

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lidocaine Aristo 10 mg/ml injektioneste, liuos
Lidocaine Aristo 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää lidokaiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vedetöntä lidokaiinihydrokloridia (100 mg 10 ml:n ampullia kohden).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium (natriumkloridina) 28 mg/ampulli (2,8 mg/ml)

Yksi millilitra injektionestettä sisältää lidokaiinihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa vedetöntä lidokaiinihydrokloridia (200 mg 10 ml:n ampullia kohden ja 100 mg 5 ml:n ampullia kohden).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

natrium (natriumkloridina) 10,4 mg / 5 ml:n ampulli (2,08 mg/ml)

natrium (natriumkloridina) 20,8 mg / 10 ml:n ampulli (2,08 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 5,0–7,0.

Liuoksen osmolaliteetti on 250–350 mOsmol/kg H₂O.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimopuudutus, infiltraatiopuudutus, johtopuudutus ja epiduraalipuudutus.

Lidocaine Aristo 10 mg/ml on tarkoitettu aikuisille ja yli 1-vuotiaille lapsille

Lidocaine Aristo 20 mg/ml on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lidocaine Aristo -valmistetta saavat käyttää vain puudutuksiin perehtyneet, elvytystaitoiset lääkärit, tai sitä voidaan käyttää heidän valvonnassaan. Elvytyslaitteisto on oltava saatavilla paikallispuudutteita annettaessa. Käytetään pienintä mahdollista annosta, jolla saavutetaan vaadittu vaikutus.

Taulukossa on ohjeelliset määrät noin 70 kg painavalle aikuiselle. Annosta on säädettävä potilaan iän, painon ja kunnon mukaan.

Antoreitti tai toimenpide	Lidokaiinihydrokloridin suositellut annokset		
	Pitoisuus (mg/ml)	Tilavuus (ml)	Kokonaisannos (mg)
Infiltraatiopuudutus:			
Pienet toimenpiteet	10 mg/ml	2–10 ml	20–100 mg
Suuret toimenpiteet	10 mg/ml	10–20 ml	100–200 mg
	20 mg/ml	5–10 ml	100–200 mg
Laskimopuudutus:			
Käsivarsi	10 mg/ml	10–20 ml	100–200 mg
	20 mg/ml	5–10 ml	100–200 mg
Alaraaja	10 mg/ml	20 ml	200 mg
	20 mg/ml	10 ml	200 mg
Johtopuudutus	10 mg/ml	2–20 ml	20–200 mg
	20 mg/ml	1–10 ml	20–200 mg
Epiduraalipuudutus:			
Lumbaalipuudutus	10 mg/ml	25–40 ml	250–400 mg
	20 mg/ml	12,5–20 ml	250–400 mg
Torakaalipuudutus	10 mg/ml	20–30 ml	200–300 mg
	20 mg/ml	10–15 ml	200–300 mg
Leikkaustoimenpiteen sakraalipuudutus	10 mg/ml	40 ml	400 mg
	20 mg/ml	20 ml	400 mg
Obstetrinen sakraalipuudutus	10 mg/ml	20–30 ml	200–300 mg
	20 mg/ml	10–15 ml	200–300 mg

Lidokaiinihydrokloridin suositeltu suurin yksittäisannos ei saa olla yli 400 mg.

Pediatriset potilaat

Annoksia pienennetään lapsille ja potilaille, joilla on heikko yleiskunto.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa alle 4-vuotiaita lapsia. Injisoitava määrä on määritettävä lapsen iän ja painon sekä toimenpiteen laajuuden mukaan. Puudutustekniikka on valittava huolellisesti. Kivuliaita puudutustekniikoita on vältettävä. Lapsen käyttäytymistä hoidon aikana on seurattava huolellisesti.

Keskimääräinen annos hoitokertaa kohden on 20–30 mg lidokaiinihydrokloridia. Lapsille annettava lidokaiinihydrokloridiannos (milligrammoina) voidaan vaihtoehtoisesti laskea kaavasta: lapsen paino (kilogrammoina) x 1,33. Annos ei saa ylittää 5 mg:aa lidokaiinihydrokloridia kehon painokiloa kohden.

Lidokaiini-injektioita ei suositella vastasyntyneille (ks. kohta 5.2). Optimaalista seerumin lidokaiinipitoisuutta toksisuuden, kuten kouristuskohtausten tai sydämen rytmihäiriöiden, välttämiseksi tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Erityisryhmät

Annoksia on pienennettävä potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ja iäkkäille potilaille suhteessa ikään ja yleistilaan (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Lidokaiinin antotapa riippuu toimenpiteestä.

Lidocaine Aristo voidaan antaa injektiona laskimoon, lihakseen, ihon alle tai epiduraalitalaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, amidityyppisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lidokaiinia ei saa käyttää epiduraalipuudutukseen potilaille, joilla on huomattava hypotensio tai sydänperäinen tai hypovoleeminen sokki.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alueellinen ja paikallinen puudutus on aina tehtävä elvytysvalmiudessa kaikkein yksinkertaisimpia toimenpiteitä lukuun ottamatta. Laaja-alaisessa puudutuksessa on asennettava laskimokanyyli ennen paikallispuudutteen injisoimista. Kaikkien paikallispuudutteiden tavoin lidokaiini voi aiheuttaa keskushermostoon ja sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia akuutteja toksisia vaikutuksia, jos suuria pitoisuuksia pääsee verenkiertoon sen käytön myötä, erityisesti suuria määriä suoneen annettuna.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa seuraavanlaisia potilaita:

- iäkkäät ja yleisesti heikkokuntoiset potilaat
- potilaat, joilla on II tai III asteen eteis-kammiokatkos, sillä paikallispuudute voi vähentää sydänlihaksen johtavuutta
- potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta, bradykardia tai heikentynyt hengitystoiminta
- potilaat, joilla on vaikea maksasairaus tai munuaisten vajaatoiminta
- potilaat, joilla on epilepsia
- potilaat, joilla on koagulopatia. Antikoagulantit (esim. hepariini), tulehduskipulääkkeet tai plasman korvikkeet lisäävät verenvuototaipumusta. Vahingossa tapahtunut verisuonivaurio voi johtaa vaikeaan verenvuotoon. Tarvittaessa on tarkistettava vuotoaika ja aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT), pikatesti ja trombosyyttimäärä.
- viimeinen raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).

Luokan III rytmihäiriölääkkeitä (esim. amiodaronia) käyttäviä potilaita on seurattava tarkkaan ja EKG-valvontaa on harkittava, sillä lidokaiinin ja luokan III rytmihäiriölääkkeiden sydänvaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5).

Myyntiin tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysia silloin, kun potilaat ovat saaneet paikallispuudutetta toimenpiteen jälkeen intra-artikulaarisena jatkuvana infuusiona. Suurin osa raportoiduista kondrolyysitapauksista liittyi olkaniveleen. Useiden myötävaikuttavien tekijöiden ja alan kirjallisuudessa esiintyvien vaikutusmekanismia koskevien ristiriitojen takia syy-yhteyttä ei ole vahvistettu. Intra-artikulaarinen jatkuva infuusio ei ole lidokaiinin hyväksyty käyttöaihe.

Epiduraalipuudutus voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten sydämen ja verisuonien toiminnan heikkenemistä, erityisesti samanaikaisessa hypovolemiassa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on heikentynyt sydämen ja verisuonten toiminta.

Tärkeimmät syyt ovat injisoidun paikallispuudutteen aiheuttamat traumaattiset hermovammat ja/tai paikalliset toksiset vaikutukset lihaksiin ja hermoihin. Traumaattiset hermovammat ja/tai lihasten ja hermojen paikalliset toksiset vaikutukset johtuvat pääasiassa paikallispuuduteinjektiosta. Näiden kudolvammojen laajuus riippuu vamman laajuudesta, paikallispuudutteen pitoisuudesta ja kudolvamman kestosta. Tästä syystä on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta.

Vahingossa tapahtuneet intravaskulaariset injektiot pään ja kaulan alueella voivat aiheuttaa aivo-oireita jopa pienillä annoksilla.

Harvoissa tapauksissa injektionestettä saattaa tunkeutua subarahnoidaalitilaan retrobulbaarisen injektion yhteydessä. Tämä voi aiheuttaa vaikeita/vakavia reaktioita, sydämen ja verisuonten toiminnan romahtaminen, hengityskatkos, kouristuskohtaukset ja tilapäinen sokeus mukaan lukien.

Paikallispuudutteen retro- ja peribulbaarisiin injektioihin liittyy pieni pysyvän okulomotorisen toimintahäiriön riski. Ensisijaisina syinä ovat mm. vamma ja/tai lihasten ja/tai hermojen paikalliset toksiset vaikutukset.

Paikallispuudutteen teho voi olla heikentynyt, jos injektio annetaan tulehtuneeseen tai infektoituneeseen kohtaan.

Lihakseen annettu lidokaiini voi suurentaa kreatiniinifosfokinaasipitoisuuksia, mikä voi haitata akuutin sydäninfarktin diagnosointia.

Lidokaiinin on eläinkokeissa osoitettu olevan porfyriinogeeninen eikä sitä saa antaa potilaille, joilla on akuutti porfyria, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Ehdotonta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa porfyriapotilaita.

Epiduraalipuudutus voi johtaa hypotensioon ja bradykardiaan. Tätä riskiä voidaan pienentää antamalla laskimoon kristalloidi- tai kolloidiliuoksia. Hypotensio on hoidettava välittömästi, esimerkiksi antamalla 5–10 mg efedriiniä laskimoon ja toistamalla anto tarpeen mukaan.

Paraservikaalipuudutus voi joskus aiheuttaa sikiölle bradykardiaa tai takykardiaa, ja siksi sikiön sydämen sykkeen huolellinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.6).

Lidocaine Aristo 10 mg/ml injektioneste sisältää 1,2 mmol natriumia (28 mg) per ampulli. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Lidocaine Aristo 20 mg/ml injektioneste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli se on olennaisesti natriumiton.

Pediatriset potilaat

Lidokaiini-injektioita ei suositella vastasyntyneille (ks. kohta 5.2). Optimaalista seerumin lidokaiinipitoisuutta toksisuuden, kuten kouristuskohtausten tai sydämen rytmihäiriöiden, välttämiseksi tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Lidokaiini-injektionestettä ei ole hyväksytty intratekaaliseen antoon (subaraknoidaaliseen puudutukseen). Lidokaiinin ja muiden vastaavien lääkkeiden intratekaalisen annon jälkeen voi ilmetä *cauda equina* -oireyhtymää, johon liittyy pitkittyviä parestesioita, ruoansulatuselimistön ja virtsateiden toimintahäiriöitä tai alaraajojen halvauksia. Suurin osa tapauksista on liittynyt lidokaiinin ylipaineitoksiin tai pitkäkestoiseen intratekaaliseen infuusion.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lidokaiinin aineenvaihduntaa estävät lääkkeet (esim. simetidiini) voivat aiheuttaa mahdollisesti toksisia pitoisuuksia plasmassa, jos lidokaiinia annetaan suuria annoksia pitkän ajan. Tällaisilla yhteisvaikutuksilla ei ole kliinistä merkitystä lyhytaikaisessa käytössä suositelluilla lidokaiiniannoksilla.

Lidokaiinia on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, jotka saavat muita paikallispuudutteita tai luokan Ib rytmihäiriölääkkeitä, sillä lääkkeiden toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Lidokaiinilla ja luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni) ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi tietoja lidokaiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja hoidon käytöstä raskaana oleville naisille.

Lidokaiini läpäisee istukan (ks. kohta 5.2). Voidaan olettaa, että lidokaiinia on käytetty useilla raskaana olevilla naisilla tai naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Ei ole näyttöä siitä, että lidokaiini häiritsisi lisääntymisprosessia, kuten lisäksi epämuodostumien esiintyvyyttä. Riskiä ihmisille ei ole kuitenkaan täysin selvitetty.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskauden ja synnytyksen aikaisen lyhytaikaisen käytön hyötyjä on arvioitava suhteessa riskeihin. Paraservikaali- tai pudendaalipuudutus lidokaiinilla lisää sikiön reaktioiden, kuten bradykardian tai takykardian, riskiä. Siksi sikiön sydämen sykettä on seurattava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

Imetys

Pieniä määriä lidokaiinia erittyy rintamaitoon. Lapsen kohdistuva vaikutus on epätodennäköinen suositelluilla annoksilla. Imetystä voidaan siksi jatkaa Lidocaine Aristo -hoidon ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Annoksen ja antotavan mukaan lidokaiini voi vaikuttaa tilapäisesti motorisiin toimintoihin ja koordinaatioon ja vaikuttaa näin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava välttämään näitä toimintoja, kunnes normaali toimintakyky palautuu täysin.

4.8 Haittavaikutukset

Lääkkeen itsensä aiheuttamia haittavaikutuksia voi olla vaikea erottaa hermosalpauksen fysiologisista vaikutuksista (esim. hypotensio, bradykardia) ja neulan suorasti (esim. hermovaurio) tai epäsuorasti (esim. epiduraaliabsessi) aiheuttamista tiloista.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio
	<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi
Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Hermosto</i>	Parestesia, huimaus
	<i>Sydän</i>	Bradykardia
	<i>Verisuonisto</i>	Hypertensio
	<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Oksentelu
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	<i>Hermosto</i>	Keskushermostotoksisuuden oireet (kouristuskohtaukset, suunympäryksen parestesia, kielen tunnottomuus, hyperakusia, näköhäiriöt, tajuttomuus, vapina, uneliaisuus, heikotus, tinnitus, päihtynyt olo, dysartria)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyysoireet, urtikaria, ihottuma, angioedeema, vakavissa tapauksissa anafylaktinen sokki
	<i>Hermosto</i>	Neuropatia, ääreishermostojen vauriot, lukinkalvotulehdus
	<i>Silmät</i>	Diplopia

	<i>Sydän</i>	Sydänmenpysähdys, rytmihäiriöt
	<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Hengityslama

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paikallispuudutteen injisoiminen vahingossa suoneen voi aiheuttaa välittömän systeemisen toksisuuden (sekuntien tai muutaman minuutin sisällä). Yliannostuksesta johtuvan systeemisen toksisuuden oireet ilmenevät myöhemmin (15–60 minuutin kuluttua injektioista), sillä paikallispuudutteen pitoisuus veressä suurenee hitaammin (ks. kohta 4.8). Jos systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, injektio on lopetettava välittömästi.

Toksisuus

Anto suun kautta: alle 50 mg:n annos ei näytä aiheuttavan riskiä pienille lapsille. 75 mg 2-vuotiaalle lapselle vähensi kipua, 100 mg 5 kuukauden ikäiselle lapselle aiheutti vaikean myrkytyksen, 300 mg + 300 mg 4 tunnin sisällä 3,5-vuotiaalle lapselle aiheutti vaikean tai hyvin vaikean myrkytyksen, 400–500 mg 2-vuotiaalle lapselle ja 1 g 12 tunnin ajan 1-vuotiaalle lapselle aiheuttivat hyvin vaikean myrkytyksen. 600 mg aikuiselle vähensi kipua, 2 g aikuiselle aiheutti keskivaikean myrkytyksen. Parenteraalinen anto: 50 mg laskimoon 1 kuukauden ikäiselle lapselle aiheutti hyvin vaikean myrkytyksen. 200–400 mg:n infiltraatiopuudutus aikuiselle aiheutti vaikean myrkytyksen, 500 mg iäkkäälle (80-vuotiaalle) ja 1 g laskimoon aikuisille aiheuttivat hyvin vaikean myrkytyksen. Paikallinen anto: 8,6–17,2 mg/kg pienille lapsille ihon palovammojen hoitoon aiheutti vaikean myrkytyksen.

Oireet

Ensin keskushermoston toiminnan kiihtyminen, sitten keskushermoston lamaantuminen. Suurilla annoksilla ensimmäinen oire voi olla kouristuskohtausten alkaminen nopeasti. Levottomuus, huimaus, näköhäiriöt, suun ympäräyksen parestesia, pahoinvointi. Myöhemmin ataksia, kuulon muutokset, euforia, sekavuus, puhevaikeudet, kalpeus, hikoilu, vapina, kouristuskohtaukset, kooma, hengityslama. Rytmihäiriöt, pääasiassa bradyarytmia, mutta suurilla annoksilla myös kammiotakykardia, kammiovärinä, QRS:n leveneminen, eteis-kammiokatkos. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio (methemoglobinemia yksittäisissä tapauksissa).

Hoito

Aktiivihäili suun kautta otetussa yliannostuksessa. (Oksennuttaminen voi olla vaarallista limakalvojen tunnottomuuden ja kouristuskohtausten riskin takia varhaisvaiheessa. Jos vatsahuuhtelu on tarpeen, se tehdään letkun avulla ja intubaation jälkeen).

Yliannostuksen sattuessa hoitotoimet on aloitettava välittömästi verenkierron ja hengityksen ylläpitämiseksi ja kouristuskohtausten hallitsemiseksi.

Avoin ilmatie on varmistettava ja happea annettava tarvittaessa avustetulla ventilaatiolla. Verenkiertoa on ylläpidettävä antamalla infuusiona laskimonsisäisiä nesteitä, dobutamiinia ja tarvittaessa noradrenaliinia (aluksi 0,05 mikrog/kg/min, suurennetaan tarpeen mukaan 0,05 mikrog/kg/min 10 minuutin välein) samalla kun hemodynaamiikkaa valvotaan vakavammassa tapauksissa. Efedriiniä voidaan myös antaa.

Kouristuskohtauksia voidaan hillitä antamalla diatsepaamia tai tiopentaalinatriumia laskimoon. On kuitenkin muistettava, että kouristuslääkkeet voivat lamauttaa hengitystä ja verenkiertoa.

Atropiinia voidaan antaa bradykardian hoitoon. Sydämen pysähtyessä aloitetaan standardit elvytystoimet.

Dialyysistä ei ole hyötyä akuutin lidokaiiniyliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01BB02

Lidokaiini on amidityyppinen paikallispuudute. Sen vaikutusmekanismi perustuu hermosolun natriumioneja läpäisevän kalvon läpäisevyyden vähenemiseen. Tämän seurauksena depolarisaatio vähenee ja ärsytyskynnys suurenee, mikä saa aikaan palautuvan paikallisen tunnottomuuden.

Lidokaiinia käytetään elimistön eri alueiden johtopuudutukseen sekä rytmihäiriöiden hoitoon. Se estää impulssien syntymiseen ja johtumiseen vaadittavat ionivirtaukset ja näin ollen stabiloi hermosolun solukalvon. Sen lisäksi, että lidokaiini estää johtumisen ääreishermoston hermosolujen aksoneissa, sillä on tärkeitä vaikutuksia keskushermostoon ja sydämeen ja verisuonistoon. Imeytymisen jälkeen lidokaiini voi kiihottaa keskushermoston toimintaa ja sen jälkeen lamauttaa toiminnan. Verenkiertoelimissä se vaikuttaa ensisijaisesti sydänlihakseen, jossa se voi pienentää sähköistä ärsytystä, johtumisnopeutta ja supistumisvoimaa. Sen vaikutus alkaa nopeasti (noin minuutin kuluttua laskimonsisäisestä injektioista ja 15 minuutin kuluttua lihaksensisäisestä injektioista) ja leviää nopeasti ympäröiviin kudoksiin. Vaikutus kestää noin 10–20 minuuttia laskimonsisäisen injektion jälkeen ja 60–90 minuuttia lihaksensisäisen annon jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lidokaiini imeytyy maha-suolikanavasta nopeasti, mutta maksan ensikierron seurauksena vain pieniä määriä pääsee verenkiertoon.

Lidokaiinin systeeminen imeytyminen määräytyy injektio kohdan, annoksen ja farmakologisten ominaisuuksien perusteella. Suurin pitoisuus veressä saavutetaan interkostaalisen johtopuudutuksen jälkeen; imeytyminen vähenee ja pitoisuus veressä pienenee järjestyksessä lantion epiduraalitalaan, hartiapunokseen, ihonalaiseen kudokseen annostelu. Imeytymisnopeuteen ja veressä saavutettaviin pitoisuuksiin pääasiallisesti vaikuttava tekijä on injisoitu kokonaisannos antopaikasta riippumatta. Injisoidun lidokaiinimäärän ja siitä vereen saatavan puuduteaineen huippupitoisuuden välinen suhde on lineaarinen.

Imeytymisnopeus riippuu annoksesta, antoreitistä ja injektio kohdan perfuusiosta. Kylkivälihermon puudutus saa aikaan suurimmat pitoisuudet plasmassa (noin 1,5 mikrog/ml per injisoitu 100 mg), kun taas vatsan alueen ihonalaiset injektiot johtavat pienimpiin pitoisuuksiin plasmassa (noin 0,5 mikrog/ml

per injisoitu 100 mg). Vakaan tilan jakautumistilavuus on 91 litraa ja sitoutuminen plasman proteiineihin, pääasiassa happameen alfa-1-glykoproteiiniin, 65-prosenttista.

Lidokaiini imeytyy täydellisesti ja kaksivaiheisesti epiduraaltilasta puoliintumisaikojen ollessa vastaavasti noin 9,3 minuuttia ja 82 minuuttia. Hidas imeytyminen rajoittaa lidokaiinin eliminaationopeutta. Tämä selittää hitaamman eliminaation epiduraalisen injektion jälkeen verrattuna laskimonsisäiseen injektioon.

Eliminaatio

Lidokaiini eliminoituu lähinnä metaboloitumalla CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä, pääasiassa dealkylaation myötä, monoetyyliglysiiniksylylidiksi (MEGX). MEGX:n pitoisuudet plasmassa näyttävät olevan samankaltaisia kanta-aineen kanssa.

Lidokaiinin eliminoitumisnopeus laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen on noin 1,5–2 tuntia ja MEGX:n noin 2,5 tuntia.

Koska lidokaiini metaboloituu nopeasti maksassa, sen kinetiikka on herkkä kaikille maksasairauksille. Puoliintumisaika voi olla yli kaksi kertaa pidempi maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta kinetiikkaan, mutta se voi lisätä metaboliittien kertymistä.

Lidokaiini läpäisee istukkaesteen, ja sitoutumattoman lidokaiinin määrä on sama sekä äidillä että sikiöllä. Lidokaiinin kokonaispitoisuus plasmassa on kuitenkin sikiöllä pienempi, sillä proteiiniin sitoutuminen on sikiöllä vähäisempää.

Jakautuminen

Lidokaiini sitoutuu plasman proteiineihin, myös happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) ja albumiiniin. Sitoutumisaste vaihtelee, mutta on noin 66 %. Vastasyntyneillä happaman alfa-1-glykoproteiinin pitoisuus on pieni ja vapaa biologisesti aktiivinen lidokaiinifraktio suhteellisen suuri.

Lääkeaine läpäisee veri-aivoesteen ja istukkaesteen todennäköisesti passiivisen diffuusion avulla.

Lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on riippuvaista happaman alfa-1-glykoproteiinin pitoisuudesta. Monet tilat (kuten vammat, sydänkohtaus ja syöpä) lisäävät happaman alfa-1-glykoproteiinin määrää, mikä voi vaikuttaa lidokaiinin jakautumiseen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintaan vaikuttavat tilat voivat vaikuttaa lidokaiinin farmakokinetiikkaan sen nopean metabolian takia. Puoliintumisaika voi kaksinkertaistua tai suurentua sitä enemmänkin potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta lidokaiinin farmakokinetiikkaan, mutta se voi aiheuttaa metaboliittien kertymistä.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneillä happaman alfa-1-glykoproteiinin pitoisuudet ovat pieniä ja proteiinien sitoutuminen voi olla vähäisempää. Koska vapaa fraktio voi olla suurempi, lidokaiinin antoa vastasyntyneille ei suositella.

Iäkkäät

Eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä ja jakautumistilavuus suurentua iäkkäillä pienentyneen sydämen minuuttitilavuuden ja/tai heikentyneen maksan verenvirtauksen takia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimuksissa suurilla lidokaiiniannoksilla havaitut toksiset vaikutukset kohdistuivat keskushermostoon ja verenkiertoelimiin.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia kaniineilla ihon alle annettujen lidokaiiniannosten ollessa 25 mg/kg. Kun rotille annettiin annoksia, jotka olivat pienempiä kuin emolle toksiset annokset, lidokaiini ei vaikuttanut jälkeläisten postnataaliin kehitykseen. Lidokaiinin ei havaittu heikentävän koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyttä. Lidokaiini läpäisee istukkaesteen yksinkertaisen diffuusion avulla.

Lidokaiinilla ei havaittu genotoksista vaikutusta *in vitro*- tai *in vivo* -genotoksisuustutkimuksissa. Lidokaiinin metaboliitilla, 2,6-dimetyylianiiliinilla, osoitettiin kuitenkin olevan genotoksisia vaikutuksia.

Lidokaiinilla ei ole tehty syöpätutkimuksia. Pitkäaikaisaltistusta arvioivissa prekliinisissä toksisuustutkimuksissa 2,6-dimetyylianiiliinilla on osoitettu olevan karsinogeenisiä ominaisuuksia. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä tyyppin I lasiampulli, jonka vetoisuus on noin 5 ml tai 10 ml. 5 ampullia on pakattu muovialustoille, joiden päällä on foliokalvo ja jotka on pakattu pahvikoteloihin.

Pakkauskoot:

10 mg/ml: 100 x 10 ml

20 mg/ml: 100 x 5 ml
100 x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste on vain kertakäyttöön.

Jos vain osa ampullista käytetään, jäljelle jäävä liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä vain, jos liuos on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berliini
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg/ml: 33495

20 mg/ml: 33496

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.9.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.12.2018