer 4-8 minuten. Verspreiding naar perifere weefsels wordt binnen 15 minuten verwacht.

De plasma-eiwitbindingsgraad is bij volwassenen ongeveer 60 - 80 procent. Het is afhankelijk van de concentratie van de werkzame stof en bovendien van de concentratie van het alfa-1-zuur glycoproteïne (AAG). De AAG is een eiwit uit de acute fase dat vrije lidocaïne bindt en dat verhoogd kan zijn na bijvoorbeeld trauma, operatie of brandwonden, afhankelijk van de pathofysiologische toestand van de patiënt. Daarentegen is aangetoond dat AAG-concentraties laag zijn bij pasgeboren baby's en patiënten

die lijden aan leverinsufficiëntie, wat leidt tot een duidelijke vermindering van lidocaïne-plasmaeiwitbinding.

Het distributievolume bij steady-state is 91 liter. Het distributievolume kan bij patiënten die lijden aan andere ziekten zijn veranderd, zoals bij hartinsufficiëntie, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Lidocaïne wordt snel gemetaboliseerd in de lever door mono-oxygenasen, voornamelijk via oxidatieve N-dealkylering, hydroxylering aan de aromatische ring en hydrolyse van de amideverbinding. Gehydroxyleerde derivaten ondergaan conjugatie.

In totaal wordt ongeveer 90% van lidocaïne gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-2,6-xylidine, tot 4-hydroxy-2,6-xylidineglucuronide en in mindere mate tot de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX).

Die laatste kan zich ophopen tijdens langdurigere infusies of bij ernstige nierinsufficiëntie vanwege de langere halfwaardetijd in vergelijking met lidocaïne zelf. Bij aanwezigheid van leverziekten kan de stofwisseling afnemen tot 10 - 50 procent van de normale waarde.

Resultaten met menselijke levermicrosomen en recombinante menselijke CYP-isovormen toonden aan dat CYP1A2- en CYP3A4-enzymen de belangrijkste CYP-isovormen zijn die betrokken zijn bij lidocaïne-N-de-ethylering.

Eliminatie

Minder dan 10 procent van lidocaïne wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, het resterende deel in de vorm van de metabolieten.

De eliminatiehalfwaardetijd is 1,5 - 2 uur bij volwassenen en ongeveer 3 uur bij pasgeborenen. De eliminatiehalfwaardetijd kan toenemen bij ernstig hartfalen (tot 4 - 12 uur) of chronische leveraandoening (tot 4,5 - 6 uur).

De halfwaardetijden van de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX) zijn respectievelijk 2 - 6 uur en 10 uur. Omdat hun plasmahalfwaardetijden langer zijn dan die van lidocaïne, kan accumulatie van metabolieten, met name GX, optreden tijdens langdurige infusie.

Bovendien hangt de eliminatiesnelheid af van de pH: het kan worden verhoogd door verzuring van de urine. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 0,95 ml/min.

De hepatische bloedstroom lijkt de snelheid van metabolisme van lidocaïne te beperken.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een nierinsufficiëntie

De plasmahalfwaardetijd van lidocaïne leek ongewijzigd, behalve wat accumulatie van GX tijdens een infusie van 12 uur of langer. Deze accumulatie leek geassocieerd te zijn met langdurig gebruik van het geneesmiddel. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de klaring van lidocaïne echter ongeveer gehalveerd en was de halfwaardetijd van lidocaïne ongeveer tweemaal zo hoog als bij gezonde patiënten.

Patiënten met een leverinsufficiëntie

De plasma-halfwaardetijd van lidocaïne en zijn metabolieten kan verlengd zijn, en belangrijke effecten op de farmacokinetiek en de doseringsvereisten van lidocaïne zijn te verwachten bij patiënten met beperkte leverperfusie, zoals na een acuut myocardinfarct, in de aanwezigheid van hartinsufficiëntie, leveraandoening of congestief hartfalen.

Ouderen

De eliminatiehalfwaardetijd en het verdelingsvolume kunnen bij ouderen lijken te zijn verlengd of verhoogd als gevolg van een verminderde hartminuutvolume en/of hepatische bloedstroom.

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

Lidocaïne passeert door eenvoudige diffusie de placentabarière en bereikt de foetus binnen enkele minuten na toediening.

Na paracervicaal blokkeren, zijn er duidelijk hogere concentraties lidocaïne gevonden in het navelstrengbloed.

De foetus kan lidocaïne metaboliseren. De waarden in foetaal bloed zijn ongeveer 60% van de concentraties in het maternale bloed. Vanwege een lagere plasmaeiwitbinding in foetaal bloed is de concentratie van de farmacologisch actieve vrije lidocaïne het 1,4-voudige van de concentratie van de moeder.

Lidocaïne wordt slechts in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Bij pasgeboren baby's zijn de alfa-1-zure glycoproteïnespiegels laag en kan de eiwitbinding zijn verminderd. Aangezien de vrije fractie hoger kan zijn, wordt het gebruik van lidocaïne bij pasgeborenen niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies bestond de toxiciteit die werd gemeld na toediening van hoge doses lidocaïne uit effecten op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Lidocaïne vertoonde geen genotoxisch potentieel bij *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstests. 2,6-xylydine, een metaboliet van lidocaïne, toonde echter tekenen van genotoxische activiteit.

Er werden geen kankerstudies uitgevoerd met lidocaïne. Er is aangetoond dat 2,6-xylydine carcinogeen potentieel heeft in preklinische toxicologische studies die chronische blootstelling evalueren. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

In studies naar reproductietoxiciteit werden embryotoxische of foetotoxische effecten van lidocaïne gedetecteerd bij doses van 25 mg/kg subcutaan bij konijnen. Bij doses lager dan het toxische bereik van de moeder bij de rat had lidocaïne geen effect op de postnatale ontwikkeling van het nageslacht. Een verslechtering van de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten door lidocaïne werd niet waargenomen.

Lidocaïne passeert de placentabarière door middel van eenvoudige diffusie (zie rubriek 5.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride,
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing),

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan studies naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Laat de voorgevulde spuit in de ongeopende blisterverpakking totdat deze moet worden gebruikt. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml of 10 ml polypropyleen voorgevulde spuit, gradueerd in stappen van 0,5 ml van 0 tot 5 of 10 ml, individueel verpakt in een blisterverpakking.

Kartonnen doos met 1 en 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik:

De voorgevulde spuit voorzichtig als volgt voorbereiden voor gebruik

De voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor gebruik bij één patiënt. Gooi de voorgevulde spuit na gebruik weg. NIET OPNIEUW GEBRUIKEN.

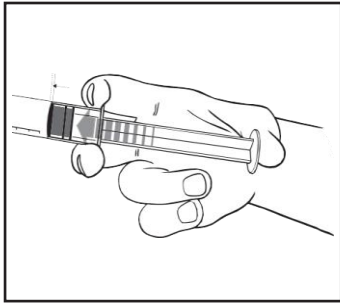
De inhoud van een ongeopende en niet-beschadigde blisterverpakking is steriel. De verpakking mag niet eerder dan vlak voor gebruik worden geopend.

Het geneesmiddel moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder zwevende deeltjes of neerslag mag worden gebruikt. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de sabotage-werende verzegeling van de spuit beschadigd is.

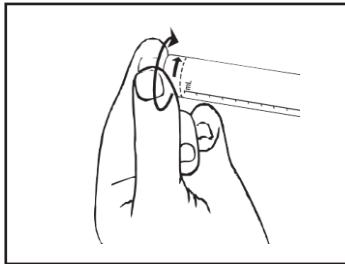
Het buitenoppervlak van de voorgevulde spuit is steriel tot de blister wordt geopend.

Wanneer het wordt gebruikt met een aseptische methode, kan dit geneesmiddel op een steriel veld worden geplaatst.

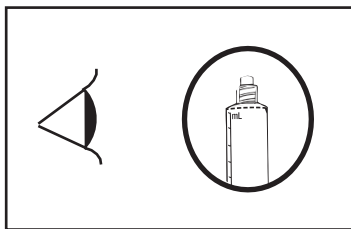
1) Verwijder de voorgevulde spuit uit de steriele blisterverpakking.



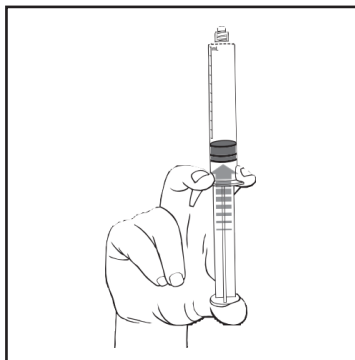
2) Druk op de zuiger om de stop los te maken. Door het sterilisatieproces kan de stop aan de voorgevulde spuit vastkleven.



3) Draai de dop aan het uiteinde om de verzegeling te verbreken. Raak de blootgestelde Luer-verbinding niet aan om besmetting te voorkomen.



4) Controleer of de verzegeling van de voorgevulde spuit volledig verwijderd is. Als dit niet het geval is, plaatst u de dop terug en draait u deze opnieuw los.



5) Verwijder de lucht door voorzichtig op de zuiger te drukken en verwijder indien nodig de overtollige dosis vóór de injectie.

6) Sluit de voorgevulde spuit aan op de toegangspoort of de naald. Druk langzaam op de zuiger om het vereiste volume te injecteren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lidocaïne Aguetant 10 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit RVG 120815

Lidocaïne Aguetant 20 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit RVG 120816

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerst verlening van de vergunning: 5 september 2018

Datum van laatste verlenging: 22 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 6.5: 07 juni 2024