

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v) oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing voor injectie bevat 21,32 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat overeenkomend met 20 mg lidocaïnehydrochloride (2% w/v).

De inhoud per ampul is als volgt:

- Eén ampul van 2 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg lidocaïnehydrochloride
- Eén ampul van 5 ml oplossing voor injectie bevat 100 mg lidocaïnehydrochloride
- Eén ampul van 10 ml oplossing voor injectie bevat 200 mg lidocaïnehydrochloride
- Eén ampul van 20 ml oplossing voor injectie bevat 400 mg lidocaïnehydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml van de oplossing voor injectie bevat 0,083 - 0,0892 mmol natrium (overeenkomend met 1,9 - 2,05 mg natrium per ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze oplossing.

pH: 5,00-7,00

Osmolaliteit: 270 – 310 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lokale en regionale anesthesie: 20 mg/ml (2% w/v) Lidocaine Noridem is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.2).

Ernstige symptomatische ventrikeltachycardie of tachyarritmie, indien beoordeeld als levensbedreigend: 20 mg/ml (2% w/v) Lidocaïne Noridem is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 2 jaar. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lokale en regionale anesthesie

In principe dient de laagst mogelijke dosis te worden toegediend die voldoende anesthesie teweegbrengt. De dosering dient per persoon te worden aangepast op basis van de specifieke omstandigheden.

Volwassenen

Wanneer een enkelvoudige dosis lidocaïnehydrochloridemonohydraat in weefsels met een aanmerkelijke systemische absorptie wordt geïnjecteerd, zonder combinatie met een vaatvernauwend middel, dient die dosis niet hoger te zijn dan 4,5 mg/kg lichaamsgewicht (of 300 mg). Als een enkelvoudige dosis lidocaïnehydrochloridemonohydraat wel wordt gecombineerd met een vaatvernauwend middel, dient de dosis niet hoger te zijn dan 7 mg/kg lichaamsgewicht (of 500 mg).

Voor de hieronder vermelde klinische toepassingen zijn de aanbevelingen voor enkelvoudige doses en sterktes van de toe te dienen injectieoplossing voor volwassenen met een gemiddeld lichaamsgewicht (70 kg) als volgt:

<i>Type anesthesie</i>	Concentratie [%]	Gebruikelijk volume [ml]	Maximale dosis [mg]
Infiltratie	0.5 – 1		300 500 (met epinefrine)
Grote zenuwblokkades	1 – 2	30 – 50	500 (met epinefrine)
Kleine zenuwblokkades	1	5 – 20	200
Epiduraal	1 – 2	15 – 30*	500 (met epinefrine)
Spinaal	1,5 of 5 in 7,5% glucose	1 – 2	100
Intraveneuze regionale anesthesie (IVRA) - arm - been	0,5 0,25	40 50 – 100	

*gemiddeld 1,5 ml per segment

Voor verlenging van de anesthesie kan lidocaïne worden gecombineerd met een vaatvernauwend middel, bijv. epinefrine. Toevoegen van epinefrine in een concentratie van 1:100.000 tot 1:200.000 is nuttig gebleken.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen worden de doses individueel berekend op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt en de aard van de ingreep. Er kan maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht worden toegediend. Bij toevoeging van epinefrine kan maximaal 7 mg/kg worden gebruikt. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een geleidelijke vermindering van de dosering noodzakelijk en deze dient te worden bepaald op basis van het ideale lichaamsgewicht. De standaard handboeken dienen te worden geraadpleegd voor factoren die van invloed zijn op specifieke vormen van zenuwblokkade en voor alles wat daarbij nodig is voor de individuele patiënt. Voor anesthesie bij kinderen dient slechts een lage sterkte (0,5% w/v)

van het lokaal anestheticum te worden gebruikt. Voor het tot stand brengen van een volledige motorische blokkade kan een hogere sterkte (1% w/v) noodzakelijk zijn.

Lidocaïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar, aangezien er momenteel beperkte gegevens zijn die de veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij deze patiëntenpopulatie ondersteunen.

Oudere patiënten

Voor oudere patiënten moeten de doses individueel worden berekend op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Doseringen moeten mogelijk worden aangepast omdat het hartminuutvolume en de leverdoorbloeding op gevorderde leeftijd kunnen afnemen, wat een verlaagde klaring van lidocaïne kan betekenen (zie rubriek 5.2).

Overige bijzondere patiëntengroepen

- De dosis dient te worden verlaagd bij patiënten in een slechte algemene toestand en bij patiënten met een verminderde bindingscapaciteit van de plasma-eiwitten (als gevolg van bijv. nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, kanker, zwangerschap).
- Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de dosis mogelijk te worden aangepast vanwege een verminderde klaring en een verhoogde halfwaardetijd van lidocaïne (zie rubriek 5.2). Patiënten met een leverziekte hebben een verminderde verdraagbaarheid voor lokale anesthetica van het amidetype. Dit kan komen door een verminderd metabolisme van deze middelen in de lever en door een verlaagde eiwitsynthese met als gevolg dat het lokale anestheticum in mindere mate aan plasma-eiwitten wordt gebonden. In zulke gevallen is een verlaging van de dosis aan te raden.
- Bij patiënten die klinische tekenen van hartfalen vertonen, dient de dosis te worden verlaagd. Niettemin kan bij dergelijke patiënten lokale of regionale zenuwblokkade de aangewezen anesthesiemethode zijn.
- Afhankelijk van het type anesthesie moet de dosis tijdens de zwangerschap mogelijk worden verlaagd. Regionale zenuwblokkades waarbij gewoonlijk hoge doses noodzakelijk zijn, dienen tijdens het eerste trimester vermeden te worden. Als het anestheticum wordt gebruikt voor zenuwblokkades waarbij lagere doses worden toegediend, moet de dosering mogelijk verlaagd worden vanwege de anatomische en fysiologische veranderingen bij de gevorderde zwangerschap.

Antiaritmische therapie

Volwassenen

De dosering moet worden aangepast op basis van de individuele vereisten en het therapeutische effect.

Bolus:

De gebruikelijke oplaaddoses zijn 50-100 mg of 1-1,5 mg/kg lichaamsgewicht lidocaïnehydrochloridemonohydraat in de vorm van een directe intraveneuze injectie, wat overeenkomt met ongeveer 2,5-5 ml of 0,05-0,075 ml/kg lichaamsgewicht van Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v).

De injectiesnelheid dient niet hoger te zijn dan 25-50 mg/min, wat overeenkomt met ongeveer 1,25-2,5 ml/min Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v).

Als het therapeutische effect van de eerste dosis binnen de eerste 5-10 minuten onvoldoende is, kan de eerste dosis één of twee keer worden herhaald tot een maximum dosis van 200-300 mg in 1 uur.

Onderhoud:

Om therapeutische plasmaconcentraties van lidocaïne in stand te houden (1,5-5 microgram/ml), wordt lidocaïnehydrochloridemonohydraat met een snelheid van 20-50 microgram/kg lichaamsgewicht/min geïnfundeed (ongeveer 1-4 mg/min), wat overeenkomt met ongeveer 0,001-0,0025 ml/kg lichaamsgewicht/min.

Infusies kunnen worden bereid door 1000 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat, overeenkomend met 50 ml Lidocaïne Noridem 20 mg/ml, aan 500 ml glucoseoplossing of fysiologische zoutoplossing toe te voegen.

De infusie dient te worden beëindigd zodra het basisritme van het hart van de patiënt stabiel lijkt te zijn of bij de eerste tekenen van toxiciteit. Het zou zelden nodig moeten zijn om de infusie na 24 uur voort te zetten. De lidocaïnebehandeling van de patiënt dient zo snel mogelijk te worden vervangen door een oraal anti-aritmicum voor onderhoudstherapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van lidocaïne bij kinderen zijn nog niet definitief vastgesteld. De dosis moet worden aangepast op basis van de klinische situatie en de aard van de ingreep.

Aan zuigelingen en kinderen kan een eerste i.v. bolus van 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht worden toegediend. Deze dosis kan op basis van de respons van de patiënt worden herhaald, maar de totale dosis dient niet hoger te zijn dan 3-5 mg/kg lichaamsgewicht. Indien nodig kan door middel van een infusiepomp een i.v. onderhoudsinfusie van 10-50 microgram/kg lichaamsgewicht/min worden gegeven.

Voor Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS) bij kinderen is de aanbevolen dosering een eerste snelle i.v. of intraossale injectie (d.w.z. bolus) van 1 mg/kg lichaamsgewicht tot een maximale eerste dosis van 100 mg.

Als ventrikeltachycardie of ventrikelfibrillatie na defibrillatie (of cardioversie) en een eerste aanbevolen lidocaïnedosis niet is gecorrigeerd, dient een i.v. of intraossale infusie met een snelheid van 20-50 microgram/kg lichaamsgewicht/min te worden gestart.

Oudere patiënten

Voor oudere patiënten worden de doses individueel berekend op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Doseringen moeten mogelijk worden aangepast omdat het hartminuutvolume en de leverdoorbloeding op gevorderde leeftijd afnemen, wat een verlaagde klaring van lidocaïne kan betekenen (zie rubriek 5.2).

Overige bijzondere patiëntengroepen

Hartfalen, leverinsufficiëntie, gecombineerde medicatie, zwangerschap

De dosis dient te worden verlaagd bij patiënten met hartfalen, leverinsufficiëntie, bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die het effect van lidocaïne versterken (zie rubriek 4.5) en tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6). Zie ook rubriek 5.2.

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie is gewoonlijk geen specifieke dosisaanpassing noodzakelijk. Wel moeten dergelijke patiënten nauwlettend gecontroleerd worden op toxische effecten als gevolg van de accumulatie van actieve metabolieten.

In gevallen van ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis mogelijk worden aangepast (zie ook rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Lokale en regionale anesthesie

Intradermaal, intramusculair, subcutaan of submucosaal gebruik (infiltratie), injectie in de omgeving van een perifere zenuw, epiduraal of spinaal gebruik. Intraveneus gebruik met betrekking tot intraveneuze regionale anesthesie (bierblok). Elke lokale anesthesieprocedure dient uitsluitend te worden uitgevoerd door personeel dat adequaat is geschoold in de betreffende anesthesietechniek.

Antiarritmische therapie

Intraveneus gebruik

Toedienen in de vorm van een langzame intraveneuze injectie of intraveneuze infusie na verdunning in een geschikte drageroplossing.

Vanwege de relatief korte werkingsduur van lidocaïne dient de injectie te worden gevolgd door continue infusie, indien mogelijk met gebruik van een infuuspomp.

4.3 Contra-indicaties

Algemeen

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

Lokale en regionale anesthesie

De speciale contra-indicaties voor spinale en epidurale anesthesie moeten ook in acht worden genomen

- ongecorrigeerde hypovolemie
- coagulopathie (verworven, geïnduceerd, genetisch)
- verhoogde intracranieële druk
- intracranieële of intraspinale bloeding.

Antiarritmische therapie

- Ernstige geleidingsstoornissen
- Myocardinfarct in de voorafgaande 3 maanden
- Duidelijk verminderd hartminuutvolume tenzij er sprake is van levensbedreigende ventriculaire hartritmestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij een bekende allergie voor andere lokale anesthetica van het amidetype dient groepsallergie voor lidocaïne in aanmerking te worden genomen.

Lidocaïne dient alleen met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lever- of nierziekte of met myasthenia gravis, een hartprikkeligeleidingsstoornis (zie ook rubriek 4.3), hartfalen, bradycardie, ademhalingsstoornis en ernstige shock (zie ook rubriek 4.2).

In het algemeen moet ervoor worden gezorgd dat alle apparatuur voor reanimatie en noodmedicatie voor de behandeling van toxische reacties onmiddellijk ter beschikking staan voordat de lidocaïneinjectie wordt gegeven.

Patiënten met **epilepsie** dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van symptomen van het centrale zenuwstelsel. Zelfs bij submaximale doseringen moet er rekening worden gehouden met een grotere kans op het ontstaan van convulsies.

Lokale en regionale anesthesie

Als complicatie van spinale en epidurale anesthesie kan plotselinge arteriële hypotensie optreden, met name bij oudere patiënten.

Bijzondere voorzichtigheid dient ook te worden betracht als het lokale anestheticum in ontstoken (geïnfecteerd) weefsel moet worden geïnjecteerd, vanwege een verhoogde systemische absorptie door een hogere doorbloeding en een verminderde werking door de lagere pH van geïnfecteerd weefsel.

Er bestaat een risico op post-spinale hoofdpijn bij spinale anesthesie, voornamelijk bij adolescenten en bij volwassenen tot de leeftijd van 30 jaar. Dit risico op post-spinale hoofdpijn kan aanzienlijk worden verlaagd door injectiecanules die dun genoeg zijn te gebruiken.

Na het verwijderen van de tourniquet na intraveneuze regionale anesthesie bestaat er een verhoogd risico op bijwerkingen. Daarom dient het lokaal anestheticum in meerdere stappen te worden toegediend.

Bij anesthesieprocedures in het hoofd-halsgebied lopen patiënten een verhoogd risico op toxische effecten van het geneesmiddel op het centrale zenuwstelsel. Zie ook rubriek 4.8.

Antiarritmische therapie

Bij acidose is de plasma-eiwitbinding van lidocaïne verminderd en is derhalve de concentratie van vrij lidocaïne verhoogd. Daarom kan lidocaïne bij acidose een sterkere werking hebben.

Hypokaliëmie, hypoxie en stoornissen van het zuur-base-evenwicht moeten gecorrigeerd worden voordat lidocaïne wordt gebruikt bij patiënten die hoge doses antiarritmica nodig hebben.

Tijdens langdurige parenterale therapie met lidocaïne dienen de vochtbalans, de serumelektrolyten en het zuur-base-evenwicht regelmatig gecontroleerd te worden.

Toediening van lidocaïne dient gepaard te gaan met voortdurende controle van ECG, bloeddruk, bewustzijnsgraad en ademhaling. Met name bij de aanpassing van de dosis van het antiarritmicum is zorgvuldige hartbewaking vereist. Er dient cardiologische apparatuur voor spoedeisende situaties beschikbaar te zijn. Als één of meer parameters op een verslechtering van de hartfunctie duiden, is een herziening van de behandeling nodig, wat ook stopzetting van de lidocaïne-toediening kan betekenen.

Opmerking:

Bij genarcotiseerde patiënten kunnen stoornissen van het centrale zenuwstelsel onopgemerkt blijven en kunnen bijwerkingen van het hart plotseling optreden zonder andere voorafgaande waarschuwingssymptomen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot hulpstoffen

2 ml, 5 ml en 10 ml ampullen:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

20 ml ampullen:

Dit geneesmiddel bevat 38,1 - 41,0 mg natrium per 20 ml ampul, overeenkomend met respectievelijk 1,90 - 2,05% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

- ***Vaatvernauwende middelen***

De werking van het lokale anestheticum wordt verlengd door de combinatie met een vaatvernauwend middel, bijv. epinefrine.

Als lidocaïne als een antiaritmicum wordt toegediend, kan aanvullende behandeling met epinefrine of norepinefrine tot versterking van de bijwerkingen van het hart leiden.

- ***Sedativa, hypnotica***

Lidocaïne dient met gepaste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met sedativa die ook de werking van het CZS beïnvloeden en zodoende de toxiciteit van lidocaïne kunnen wijzigen. Sedativa of hypnotica kunnen de werking van het lokale anestheticum versterken.

- ***Spierverslappers***

De werking van spierverslappers wordt door lidocaïne verlengd.

- ***Combinatie met andere lokale anestetica***

Wanneer verschillende lokale anestetica worden gecombineerd, kan de werking op het hart- en vaatstelsel en het centrale zenuwstelsel worden versterkt.

- ***Vluchtige anestetica***

Als lidocaïne en vluchtige anestetica gelijktijdig worden toegediend, kan de dempende werking van beide worden versterkt.

