

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie bevat lidocaïnehydrochloridemonohydraat, equivalent aan 20 mg anhydrisch lidocaïnehydrochloride per ml oplossing.

Eén flacon van 50 ml bevat 1,0 g anhydrisch lidocaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 120 mg natrium per flacon van 50 ml, overeenkomend met minder dan 1 mmol (23 mg) voor een dosis van 5 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere en kleurloze oplossing.

pH van het geneesmiddel ligt tussen 6,0 en 7,0.

Osmolaliteit van de oplossing ligt tussen 310 tot 350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van recidiverende aanhoudende ventrikeltachycardie of tachyarritmie die niet reageert op bètablokkers of amiodaron of in het geval van contra-indicaties voor amiodaron, indien dit in verband staat met acute coronaire syndromen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor cardiologie (ventrikularitmieën):

Volwassenen:

Injectie

- Rechtstreekse intraveneuze injectie met een begin dosis van 1 tot 1,5 mg/kg lidocaïne (of ongeveer 100 mg, overeenkomend met 5ml oplossing voor een volwassene met een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg) als bolus gedurende 1 tot 2 minuten onder electrocardiografische controle. Deze dosis geeft effectieve plasmaspiegels van lidocaïne in minder dan 30 seconden. De ECG-controle moet aangehouden worden tijdens en na de bolus om te beslissen of het geschikt is om over te gaan op een infuus.

Infuus

- Indien dit geschikt is, wordt de rechtstreekse intraveneuze toediening overgeschakeld op een infuus met constante snelheid aan een dosis van 1,5 tot 4 mg/minuut onder electrocardiografische of elektroscopische controle van de ventrikularitmie. Indien tijdens de infusie de aritmie opnieuw optreedt (gewoonlijk rond de 30e minuut), kan een bijkomende

rechtstreekse intraveneuze injectie van 25 tot 50 mg (d.w.z. 1,25 tot 2,5 ml) Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml aanbevolen zijn.

Patiënten met nierfalen

De patiënten moeten gecontroleerd worden omdat nierfalen tot toxische effecten kan leiden door opstapeling van de actieve metabolieten. Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml moet met voorzichtigheid worden gebruikt.

Patiënten met lever- of hartfalen

De dosis moet met de helft verlaagd worden bij patiënten met lever- of hartfalen.

Oudere patiënten

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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lidocaïne of voor andere lokale anesthetica van het amide-type, zoals prilocaïne, mepivacaïne en bupivacaïne.
- Combinatie met anti-aritmica die torsade de pointes geven (d.w.z. amiodaron, disopyramide, kinidine, sotalol, etc.)
- Tweede- of derdegraads atrioventriculaire blok of andere ernstige geleidingsstoornissen die permanente elektrosystolische stimulatie vereisen;

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen:

Een overdosis kan toxische bijwerkingen veroorzaken (zie rubrieken 4.8 en 4.9)

Voorzorgen bij gebruik:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie. Bij leverinsufficiëntie moeten de aanbevolen doses gehalveerd worden.
- Epilepsie die onvoldoende gecontroleerd is door een behandeling.

Pasgeborenen hebben een groter risico op methemoglobinemie omwille van hun lage enzymatische capaciteit. Methemoglobinemie kan zich klinisch uiten door cyanose en een behandeling met methyleenblauw kan nodig zijn.

Zoals beschreven voor alle andere anti-aritmica kan een verergering van de aritmie optreden tijdens het gebruik van Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml (door het pro-aritmisch effect). Dit lijkt vooral op te treden bij patiënten die behandeld worden voor aanhoudende ventrikeltachycardie of voor ventrikelfibrillatie, bij patiënten na een recent myocardinfarct, bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, bij patiënten met een structurele hartaandoening en/of slechte

linkerventrikelwerking. Toediening via infuus moet altijd klinisch gebeuren onder strikte ECG-controle en controle van de plasmaspiegels. Een bestaande hypokaliëmie moet vóór de behandeling gecorrigeerd zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-aritmica:

Veel anti-aritmica onderdrukken het automatisme, de geleiding en de contractiliteit van het hart.

De combinatie van anti-aritmica van verschillende klassen kan een gunstig effect geven, maar is meestal zeer delicaat, waarbij een strikte klinische monitoring en ECG-controle nodig zijn.

De combinatie met anti-aritmica die torsade de pointes geven (d.w.z. amiodaron, disopyramide, kinidine, sotalol, etc.) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De combinatie met anti-aritmica van dezelfde klasse is niet aanbevolen, behalve in uitzonderlijke gevallen, omwille van een groter risico op cardiale bijwerkingen.

De combinatie met geneesmiddelen met inotropo negatieve, bradycardische en/of atrioventriculaire geleidingseigenschappen is delicaat en vereist een klinische en ECG-controle.

Gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid:

+ Fluvoxamine

Verhoogde plasmaconcentraties van lidocaïne met mogelijke neurologische en cardiale bijwerkingen (door een verlaagde hepatische klaring van lidocaïne). Klinische en ECG-monitoring en mogelijke controle van plasmaconcentraties van lidocaïne tijdens en na de stopzetting van de behandeling met fluvoxamine. Dosisverlaging van lidocaïne indien gelijktijdig toegediend.

+ Amiodaron

Verhoogde plasmaconcentraties van lidocaïne met mogelijke neurologische en cardiale bijwerkingen (door een verlaagde hepatische klaring van lidocaïne). Klinische en ECG-monitoring en mogelijke controle van plasmaconcentraties van lidocaïne. Dosisverlaging van lidocaïne tijdens de behandeling met amiodaron en na het stopzetten ervan indien het echt nodig is om deze geneesmiddelen gelijktijdig toe te dienen.

+ Cimetidine (≥ 800 mg/dag)

Verhoogde plasmaconcentraties van lidocaïne met mogelijke neurologische en cardiale bijwerkingen (door een verlaagde hepatische klaring van lidocaïne). Dosisaanpassing van lidocaïne, klinische en ECG-monitoring en mogelijke controle van plasmaconcentraties van lidocaïne tijdens en na de stopzetting van de behandeling met cimetidine.

+ Bètablokkers (behalve esmolol)

Verhoogde plasmaconcentraties van lidocaïne met mogelijke neurologische en cardiale bijwerkingen (door een verlaagde hepatische klaring van lidocaïne). Dosisaanpassing van lidocaïne, klinische en ECG-monitoring en mogelijke controle van plasmaconcentraties van lidocaïne tijdens de combinatie en na de stopzetting van de behandeling met bètablokkers.

Gelijktijdig gebruik te overwegen:

+ Bètablokkers bij hartfalen

Negatief inotropoep effect met risico op hartdecompensatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lidocaïne passeert de placenta. Er zijn geen betrouwbare gegevens over teratogenese bij dieren. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die blootgesteld waren aan lidocaïne duidt erop dat lidocaïne niet misvormend of foetaal toxisch is. Enkel epidemiologische studies konden echter de afwezigheid van het risico controleren. Lidocaïne mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien dit echt noodzakelijk is, maar mag voorgeschreven worden op het ogenblik van de bevalling.

Borstvoeding

Lidocaïne wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De concentraties in de moedermelk zijn zo laag dat bij therapeutische doses van lidocaïne geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht. Borstvoeding is mogelijk met voorzichtigheid.

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

Lidocaïne heeft een invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het optreden van bijwerkingen moet doen denken aan een overdosis (zie rubriek 4.9).

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). De bijwerkingen die zeer vaak en vaak optraden, werden gewoonlijk uit gegevens van klinische studies gehaald. De bijwerkingen die zelden, zeer zelden en niet bekend waren, werden gewoonlijk uit spontane gegevens gehaald.

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die verband houden met het gebruik van lidocaïne als anti-aritmicum.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Onmiddellijke overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische of vertraagde shock	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Methemoglobinemie*
Zenuwstelselaandoeningen		Zenuwachtigheid, duizeligheid, agitatie, geeuwen, tremor, perioraal verdoofd gevoel, angst,		

		nystagmus, logorroe, hoofdpijn, metaalsmaak, tinnitus. **		
Hartaandoeningen			Tachycardie, bradycardie, ritmestoornissen (ventriculaire extrasystole, ventrikelfibrillatie)	
Bloedvataandoeningen			Cardiovasculaire depressie met hypotensie die kan leiden tot collaps.***	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n			Tachypneu en vervolgens apneu	
Maagdarmsstelselaandoen ingen	Misselijkheid, braken			

* Methemoglobinemie kan gezien worden ongeacht de leeftijd, maar zou vaker kunnen optreden tijdens de neonatale periode (zie rubriek 4.4)

** Deze waarschuwingstekens moeten zorgvuldig behandeld worden om een mogelijke verergering met convulsies en ernstige depressie van het centraal zenuwstelsel te voorkomen.

*** In het slechtste geval kunnen deze symptomen leiden tot hartstilstand.

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

Overdosis met lidocaïne is te wijten aan een tijdelijke grote stimulatie van het centraal zenuwstelsel en veroorzaakt vroege symptomen, zoals: geeuwen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, dysartrie, ataxie, hoor- en gezichtsstoornissen. Bij matige intoxicatie kunnen ook spiertrekkingen en convulsies optreden.

De neurologische toxische symptomen worden behandeld met een onmiddellijke injectie van een kortwerkend barbituraat of een benzodiazepine, oxygenatie, geassisteerde ventilatie.

De eerste tekens van neurologische toxiciteit kunnen optreden bij een plasmaconcentratie van lidocaïne van 5,6 µg/ml. De klinische tekens van harttoxiciteit worden gezien bij een 4-maal hogere concentratie (20 µg/ml).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: C01BB01 (voor cardiologie)

Farmacotherapeutische categorie: anti-aritmica (Klasse IB)

Lidocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type.

De pKa van lidocaïne is gelijk aan 7,7. Het is een zwakke base. Lidocaïne wordt aan eiwitten gebonden, meestal aan alfa 1-glycoproteïnen (AAG) met een percentage van ongeveer 65%.

Lidocaïne heeft anti-aritmische eigenschappen. Het behoort tot de groep van membraanstablisatoren (klasse IB). Lidocaïne werkt bij voorkeur op het ventrikelstadium, met een meer uitgesproken effect op de Purkinjevezels. Lidocaïne vermindert de ventriculaire prikkelbaarheid en onderdrukt foci van ventriculaire automatisme.

Bij therapeutische doses zorgt lidocaïne voor een snelle controle van ventrikularitmieën zonder een significante daling van de bloeddruk en geen afname van de contractiliteit van het myocard. Het verandert de atrioventriculaire geleiding niet en verandert slechts zelden de intraventriculaire geleiding. Bij hogere serumconcentraties of als het gebruikt wordt bij risicopatiënten, kan de atrioventriculaire geleiding toenemen en de contractiliteit verminderen. Dit moet in aanmerking genomen worden bij patiënten met een verminderde atrioventriculaire geleiding en/of verminderde hartfunctie (zie rubriek 4.4)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na parenterale toediening hangt de snelheid en de mate waarin lidocaïne de bloedstroom bereikt af van de injectieplaats en de toegediende dosis.

De effectieve en veilige plasmaconcentraties van lidocaïne liggen tussen 1,4 en 6 µg/ml; en snelle IV injectie zorgt voor het bijna onmiddellijk bereiken van het therapeutisch niveau dat gedurende 20 tot 30 minuten behouden blijft; de aanbevolen dosering (initiële IV bolusdosis van 100 mg, onmiddellijk gevolgd door een continue infusie van 2 mg/min) zorgt voor het onmiddellijk verkrijgen van een effectief gehalte in het bloed dat zo lang als nodig behouden blijft.

Distributie

Lidocaïne verspreidt zich snel over de verschillende weefsels. De distributie uit het bloed gebeurt in alle weefsels, vooral de sterk doorbloede weefsels (hart, longen, hersenen, lever, milt) en vervolgens in het vet- en spierweefsel.

Biotransformatie en eliminatie

Het metabolisme van lidocaïne gebeurt hoofdzakelijk in de lever via enzymatische afbraak door het cytochroom P450-afhankelijke mono-oxygenasesysteem; 70% van de geïnjecteerde lidocaïne wordt in een keer gemetaboliseerd om de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidine (MEGX) en glycinexylidine (GX) te vormen. Bij dit metabolisme zijn twee iso-enzymen, CYP1A2 en CYP3A4, betrokken. CYP1A2 is het belangrijkste iso-enzym als lidocaïne aan de gebruikelijke therapeutische concentraties gebruikt wordt.

Er is geen significante wijziging in de farmacokinetiek van MEGX en GX metabolieten bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (Child-Plugh C). Bij cirrose is het CYP1A2 de meest voorkomende

gereduceerde isovorm en de bijdrage ervan in het metabolisme van lidocaïne is daarom lager dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

De metabolieten worden in de urine uitgescheiden, behalve een klein deel dat een enterohepatische cyclus ondergaat.

Transplacentale passage gebeurt gewoon door diffusie. De foetale/maternale verhouding is 0,52 tot 0,69.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

Het product moet onmiddellijk na het openen van de injectieflacon gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker (en bedragen doorgaans niet meer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen injectieflacon van 50 ml, afgesloten met een butyl rubberen stop met een aluminium deksel en een paars plastic flip-off kapje.

Doos met 1, 12 of 48 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lidocaïne Hydrochloride Renaudin 20 mg/ml is een gebruiksklare oplossing en moet niet verdund worden vóór gebruik.

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 Renaudin
Zone Artisanale Errobi
64250 Itxassou
Frankrijk

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

RVG 123705

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 mei 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST