

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaïne HCl B. Braun 10 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml van de oplossing voor injectie bevat 10 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat.

De inhoud per ampul is daarom als volgt:

- één ampul van 5 ml bevat 50 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat (equivalent aan 40,75 mg lidocaïne)
- één ampul van 10 ml bevat 100 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat (equivalent aan 81,50 mg lidocaïne)
- één ampul van 20 ml bevat 200 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat (equivalent aan 162,95 mg lidocaïne)

Hulpstof met bekend effect:

Natrium (als natriumchloride en natriumhydroxide) 123 µmol/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze, waterige oplossing

Osmolaliteit: 285-315 mOsm/kg

pH: 5,0 – 7,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Lokale en regionale anesthesie

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 al naargelang de specifieke gegeven omstandigheden.

Volwassenen

Wanneer een enkelvoudige dosis van 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 van lidocaïnehydrochloridemonohydraat 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:

Type anesthesie	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	0,5	40	
- been	0,25	50-100	

*gemiddeld 1,5 ml per segment

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

Pediatrie patiënten

Voor kinderen worden de doses afzonderlijk berekend al naargelang 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. Voor factoren die van invloed zijn op een specifieke vorm van zenuwblokkade en voor waaraan moet worden voldaan bij de individuele patiënt, dienen standaard handboeken te worden geraadpleegd. Voor lokale anesthesie bij kinderen dient slechts een lage sterkte (0,5% w/v) van het anaestheticum te worden gebruikt. Voor het tot stand brengen van een volledige motorische blokkade kan een hogere sterkte (1% w/v) vereist zijn.

Lidocaïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij kinderen onder de twee jaar. De veiligheid en werkzaamheid van lidocaïnehydrochloridemonohydraat bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

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).

Andere 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 bijvoorbeeld nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, kanker of zwangerschap).

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis mogelijk 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 zijn vanwege een verminderd metabolisme van deze middelen in de lever en

vanwege een verlaagde eiwitsynthese met als gevolg dat het lokale anaestheticum in mindere mate aan plasma-eiwitten wordt gebonden. In zulke gevallen is een verlaging van de dosis aan te raden. Bij patiënten die klinische symptomen 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 vereist zijn, dienen tijdens het eerste trimester vermeden te worden. Als het anaestheticum 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.

Wijze van toediening

Lokale en regionale anesthesie

Intradermaal, intramusculair, subcutaan of submucosaal gebruik (infiltratie), perineuraal (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.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over de verdunning van het product voor toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lidocaïne, lokale anesthetica van het amidetype of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Lokale en regionale anesthesie

De speciale procedure gerelateerde contra-indicaties voor spinale en epidurale anesthetica moeten ook in acht worden genomen .

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 hartprikkelleidingsstoornis (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 lidocaïne-injectie wordt gegeven.

Patiënten met **convulsies** 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 anaestheticum 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.

Na het verwijderen van de tourniquet na intraveneuze regionale anesthesie bestaat er een verhoogd risico op bijwerkingen. De tourniquet dient in meerdere stappen te worden verwijderd om massale systemische opname van lidocaïne te voorkomen.

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

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.

Patiënten met coagulopathie. Behandeling met anticoagulantia (bv. Heparine), NSAID's of plasmasubstituten verhoogt de kans op bloedingen. Accidentele beschadiging van bloedvaten kan ernstige bloedingen veroorzaken. Indien nodig moeten de bloedingstijd en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), de quicktest en de plaatjstelling worden gecontroleerd.

Bijzondere waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Ampul van 5 ml

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

Ampullen van 10 ml en 20 ml

Dit geneesmiddel bevat 1,23 mmol (28,3 mg) natrium per ampul van 10 ml en 2,46 mmol (56,6 mg) per ampul van 20 ml, equivalent aan respectievelijk 1,4 % en 2,8% van de door de WGO 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 anaestheticum wordt verlengd door de combinatie met een vaatvernauwend middel, bijvoorbeeld epinefrine.

- *Kalmeringsmiddelen, slaapmiddelen*

Lidocaïne dient met gepaste voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met kalmeringsmiddelen die ook de werking van het czs beïnvloeden en zodoende de toxiciteit van lidocaïne kunnen wijzigen. Kalmeringsmiddelen of slaapmiddelen kunnen de werking van het lokale anaestheticum 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.

Farmacokinetische interacties

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

- **Bètareceptorblokkers, vaatvernauwende middelen, cimetidine**

Bètareceptorblokkers (bijvoorbeeld 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 in hoofdzaak wordt gemetaboliseerd via de cytochroom-P450-iso-enzymen CYP3A4 en CYP1A2, kunnen gelijktijdig toegediende stoffen van geneesmiddelen die een **substraat, remmer of induceerder van de leverenzymen iso-enzym 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 remmers van CYP3A4 en/of CYP1A2 kan leiden tot een versnelde stijging van de plasmaconcentratie van lidocaïne. Een verhoogde plasmaspiegel van lidocaïne is gemeld voor bijvoorbeeld erytromycine, fluvoxamine, amiodaron, cimetidine en proteaseremmers.

Induceerders van CYP3A4 en/of CYP1A2

Geneesmiddelen die CYP3A4 en/of CYP1A2 induceren, bijvoorbeeld barbituraten (voornamelijk **fenobarbital**), **carbamazepine**, **fentyoïne** 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

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik van lidocaïne bij zwangere vrouwen duiden niet op reproductietoxiciteit. 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 in geval van absolute noodzaak en 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 (bijvoorbeeld 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.

Borstvoeding

Lidocaïnemetaboliëten worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van Lidocaïne HCl B. Braun 10 mg/ml worden er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/baby's verwacht.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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

Lidocaïne HCl B. Braun 10 mg/ml heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Naast de directe anesthesische werking kan lidocaïne een zeer gering effect op de mentale functies en coördinatie hebben, zelfs in afwezigheid van openlijke centraal zenuwstelsel toxiciteit. Lidocaïne kan motoriek en alertheid tijdelijk aantasten. Dus wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt, moet de arts in elk afzonderlijk 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. Bijwerkingen die worden veroorzaakt door het geneesmiddel als zodanig zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijvoorbeeld bloeddrukdaling, bradycardie), bijwerkingen die direct worden veroorzaakt (bijvoorbeeld zenuwtrauma) en bijwerkingen die indirect worden veroorzaakt (bijvoorbeeld epiduraal abces) door de injectie.

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).

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

Bijwerkingen worden als volgt overeenkomstig hun frequentie vermeld:

Zeer vaak:	(≥1/10)
Vaak:	(≥1/100, <1/10)
Soms:	(≥1/1.000, <1/100)
Zelden:	(≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden:	<1/10.000)
Niet bekend:	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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 na spinale en epidurale anesthesie (tot 5 dagen).

Zelden: - Neurologische complicaties na blokkades op het niveau van het centrale zenuwstelsel – voornamelijk spinale anesthesie – zoals persisterende anesthesie, paresthesie, parese tot aan het caudasyndroom (d.w.z. bilateraal krachtsverlies in

de benen tot aan paraplegie, rijbroekanesthesie, urineretentie en anale incontinentie), hoofdpijn die vergezeld gaat van tinnitus en lichtschuwheid.
 - Laesies van de hersenzenuwen, neurosensorische doofheid (bij toediening in het hoofd-halsgebied).

Niet bekend: Hornersyndroom, bij epidurale anesthesie of regionale toepassingen in het hoofd-halsgebied.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid, braken.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type 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, des te 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.

Symptomen

Effecten op het czs:

Een geringe toxische overdosering heeft stimulering van het czs tot gevolg.

Een zware overdosering, waarbij hoge toxische plasmaconcentraties optreden, veroorzaakt depressie van het centrale zenuwstelsel.

Er kunnen twee fasen van lidocaïne-intoxicatie worden onderscheiden:

Stimulering

Aan het begin van de intoxicatie met lidocaïne vertonen patiënten voornamelijk prikkelingssymptomen: rusteloosheid, vertigo, gehoors- en visusstoornissen, onplezierige periorale sensaties, opgewondenheid, hallucinatie, euforie, paresthesieën (bijvoorbeeld circumorale paresthesie en gevoelloosheid van de tong), duizeligheid, tinnitus, misselijkheid, braken, dysartrie. Rillingen en spiertrekkingen kunnen een aanwijzing zijn voor een dreigende gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval. 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 de 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, kamerfibrillatie, hartstilstand.

Plotselinge hypotensie is vaak het eerste symptoom van de cardiovasculaire toxiciteit van lidocaïne. De hypotensie wordt in hoofdzaak veroorzaakt door een vertraging of blokkade van de hartprikkelleiding. 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 spoedmaatregelen:

- Onmiddellijk de toediening beëindigen!
- Controleer of de luchtwegen niet geblokkeerd zijn.
- Dien extra zuurstof toe. Zorg indien nodig voor kunstmatige beademing met zuivere zuurstof – ondersteunde of volledige beademing – in eerste instantie met een 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 eerst 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 benzodiazepines of ultrakortwerkende barbituraten.

Er is geen specifiek antidotum. Bij potentieel levensbedreigende intoxicaties met lokale anesthetica kan intraveneuze toediening van een 20% lipidenemulsie-oplossing echter worden toegepast om de hoeveelheid lidocaïne in het bloed te verminderen.

Lidocaïne kan niet door middel van hemodialyse worden geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

- Anaesthetica, lokale, amiden, ATC-code: N01BB02
- Anti-aritmische middelen, klasse Ib, ATC-code: C01BB01

Werkingsmechanisme

Lidocaïne is een lokaal anaestheticum van het amidetype met snel intredende werking en gemiddelde werkingsduur.

Het lokale anesthesische effect van lidocaïne duurt afhankelijk van het anesthesiotype ongeveer 30 minuten tot 3 uur. Aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking van lidocaïne zijn afhankelijk van de plaats van toediening en de dosering. De aanwezigheid van adrenaline kan de werkingsduur verlengen.

Lidocaïne veroorzaakt, net als andere lokale anaesthetica, een reversibele blokkade van impulsgeleiding langs zenuwvezels door het instromen van natriumionen door de zenuwmembraan te voorkomen. Dit leidt, afhankelijk van de lidocaïneconcentratie, tot een verminderde prikkelbaarheid van de zenuwvezels omdat de verhoging van de permeabiliteit voor natrium, die resulteert in de actiepotentiaal, wordt vertraagd.

Men vermoedt dat lokale anaesthetica van het amide-type werkzaam zijn binnen de natriumkanalen van de zenuwmembraan: het lidocaïne-molecuul komt van binnenuit de cel in het open natriumkanal terecht en blokkeert dit door binding aan een specifieke receptor. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid. Een direct effect van de incorporatie van lidocaïne in de celmembraan is van veel minder belang. De uitvalvolgorde van de zenuwfuncties is als volgt: pijn, temperatuur, aanraking en druk.

Omdat lidocaïne voordat het de plaats bereikt waar het werkzaam is de cel in moet gaan, hangt de werking af van de pK_a en de omgevings-pH, d.w.z. van het aandeel van de vrije base, wat de vorm is die voornamelijk door de lipofiele membranen van de zenuwvezels heen migreert.

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

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel vindt plaats bij een lagere plasmaconcentratie en komt eerder dan cardiovasculaire effecten. Daarom zullen in geval van overdosering eerst symptomen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel optreden voordat symptomen van cardiale toxiciteit optreden.

Pediatrie patiënten

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

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 meerderheid van de patiënten wordt de maximale concentratie binnen 10 - 20 minuten gehaald.

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

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

Na **continue infusie** en wanneer geen oplaaddosis wordt toegediend, wordt de plateau fase 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 op respectievelijk 4,91 mg/l (vaginale injectie) of 1,95 mg/l (abdominale injectie) uit. In een studie met 5 gezonde vrijwilligers haalde de C_{max} -waarde 0,31 mg/l na infiltratieanesthesie buccaal in de bovenkaak met 36 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat 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 een 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 verder van de concentratie van het α -1-zuurglycoproteïne (AAG). Het AAG is een acutefase-eiwit dat vrij lidocaïne bindt en dat bijvoorbeeld na trauma, operaties of brandwonden afhankelijk van de pathofysiologische toestand van de patiënt kan zijn verhoogd. Daartegenover 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 (bijvoorbeeld cerebrospinale vloeistof) wordt het geneesmiddel snel door mono-oxygenases in de lever gemetaboliseerd, in hoofdzaak via oxidatieve dealkylering, hydroxylering bij de aromatische ring en hydrolyse van de amidebinding. Gehydroxyeerde derivaten ondergaan conjugatie. In totaal wordt ongeveer 90% van het lidocaïne gemetaboliseerd tot de actieve metabolieten (mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX), 4-hydroxy-2,6-xylidine en geglucuronideerd 4-hydroxy-2,6-xylidine). MEGX en GX kunnen zich tijdens langer durende infusies of als er sprake is van ernstige nierinsufficiëntie ophopen vanwege hun langere halfwaardetijd in vergelijking met lidocaïne zelf. Als er sprake is van een leverziekte, kan de metabolisatie tot 10 - 50 procent van normaal zijn verminderd.

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 beperkende factor te zijn voor de mate waarin lidocaïne wordt gemetaboliseerd. 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 gevolgen voor de farmacokinetiek en de vereiste dosering van lidocaïne te verwachten, bijvoorbeeld na een acuut myocardinfarct, of als er sprake is van hartfalen, een leverziekte of decompensatio cordis.

Eliminatie

Minder dan 10 procent van het 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.

De halfwaardetijden van de actieve metabolieten mono-ethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX) zijn respectievelijk ongeveer 2 - 6 uur en 10 uur. Aangezien hun plasma- $t_{1/2}$'s 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 l/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 bij andere bijzondere patiëntengroepen

- 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 gehalveerd en de halfwaardetijd van lidocaïne was ongeveer tweemaal zo lang als bij gezonde mensen.
- De eliminatiehalfwaardetijd en het distributievolume lijken bij **oudere mensen** verhoogd resp. vergroot te zijn door een verminderd hartminuutvolume en/of een verminderde leverdoorbloeding.
- Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan de klaring verminderd en de halfwaardetijd toegenomen. Verder, eiwitbinding is lager bij patiënten met leverfunctiestoornis; dit kan leiden tot grote variatie in de vrije fractie van lidocaïne.

Zwangerschap en borstvoeding

Lidocaïne passeert de placentabarrière eenvoudig via diffusie 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.

Mutageen en tumorigeen vermogen

Mutageniteitsstudies met lidocaïne lieten een negatief resultaat zien. Er bestaan echter ook bevindingen die erop wijzen dat een metabooliet 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 metabooliet werden gebruikt.

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 als 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

Natriumchloride
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Lidocaïne HCl B. Braun 10 mg/ml, oplossing voor injectie, is onverenigbaar met oplossingen die natriumbicarbonaat bevatten en andere alkalische oplossingen. Het mag daar daarom niet mee worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

- Polyethyleen ampul van 5 ml: 2 jaar
- Polyethyleen ampullen van 10 en 20 ml: 3 jaar

Na de eerste opening / na verdunning

Als ampullen eenmaal zijn geopend, moeten ze niet meer worden bewaard voor later gebruik (zie rubriek 6.6). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na openen en direct na verdunning te worden gebruikt. Verdunning moet onmiddellijk na openen van de ampul en onder aseptische omstandigheden plaatsvinden. Indien het product na verdunnen niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lidocaïne HCl B. Braun 10 mg/ml wordt geleverd in ampullen van lagedichtheidpolyethyleen (Mini-Plasco), inhoud: 5 ml, 10 ml en 20 ml, verkrijgbaar in verpakkingen van:

20 × 5 ml
20 × 10 ml
20 × 20 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Alleen gebruiken als de oplossing helder en kleurloos is en als de ampul en de afsluiting ervan onbeschadigd zijn.

Hersterilisatie van Lidocaïne wordt niet aanbevolen.

De ampullen bevatten geen bewaarmiddelen en zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na gebruik de ampul en niet-gebruikte inhoud weggooien.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Duitsland

Postadres:
34209 Melsungen, Duitsland

Telefoon: +49 5661 71 0
Fax: +49 5661 71 4567

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

RVG 56835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 augustus 1989

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2020