- ***Antiaritmica van klasse I***

Gelijktijdige toediening van lidocaïne en andere antiaritmica van klasse I dient vermeden te worden, vanwege het risico dat er ernstige bijwerkingen van het hart kunnen optreden.

- ***Andere antiaritmica***

Als lidocaïne wordt gecombineerd met andere antiaritmica, zoals bètareceptorblokkers of calciumkanaalblokkers, kan de remmende werking op de atrioventriculaire en intraventriculaire geleiding en de contractiliteit 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 (bijv. tramadol of bupropion) het risico op epileptische aanvallen verhogen.

Farmacokinetische interacties

- ***Geneesmiddelen die de leverdoorbloeding, het hartminuutvolume of de perifere distributie van lidocaïne*** wijzigen, kunnen de plasmaspiegel van lidocaïne beïnvloeden.
- ***Bètareceptorblokkers, vaatvernauwend middelen, cimetidine***

Bètareceptorblokkers (bijv. propranolol, metoprolol, zie ook hieronder), cimetidine (zie ook hieronder) en vaatvernauwende middelen zoals norepinefrine verminderen het hartminuutvolume en/of de leverdoorbloeding en verminderen zodoende de plasmaklaring van lidocaïne, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd ervan wordt verlengd. Daarom dient voldoende rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van ophoping van lidocaïne.

- Aangezien lidocaïne voornamelijk wordt gemetaboliseerd via de cytochroom-P450-isoenzymen CYP3A4 en CYP1A2, kunnen gelijktijdig toegediende stoffen van geneesmiddelen die een ***substraat, remmer of induceerder van de leverenzymen isoenzym CYP3A4 en CYP1A2*** zijn, van invloed zijn op de farmacokinetiek van lidocaïne en dus op de werking ervan.

Remmers van CYP3A4 en/of CYP1A2

Gelijktijdige toediening van lidocaïne met CYP3A4- en/of CYP1A2-remmers kan leiden tot een versnelde stijging van de plasmaconcentratie van lidocaïne. Een verhoogde plasmaspiegel van lidocaïne is gemeld voor bijv. **erytromycine, fluvoxamine, amiodaron, cimetidine, proteaseremmers.**

Induceerders van CYP3A4 en/of CYP1A2

Geneesmiddelen die CYP3A4 en/of CYP1A2 induceren, bijv. barbituraten (voornamelijk **fenobarbital**), **carbamazepine, fenytoïne of primidon**, versnellen de plasmaklaring van lidocaïne en verminderen zodoende de werkzaamheid van lidocaïne.

Substraten van CYP3A4 en/of CYP1A2

Gecombineerde toediening met andere substraten van CYP3A4 en/of CYP1A2 kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van de geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lidocaïne passeert echter snel de placenta. Daarom kan een hoge concentratie van lidocaïne in het plasma van de moeder depressie van het centrale zenuwstelsel, een verandering in de perifere vaattonus en van de hartfunctie bij de foetus/neonaat veroorzaken.

Lidocaïne mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij dit absoluut noodzakelijk is. De doses dienen dan zo laag mogelijk te zijn.

Lokale en regionale anesthesie

Het gebruik van lidocaïne voor een epidurale, caudale of paracervicale blokkade of een pudendusblok kan verschillende gradaties van foetale en neonatale toxiciteit veroorzaken (bijv. bradycardie, hypotonie of ademhalingsdepressie). Een onbedoelde subcutane injectie van lidocaïne bij de foetus bij een paracervicale blokkade of perineuminfiltratie kan apneu, hypotensie en convulsies veroorzaken en kan de pasgeborene aldus in levensgevaar brengen.

In het algemeen heeft lidocaïne in een sterkte van 10 mg/ml tijdens zwangerschap de voorkeur.

Borstvoeding

Lidocaïne/metabolieten worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v) worden er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/baby's verwacht.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Over het algemeen heeft Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v) een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer de anesthesie gebieden van het lichaam beïnvloedt die bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines betrokken zijn, dienen patiënten echter te worden geadviseerd om deze activiteiten te vermijden totdat de normale functie volledig is hersteld. Dus wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt, moet de arts in elk individueel geval beoordelen of een patiënt in staat is om aan het verkeer deel te nemen of om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

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.

Na de toediening van lidocaïne kunnen symptomen van lokale toxiciteit optreden. Systemische symptomen van lokale toxiciteit kunnen worden verwacht bij plasmaconcentraties van lidocaïne die hoger zijn dan 5-10 mg/l. Deze manifesteren zich in de vorm van zowel CZS-symptomen als cardiovasculaire symptomen (zie ook rubriek 4.9).

Wat betreft de wijze van toediening komen systemische bijwerkingen vaker voor bij het gebruik van lidocaïne als antiaritmicum.

De mogelijke bijwerkingen na toediening van **lidocaïne als lokaal anestheticum** zijn grotendeels dezelfde als de mogelijke bijwerkingen bij andere lokale anesthetica van het amidetype.

Bijwerkingen worden als volgt vermeld op basis van de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lokale en regionale anesthesie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties die zich manifesteren als urticaria, oedeem, bronchospasme, ademnood en circulatoire symptomen tot aan anafylactische shock.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Voorbijgaande neurologische symptomen, met name pijn na spinale en epidurale anesthesie (tot 5 dagen).

Zelden: Neurologische complicaties na blokkades op het niveau van het centrale zenuwstelsel – voornamelijk bij spinale anesthesie – zoals persisterende anesthesie, paresthesie, parese tot aan paraplegie, het caudasyndroom (d.w.z. bilateraal krachtverlies in de benen tot aan paraplegie, rijbroekanesthesie, urineretentie en anale incontinentie), hoofdpijn die vergezeld gaat met tinnitus en lichtschuwheid.

Laesies van de hersenzenuwen, neurosensorische doofheid (bij toediening in het hoofdhalsgebied).

Niet bekend: Hornersyndroom, bij epidurale anesthesie of regionale toepassingen in het hoofdhalsgebied.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, braken

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zelden: Trauma, tijdelijke radicaire irritatie als gevolg van spinale anesthesie, compressie van het ruggenmerg na ontstaan van hematoom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: Rillingen (na epiduraal gebruik)

Antiarritmica

De meest frequente bijwerkingen na toediening van lidocaïne als antiarritmicum zijn de bijwerkingen op het zenuwstelsel. Ook kunnen de hartfunctie en de bloedcirculatie aangetast worden. De meeste bijwerkingen treden op bij hoge injectie- of infusiesnelheid.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reacties die zich manifesteren als urticaria, oedeem, bronchospasme, ademnood en circulatoire symptomen tot aan anafylactische shock.

Psychische stoornissen

Vaak: Verwardheid, rusteloosheid, prikkelbaarheid, euforie, hallucinaties en neerslachtigheid.

Zeer vaak: Dysforie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Slaperigheid, duizeligheid, vertigo, dysartrie, tinnitus, beven, tintelingen en paresthesie (huid), wazig zien

Zelden: Spiertrekkingen tot aan gegeneraliseerde convulsies, verminderde bewustzijnsgraad tot aan coma.

Hartaandoeningen

Zelden: Bradycardie, atrioventriculair blok tot aan hartstilstand

Zeer zelden: Ventrikeltachycardie

Bloedvataandoeningen

Zelden: Hypotensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, braken, dysfagie,

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Ademhalingsdepressie of zelfs -stilstand

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten kan de incidentie van bijwerkingen verhoogd zijn (zie rubriek 4.4).

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

De toxische effecten van lidocaïne hangen af van de hoogte van de plasmaconcentratie: hoe hoger de plasmaconcentratie en hoe sneller de stijging ervan, hoe frequenter en ernstiger de toxische reacties zullen zijn.

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid treden toxische reacties op vanaf een concentratie in veneus bloed van ongeveer 5-9 mg lidocaïne per liter en hoger.

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

Symptomen

Effecten op het CZS:

Geringe toxische overdosering heeft stimulering van het CZS tot gevolg.

Een grote overdosis, die hoge toxische plasmaconcentraties produceert, veroorzaakt een depressie van de centrale functies.

Er kunnen twee fasen van lidocaïne-intoxicatie worden onderscheiden:

Stimulatie

Aan het begin van de intoxicatie met lidocaïne vertonen patiënten voornamelijk prikkelingsymptomen: rusteloosheid, vertigo, gehoor- en visusstoornissen, onplezierige periorale sensaties, agitatie, hallucinatie, euforie, paresthesieën (bijv. circumorale paresthesie en gevoelloosheid van de tong), duizeligheid, tinnitus, wazig zien, misselijkheid, braken, dysartrie. Rillingen en spiertrekkingen kunnen een aanwijzing zijn voor een dreigende gegeneraliseerde convulsie. Lagere plasmaspiegels van lidocaïne die nog geen convulsies veroorzaken, leiden vaak ook tot slaperigheid en sedatie. Tachycardie, hypertensie en roodheid kunnen symptomen zijn van beginnende stimulatie van het sympathische zenuwstelsel.

Depressie

Bij verdere intoxicatie van het CZS treedt toenemende uitval van de hersenstamfuncties op in de vorm van ademhalingsdepressie en coma, zelfs met de dood tot gevolg.

Effecten op het cardiovasculaire systeem:

Niet-voelbare pols, bleekheid, hypotensie, bradycardie, aritmieën, cardiovasculaire collaps, ventrikelfibrillatie, hartstilstand.

Plotselinge hypotensie is vaak het eerste symptoom van de cardiovasculaire toxiciteit van lidocaïne. De hypotensie wordt voornamelijk veroorzaakt door een vertraging of blokkade van de hartprikkelgeleiding. Deze toxische effecten zijn echter minder belangrijk dan die op het CZS.

Behandeling

Het optreden van symptomen van het centrale zenuwstelsel of het hart- en vaatstelsel vereist de volgende spoedbehandeling:

- Beëindig de toediening onmiddellijk.
- Controleer of de luchtwegen niet geblokkeerd zijn.
- Dien extra zuurstof toe. Zorg indien nodig voor kunstmatige beademing met zuivere zuurstof - ondersteunde of volledig gecontroleerde beademing - in eerste instantie met een masker en beademingsballon, daarna met intubatie. De zuurstofbehandeling moet worden voortgezet tot alle vitale functies weer normaal zijn.
- Controleer zorgvuldig de bloeddruk, polsslag en de grootte van de pupil.
- Ondersteun de bloedsomloop door intraveneus voldoende vocht toe te dienen.
- Start indien nodig onmiddellijk met cardiopulmonale resuscitatie.

Deze maatregelen zijn ook van toepassing bij onbedoelde totale spinale anesthesie, die zich in eerste instantie manifesteert als rusteloosheid, fluisterende stem en slaperigheid. De slaperigheid kan overgaan in bewusteloosheid en ademhalingsstilstand.

Verdere therapeutische maatregelen zijn onder andere de volgende:

Acute levensbedreigende hypotensie dient te worden behandeld door intraveneuze toediening van vasopressoren. Bradycardie die wordt veroorzaakt door een verhoogde vagale tonus, dient te worden behandeld door intraveneuze toediening van atropine. Convulsies die niet reageren op voldoende zuurstoftoevoer, dienen te worden behandeld door intraveneuze toediening van benzodiazepinen of ultrakortwerkende barbituraten.

Centraal werkende analeptica zijn gecontra-indiceerd.

Er is geen specifiek antidotum.
Lidocaïne kan niet door middel van hemodialyse worden geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Anesthetica, lokaal, amiden ATC-code: N01B B02
Antiarritmica, klasse Ib: ATC-code: C01BB01

Werkingsmechanisme

Lokale en regionale anesthesie

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 de 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 celmembran is veel minder relevant.

Omdat lidocaïne, voordat het zijn werkingsplaats bereikt, de cel moet binnendringen, hangt de werking af van de pKa en de omgevings-pH, oftewel van het aandeel van de vrije base. Dit is de vorm die voornamelijk door de lipofiele membranen van de zenuwvezels migreert.

In ontstoken weefsel is het lokale anesthesische effect verminderd door de lagere pH op dergelijke plaatsen.

Antiarritmische therapie

In membranen van hartspiervezels remt lidocaïne de grote tijdelijke verhoging van de permeabiliteit van de membraan voor natriumkanalen tijdens de plateaufase van de actiepotentiaal en verhoogt het de kaliumefflux tijdens de repolarisatiefase.

In purkinjevezels worden de duur van de actiepotentialen en de effectieve refractaire periode verkort terwijl de prikkelgeleiding wordt vertraagd.

De prikkelgeleiding in de sinusknoop en supraventriculaire gebieden blijft vrijwel onveranderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Lokale en regionale anesthesie

Lidocaïne remt de functie van prikkelbare structuren zoals de sensorische, motorische en autonome zenuwvezels en het prikkelgeleidingssysteem van het hart. Lidocaïne remt tijdelijk de geleiding in gevoelige zenuwvezels in het toepassingsgebied. De uitvalvolgorde van de zenuwfuncties is als volgt: pijn, temperatuur, aanraking en druk.

Het lokale anesthetische effect van lidocaïne duurt afhankelijk van het anesthesietype ongeveer 30 minuten tot 3 uur.

Antiaritmische therapie

In het myocard wordt de drempel voor prikkeling en fibrillatie verhoogd.

Lidocaïne onderdrukt ectopische pacemakers en actiepotentialen die zijn voortgekomen uit vertraagde potentialen en tachyaritmieën die worden veroorzaakt door het re-entry-mechanisme.

De natriumkanalen binden lidocaïne in sterkere mate wanneer de membraan gedepolariseerd is. Daarom is de antiaritmische werking van lidocaïne met name duidelijk in gevallen van een verhoogde prikkelfrequentie.

Lidocaïne vertoont een sterkere werking als de rustpotentialen minder negatief is, bijv. bij hyperkaliëmie en/of bij myocardischemie. In situaties van hyperpolarisatie, bijv. door hypokaliëmie, vertoont lidocaïne een zwakkere werking.

Van lidocaïne is aangetoond dat het ventriculaire re-entry-aritmieën in de late myocardiale fase elimineert door verdere onderdrukking en blokkering van de geleiding in het re-entry pad.

Therapeutische plasmaconcentraties dienen tussen 1,5 en 5 mg/l te liggen. Boven de 5 mg/l zijn toxische effecten op het CZS en het cardiovasculaire systeem te verwachten.

Andere farmacologische effecten

Lidocaïne vertoont zwakke parasympholytische activiteit.

Intradermaal toegediend lidocaïne werkt in lage concentraties als een mild vaatvernauwend middel en in hogere concentraties als een vaatverwijdend middel.

Antiaritmische therapie

Het effect van lidocaïne op de contractiliteit van het myocard, de bloeddruk, het hartminuutvolume en de hartslag is zeer klein.

Echter, bij patiënten met een stoornis in de functie van de sinusknop kan vooral de vertragende werking van lidocaïne op de geleiding een sterk effect sorteren.

In de periode direct na een myocardinfarct kan lidocaïne een betere doorbloeding van de kransslagaders geven.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens die erop duiden dat de farmacodynamische eigenschappen van lidocaïne bij kinderen anders zouden zijn dan die bij volwassenen zijn vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaspiegel hangt af van de plaats en de wijze van toediening. Er is echter een gebrekkige relatie tussen de geïnjecteerde hoeveelheid lokaal anestheticum en de piekplasmaspiegel. Na intraveneuze toediening is de biologische beschikbaarheid 100%. De maximale concentratie wordt op zijn laatst binnen 30 minuten bereikt; bij de meeste patiënten wordt de maximale concentratie binnen 10-20 minuten bereikt.

Na **intramusculaire injectie** van 400 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat voor een intercostaal blok is de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bepaald op 6,48 mg/l en die wordt bereikt na 5-15 min (t_{max}).

Na **intraveneuze toediening** treedt de therapeutische werking van lidocaïne snel in. Therapeutische plasmaconcentraties worden bereikt binnen 1-2 min. De werking van een bolusinjectie duurt 10-20 min; om de therapeutische werking van lidocaïne in stand te houden, moet de toediening worden voortgezet in de vorm van een intraveneuze infusie.

Na **continue infusie** en wanneer geen oplaaddosis wordt toegediend, wordt de steady state van de plasmaconcentratie niet eerder dan 5 uur (bereik: 5-10 uur) na het begin van de infusie bereikt. Therapeutische concentraties worden echter al na 30-60 min. bereikt.

Na **subcutane toediening** kwamen de C_{max} -waarden uit op 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} een waarde van 0,31 mg/l na buccale infiltratie-anesthesie in de bovenkaak met 36 mg lidocaïne in een 2%-oplossing.

Na **epidurale injectie** lijken de gemeten maximale plasmaconcentraties niet recht evenredig te zijn met de toegepaste dosis. Toediening van 400 mg resulteerde in C_{max} -waarden van 3-4 mg/l. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek na intrathecale toediening.

Distributie

Lidocaïne volgt een bifasische eliminatiekinetiek. Na intraveneuze toediening wordt het geneesmiddel eerst snel vanuit het centrale compartiment naar sterk doorbloede weefsels en organen gedistribueerd (α -distributiefase). Deze fase wordt gevolgd door redistributie naar skeletspieren en vetweefsel. De halfwaardetijd tijdens de α -distributiefase is ca. 4-8 minuten. De distributie naar perifere weefsels treedt naar schatting binnen 15 min op.

De mate waarin lidocaïne aan plasma-eiwitten wordt gebonden is bij volwassenen ongeveer 60-80 procent. Dit is afhankelijk van de geneesmiddelconcentratie en ook van de concentratie van het α 1-zuurglycoproteïne (AAG). Het AAG is een acutefase-eiwit dat vrij lidocaïne bindt en dat bijv. na trauma, operaties of brandwonden verhoogd kan zijn, afhankelijk van de pathofysiologische toestand van de patiënt. Daarentegen is aangetoond dat de AAG-concentratie laag is bij neonaten en bij patiënten met een verminderde leverfunctie, wat leidt tot een duidelijke vermindering van de plasma-eiwitbinding van lidocaïne.

Verder kan het distributievolume gewijzigd zijn bij patiënten die lijden aan ziekten als hartfalen, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Naast de distributie van lidocaïne naar andere compartimenten (bijv. cerebrospinale vloeistof) wordt het geneesmiddel snel door mono-oxygenases in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk via oxidatieve de-alkylering, hydroxylering bij de aromatische ring en hydrolyse van de amidebinding. Gehydroxyleerde derivaten ondergaan conjugatie. In totaal wordt ongeveer 90% van het lidocaïne gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-2,6-xylidine, tot 4-hydroxy-2,6-xylidine-glucuronide en in mindere mate tot de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX). MEGX en GX kunnen zich ophopen tijdens langer durende infusies of als er sprake is van ernstige nierinsufficiëntie vanwege hun langere halfwaardetijd in vergelijking met lidocaïne zelf. Als er sprake is van een leverziekte, kan de metabolisatie afnemen tot 10-50 procent van de normale waarde.

Uit resultaten met microsomen van de menselijke lever en recombinante menselijke CYP-isovormen blijkt dat CYP1A2- en CYP3A4-enzymen de belangrijkste CYP-isovormen zijn die betrokken zijn bij de N-de-ethylering van lidocaïne.

De leverdoorbloeding lijkt de mate waarin lidocaïne wordt gemetaboliseerd te beperken. Derhalve kan bij patiënten met een verminderde leverdoorbloeding de plasma- $t_{1/2}$ van lidocaïne en de metabolieten ervan verlengd zijn en zijn er belangrijke effecten op de farmacokinetiek en de doseringsvereisten van lidocaïne te verwachten, bijv. na een acuut myocardinfarct, of als er sprake is van hartfalen, een leverziekte of congestief hartfalen.

Eliminatie

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

De eliminatiehalfwaardetijd is 1,5-2 uur bij gezonde volwassenen en ongeveer 3 uur bij pasgeborenen.

De halfwaardetijden van de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX) zijn respectievelijk 2-6 uur en 10 uur. Aangezien de plasmahalfwaardetijden van MEGX en GX langer zijn dan die van lidocaïne, kan tijdens langdurige infusie ophoping van deze metabolieten optreden, vooral van GX.

Bovendien hangt de eliminatiesnelheid af van de pH; door verzuring van de urine kan deze verhoogd zijn. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 0,95 ml/min.

Pediatrische patiënten

Na epidurale anesthesie van de moeder was de eliminatiehalfwaardetijd bij de pasgeborene ongeveer 3 uur; na infiltratie van het perineum en na paracervicale blokkade werd lidocaïne gedurende 48 uur na de anesthesie in de urine van de pasgeborene teruggevonden.

De plasma- $t_{1/2}$ is bij neonaten twee tot drie keer zo lang omdat lidocaïne minder snel wordt gemetaboliseerd en ten dele omdat het distributievolume groter is. Bij kinderen kunnen de absorptie en eliminatie sneller zijn dan bij volwassenen, hoewel andere studies erop wezen dat de verschillen in farmacokinetiek (tussen kinderen en volwassenen) afnemen als wordt gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

- Bij **nierinsufficiëntie** leek de plasmahalfwaardetijd van lidocaïne ongewijzigd te zijn, behoudens enige ophoping van GX bij infusie van 12 uur of langer. Deze ophoping leek samen te hangen met langdurige toediening van het geneesmiddel. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de klaring van lidocaïne echter ongeveer gehalveerd en de halfwaardetijd van lidocaïne was ongeveer tweemaal zo lang als bij gezonde mensen. De eliminatiehalfwaardetijd en het distributievolume lijken bij **oudere mensen** respectievelijk verhoogd en vergroot te zijn door een verminderd hartminuutvolume en/of een verminderde leverdoorbloeding.

Zwangerschap en borstvoeding

Lidocaïne passeert door eenvoudige diffusie de placentabarière en bereikt de foetus binnen enkele minuten na toediening. Na epidurale toediening is de verhouding tussen de plasmaconcentratie bij de foetus en die bij de moeder 0,5 - 0,7.

Na infiltratie van het perineum en na paracervicale blokkade zijn er aanmerkelijk hogere concentraties van lidocaïne teruggevonden in het navelstrengbloed.

De foetus is in staat lidocaïne te metaboliseren. De concentratie in het bloed van de foetus is ongeveer 60% van die in het bloed van de moeder. Vanwege een lagere plasma-eiwitbinding in het bloed van de foetus is de concentratie van het farmacologisch actieve, vrije lidocaïne 1,4 maal zo hoog als de concentratie hiervan bij de moeder. Lidocaïne wordt slechts in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en ontwikkelingstoxiciteit.

Toxiciteit bij enkele dosis

Er zijn talrijke onderzoeken naar de acute toxiciteit van lidocaïne bij een verscheidenheid aan diersoorten beschikbaar. Toxiciteit manifesteerde zich in de vorm van CZS-symptomen. Daartoe behoorden ook convulsies met dodelijke afloop.

Bij de mens liggen de gemelde toxische plasmaconcentraties van lidocaïne die leiden tot cardiovasculaire of CZS-symptomen, tussen de 5-10 microgram/l.

Mutageen en tumorigeen vermogen

Mutageniteitsstudies met lidocaïne lieten een negatief resultaat zien. Er bestaan echter ook bevindingen die erop wijzen dat een metaboliet van lidocaïne, 2,6-xylidine, die bij de rat en mogelijk ook bij de mens voorkomt, mutageen zou kunnen zijn. Het mutagene effect werd aangetoond in in-vitro-tests waarbij zeer hoge, bijna toxische doses van de metaboliet werden gebruikt.

Momenteel zijn er geen aanwijzingen voor een mutageen effect van lidocaïne zelf.

Bij een carcinogeniteitsstudie met transplacentale blootstelling van ratten aan 2,6-xylidine en behandeling daarna met dezelfde stof gedurende 2 jaar werd een tumorigeen vermogen aangetoond. Bij deze zeer gevoelige test werd het optreden van goedaardige en kwaadaardige tumoren in de neusholte (*ethmoturbinalia*) aangetoond.

Of deze bevindingen van belang zijn voor mensen, kan niet definitief worden uitgesloten indien gedurende lange perioden hoge doses zouden worden toegediend. Omdat lidocaïne gewoonlijk echter niet gedurende langere perioden wordt gebruikt, zijn er geen risico's te verwachten als het volgens de gegeven instructies wordt gebruikt.

Reproductietoxiciteit

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit duidde niet op een embryotoxische of teratogene werking. Er werd alleen een verlaging van het gewicht van de foetus waargenomen. Wanneer lidocaïne aan drachtige ratten werd toegediend in doseringen die vrijwel net zo hoog waren als de therapeutische maximale doseringen die bij de mens worden toegepast, werden neurologische gedragsafwijkingen bij het nageslacht waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Nariumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Lidocaïnehydrochloride is onverenigbaar met oplossingen die natriumbicarbonaat bevatten, met injecteerbare vormen van amfotericine B, methohexiton-natrium, fenytoïne en andere alkalische oplossingen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar

Na eerste opening

Als ampullen eenmaal zijn geopend, moeten ze niet meer worden bewaard voor later gebruik (zie rubriek 6.6). De oplossing voor injectie dient onmiddellijk na opening van de ampul te worden toegediend. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur zowel bij 25°C als bij 2°C tot 8°C, indien verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing of 50 mg/ml glucose (5%)-oplossing tot een uiteindelijk bereik van de lidocaïneconcentratie van 2 mg/ml tot 5 mg/ml. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksbewaartijden en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2% w/v) wordt geleverd in polypropyleen ampullen.

Verpakkingsgrootten:

2 ml ampullen in verpakkingen van 5, 10, 20, 50 of 100
5 ml ampullen in verpakkingen van 5, 10, 20, 50 of 100
10 ml ampullen in verpakkingen van 5, 10, 20, 50 of 100

20 ml ampullen in verpakkingen van 5, 10, 20, 50 of 100

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Verenigbaarheid

Lidocaïne Noridem 20 mg/ml (2 % w/v) kan worden verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing of 50 mg/ml glucose (5%)-oplossing.

Alleen gebruiken als de oplossing helder, kleurloos en nagenoeg zonder deeltjes is en als de ampul en de afsluiting ervan onbeschadigd zijn.

De ampullen zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi na gebruik de ampul en eventuele ongebruikte inhoud weg.

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

Noridem Enterprises Limited.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
Nicosia 1065, Cyprus

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133235

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST