

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lidokain Aguettant 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Lidokain Aguettant 20 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 10 mg lidokaiinihydrokloridia (lidokaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 100 mg lidokaiinihydrokloridia (lidokaiinihydrokloridimonohydraattina).

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 20 mg lidokaiinihydrokloridia (lidokaiinihydrokloridimonohydraattina).

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 200 mg lidokaiinihydrokloridia (lidokaiinihydrokloridimonohydraattina).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Lidokain Aguettant 10 mg/ml

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 3,2 mg, mikä vastaa 0,14 mmol natriumia.

Yksi 10 ml esitäytetty ruisku sisältää 32 mg, mikä vastaa 1,4 mmol natriumia.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2,3 mg, mikä vastaa 0,10 mmol natriumia.

Yksi 10 ml esitäytetty ruisku sisältää 23 mg, mikä vastaa 1,0 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas ja väritön liuos

pH-arvo: 5,0–6,5

Osmolaalisuus: 270–330 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lidokain Aguettant on tarkoitettu infiltraatioanestesiaan ja ääreishermostojen johtopuudutukseen.

Lidokain Aguettant 10 mg/ml on tarkoitettu aikuisille ja yli 2-vuotiaille lapsille.

Lidokain Aguettant 20 mg/ml on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Lidokain Aguetant –valmistetta saa käyttää tai sen käyttöä saa valvoa vain lääkäri, jolla on kokemusta paikallisanestesiasta ja joka osaa elvyttää. Elvytyslaitteiden on oltava saatavilla paikallispuudutteita käytettäessä.

Annostus

Potilaalle tulee antaa pitoisuudeltaan ja annoskooltaan pienin tehon saavuttamiseen tarvittava annos.

Aikuiset

Annos säädetään potilaan vasteen, antopaikan ja kirurgisen toimenpiteen oletetun keston mukaan. On otettava huomioon, että lidokaiinin normaali kokonaisannos on 3–5 mg/kg. Tämä vastaa tilavuutta 2–20 ml (10 mg/ml) ja 1–10 ml (20 mg/ml).

Yleisesti suositeltu lidokaiinin enimmäiskokonaisannos ei saa ylittää 200 mg aikuisen infiltraatiossa ja ääreishermon johtopuudutuksessa. Toimenpide ja potilaaseen liittyvät tekijät voivat kuitenkin edellyttää suurempien annosten käyttämistä.

Liuksen määrä vaikuttaa puudutteen leviämisalueen kokoon.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annokset lasketaan yksilöllisesti potilaan iän ja painon mukaan. Annoksia voi joutua säättämään, koska sydämen minuuttitilavuus ja maksan verenvirtaus pienenevät iän myötä, mikä näkyy lidokaiinin heikentyneenä puhdistumana (ks.kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilaita on seurattava, koska munuaisten heikkeneminen voi aiheuttaa toksisia vaikutuksia aktiivisten metaboliittien kerääntyessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta voi joutua säättämään lidokaiinin pienentyneen puhdistuman ja kasvaneen puoliintumisajan takia.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta voi joutua pienentämään puoleen, jos potilaalla on sydämen tai maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta voi joutua pienentämään puoleen, jos potilaalla on sydämen tai maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Annoksia voi joutua pienentämään, jos potilaalla on huono yleiskunto tai sitoutumiskapasiteetti proteiiniin on heikentynyt (esimerkiksi munuaisten tai maksan vajaatoiminnan, syövän tai raskauden seurauksena).

Pediatriset potilaat

Lidokaiinia ei saa antaa alle kaksivuotiaille lapsille, koska tietoja on tällä hetkellä rajoitetusti tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä potilasryhmässä.

Erityistä huolellisuutta on noudatettava 2–4-vuotiaiden lasten hoidossa.

Heille saa antaa ainoastaan miedompaa (10 mg/ml) lääkettä.

Annokset lasketaan yksilöllisesti potilaan iän, painon ja toimenpiteen luonteen perusteella. Normaali lapsen (yli 2-vuotiaan) annos on 3–4 mg/painokilo liuosta, jonka vahvuus on 10 mg/ml. Ylipainoisten lasten annokset lasketaan ikää vastaavan keskimääräisen painon mukaan.

Pienten lasten annos voi olla määrältään alle puolet ruiskun tilavuudesta. Pienten lasten annos, joka on enintään 3–4 mg/kg, on laskettava ja ylimääräinen annos on tyhjennettävä ruiskusta ennen annoksen pistämistä lapseen. Ruiskuun jäävä annos suositellaan pistettäväksi hitaasti vähitellen.

Antotapa

Infiltraatioinjektio (ihon sisään, ihon alle tai limakalvon alle) ääreishermostojen ympäristöön. Lidokain Aguetant on käyttövalmiina esitäytetyssä ruiskussa, eikä sitä ole suunniteltu annettavaksi sähköisellä ruiskupumpulla (jatkuvaan infuusion tai potilaan hallitsemaan toistuvaan, boluksena annettavaan epiduraalipuudutukseen).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, amidityyppiselle paikallispuudutteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lidokaiinia on käytettävä varoen, jos:

- potilaalla on epilepsia: potilaita, joilla on serebraalisia kohtauksia, täytyy valvoa erittäin huolellisesti keskushermosto-oireiden varalta. Pienetkin lidokaiiniannokset voivat lisätä kouristelualttiutta;
- potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta;
- potilaalla on myasthenia gravis;
- potilaalla on sydämen johtumishäiriö, joka aiheutuu siitä, että paikallispuudutteet saattavat vaimentaa eteis-kammiojohtumista;
- potilaan sydän-verisuonielimistön toiminnot ovat heikentyneet;
- potilaalla on bradykardia;
- potilaalla on hengityslama;
- potilas on iäkäs tai yleiseltä terveydentilaltaan heikentynyt;
- potilaalla on koagulopatia tai häntä hoidetaan antikoagulanteilla (kuten hepariinilla), NSAID-lääkkeillä (ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä) tai plasman korvikkeilla, koska verisuonten vaurio voi johtaa vakavaan verenvuotoon.

Tahaton suonensisäinen anto tai yliannostus voivat johtaa veren korkeaan lidokaiinipitoisuuteen, joka aiheuttaa keskushermoston ja sydämen ja verisuonten akuutteja toksisia oireita.

Vahingossa annetut suonensisäiset pistokset pään ja kaulan alueelle voivat aiheuttaa serebraalisia oireita jo pieninä annoksina.

Varovaisuutta on noudatettava myös pistettäessä paikallispuudutetta tulehtuneeseen (infektoituneeseen) kudokseen, koska tällöin systeeminen imeytyminen lisääntyy johtuen voimakkaammasta verenvirtauksesta, ja vaikutus vähenee johtuen infektoituneen kudoksen alhaisemmasta pH:sta.

Markkinoille tulon jälkeen on tehty kondrolyysi-ilmoituksia potilaista, joille on annettu leikkauksen jälkeen paikallispuudutteita nivelensisäisesti jatkuvana infuusiona. Useimmat ilmoitetut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkapään niveleen. Useiden myötävaikuttavien tekijöiden ja tieteellisessä kirjallisuudessa esiintyvien vaikutusmekanismia koskevien epäjohdonmukaisuuksien takia syysuhdetta ei ole vahvistettu.

Paraservikaalipuudutus voi joskus aiheuttaa sikiön bradykardiaa tai takykardiaa, joten sikiön sykettä on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia.

Lidokain Aguetant 10 mg/ml

Tämä lääke sisältää 1,4 mmol (32 mg) natriumia yhtä ruiskullista kohti, mikä vastaa 1,6 % WHO:n suosittelemasta aikuisen päivittäisestä maksimiannoksesta, joka on 2 g natriumia.

Lidokain Aguetant 20 mg/ml

Tämä lääke sisältää 1,0 mmol (23 mg) natriumia yhtä ruiskullista kohti, mikä vastaa 1,2 % WHO:n suosittelemasta aikuisen päivittäisestä maksimiannoksesta, joka on 2 g natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Luokan I rytmihäiriölääkkeet

Lidokaiinin ja muiden luokan I rytmihäiriölääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää sydämelle aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskin takia.

Muut rytmihäiriölääkkeet

Jos lidokaiini yhdistetään muihin rytmihäiriölääkkeisiin, kuten beetareseptorisalpaajiin tai kalsiumkanavan salpaajiin, eteis-kammio- ja intraventrikulaarijohtumiseen ja -supistumiseen kohdistuva estävä vaikutus saattaa voimistua.

Yhdistäminen muihin paikallispuudutteisiin

Eri paikallispuudutteiden yhdistäminen saattaa aiheuttaa sydän- ja verisuoni- ja keskushermostojärjestelmiin kohdistuvia summavaikutuksia.

Lihasrelaksantit

Lidokaiini pidentää lihasrelaksanttien (kuten suksametoniumin) tehoa.

Rauhoituslääkkeet, unilääkkeet

Lidokaiinia on annettava varoen, jos potilas saa lääkkeen kanssa rauhoituslääkkeitä, jotka vaikuttavat myös keskushermoston toimintaan ja voivat siten muuttaa lidokaiinin toksisuutta. Paikallispuudutteen ja rauhoitus- tai unilääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa summavaikutuksen.

Haihtuvat anesteetit

Jos lidokaiinia ja haihtuvia anesteetteja annetaan samanaikaisesti, molempien lamaavat vaikutukset saattavat tehostua.

Lääketuotteet, jotka voivat alentaa kouristuskyynystä

Koska lidokaiini itsessään voi alentaa kouristuskyynystä, yhteiskäyttö muiden kouristuskyynystä alentavien lääkkeiden (kuten tramadolin tai bupropionin) kanssa voi lisätä kouristuskohtausten riskiä.

Lääketuotteet, jotka voivat nostaa kouristuskyynnystä

Samanaikaisesti annettu diatsepaami nostaa lidokaiinin käytössä esiintyvää kouristuskyynnystä. Tämä on otettava huomioon, kun seurataan lidokaiinin aiheuttamia toksisuuden merkkejä potilaassa.

Vasokonstriktorit:

Samanaikainen käyttö vasokonstriktorien, kuten epinefriinin, kanssa pidentää paikallispuudutuksen tehoa. Jos lidokaiinia annetaan rytmihäiriölääkkeenä, lisälääkityksenä annettava epinefriini tai norepinefriini voivat aiheuttaa sydämeen kohdistuvia potentoivia, epätoivottuja vaikutuksia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lidokaiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P 450:n isoentsyymien CYP 3A4 ja CYP 1A2 kautta (ks. kohta 5.2). Vaikuttavien aineiden eli maksaentsyymien, CYP3A4- ja CYP1A2-isoentsyymien, substraattien, estäjien ja indusoiden samanaikaisella käytöllä voi olla vaikutus lidokaiinin farmakokineetiikkaan ja siten myös sen vaikutukseen.

CYP 3A4- ja/tai CYP 1A2-estäjät

Lidokaiinin samanaikainen käyttö CYP3A4- ja/tai CYP1A2-estäjien kanssa voi kiihdyttää lidokaiinin plasmapitoisuuden kasvua. Kohonneista plasmatasoista on tehty mm. seuraavia ilmoituksia:

- Amiodaroni (CYP3A4-estäjä): amiodaroni heikentää lidokaiinin maksametaboliaa ja aiheuttaa siten lisääntyneen lidokaiinimäärän riskin, mikä lisää neurologista ja kardiovaskulaarista toksisuutta. Tarvittavat toimenpiteet ovat kliininen seuranta, EKG ja lidokaiinin plasmapitoisuuden seuranta. Lidokaiiniannoksia on tarvittaessa seurattava amiodaronihoidon aikana ja sen jälkeen.
- Simetidiini (CYP3A4- ja CYP1A2-estäjä): simetidiini 800 mg/vrk tai suurempina annoksina: lidokaiinin plasmapitoisuuden lisääntyminen, mikä lisää neurologista ja kardiovaskulaarista toksisuutta. Tarvittavat toimenpiteet ovat kliininen tutkimus, EKG ja lidokaiinin plasmapitoisuuden seuranta. Lidokaiiniannoksia on tarvittaessa seurattava simetidiinihoidon aikana ja sen jälkeen.
- Fluvoksamiini (CYP3A4- ja CYP1A2-estäjä): lidokaiinimäärän lisääntyminen, mikä lisää neurologista ja kardiovaskulaarista toksisuutta. Tarvittavat toimenpiteet ovat kliininen seuranta, EKG ja lidokaiinin plasmapitoisuuden seuranta. Lidokaiiniannoksia on tarvittaessa seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.
- Beetasalpaajat (esmololia lukuun ottamatta): suonensisäinen lidokaiini: lidokaiinimäärän kasvu, mikä lisää neurologista ja kardiovaskulaarista toksisuutta. Tarvittavat toimenpiteet ovat kliininen seuranta, EKG ja lidokaiinin plasmapitoisuuden seuranta. Lidokaiiniannoksia on tarvittaessa seurattava beetasalpaajahoidon aikana ja sen jälkeen.
- Muut tunnetut CYP3A4-estäjät: proteaasin estäjät (kuten ritonaviiri), makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini), sienilääkkeet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- Muut tunnetut CYP1A2-estäjät: siprofloksasiini.

CYP 3A4- ja/tai CYP 1A2-indusoidit

CYP3A4- ja/tai CYP 1A2-entsyymiä indusoivat vaikuttavat aineet, kuten barbituraatit (pääasiassa fenobarbitaali), karbamatsepiini, fenytoiini tai primidoni, kiihdyttävät lidokaiinin plasmapuhdistumaa ja alentavat siten lidokaiinin tehoa.

Muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Aineenvaihduntaa, maksan verenvirtausta, sydämen minuuttitulavuutta tai lidokaiinin jakautumaa ääreisverenkierrossa muuttavat lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa lidokaiinin plasmatasoihin.

Hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

Lidokaiinin elektrofysiologiset vaikutukset riippuvat suuresti solunulkoisesta kaliumpitoisuudesta, ja hypokalemia voi estää ne lähes kokonaan. Vaikeaa hypokalemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden (esimerkiksi asetatsolamidin, loop-diureettien ja tiatsidien) samanaikaista käyttöä on sen vuoksi vältettävä tai niitä käytettäessä on seurattava huolellisesti seerumin kaliumpitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lidokaiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa.

Lidokaiini läpäisee istukan (katso kohta 5.2). On perusteltua olettaa, että suuri määrä raskaana olevia ja sellaisia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on saanut lidokaiinia. Toistaiseksi ei ole ilmoitettu nimenomaisesti lisääntymisprosessiin liittyvistä häiriöistä, kuten lisääntyneistä epämuodostumista tai sikiölle aiheutuneista suorista tai epäsuorista vaikutuksista. Ihmisille aiheutuvia riskejä ei ole kuitenkaan täysin tutkittu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Hyötyjä on punnittava suhteessa riskeihin, jos valmistetta halutaan käyttää lyhytaikaisesti raskauden ja synnytyksen aikana. Paraservikaalipuudutus tai pudendaalipuudutus lidokaiinilla lisää reaktoriskiä, kuten sikiön bradykardiaa/takykardiaa. Sikiön sykettä on sen vuoksi seurattava huolellisesti.

Imetys

Lidokaiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Lidokaiinin käyttö suositeltuna annoksina ei todennäköisesti vaikuta imetettävään lapseen. Imetystä voidaan siten jatkaa lidokaiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja lidokaiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lidokain Aguetant -valmisteella voi olla vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Paikallispuudutteen injektoinnin jälkeen voi esiintyä ohimenevää tuntuu puutosta ja/tai motorinen salpaus. Potilaan ei pidä ennen vaikutuksen laantumista ajaa ajoneuvoilla tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lidokaiinin epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta, antotavasta ja potilaan yksilöllisestä herkkyydestä.

Paikallispuudutukseen liittyvät epätoivotut vaikutukset ovat harvinaisia, jos kyseessä ei ole yliannostus, epänormaalin nopea systeeminen imeytyminen tai vahingossa annettu suonensisäinen pistos. Näissä tapauksissa vaikutukset voivat olla hyvin vakavia, erityisesti sydämen ja neurologisen järjestelmän toiminnolle.

Lidokaiinin aiheuttamia haittavaikutuksia voi olla vaikea erottaa johtopuudutuksen fysiologisista vaikutuksista (esimerkiksi alhainen verenpaine tai bradykardia) ja tapahtumista, jotka neulanpisto aiheuttaa suoraan (kuten neurologiset leesiot) tai epäsuorasti.

Lidokaiinin antamisen jälkeen voi esiintyä paikallisen toksisuuden oireita. Systemisiä haittavaikutuksia voidaan odottaa, jos lidokaiinin plasmapitoisuus ylittää 5–10 mg/l. Ne ilmenevät sekä keskushermoston oireina että kardiovaskulaarisina oireina.

Paikallispuudutteena annetun lidokaiinin mahdolliset epätoivotut vaikutukset ovat paljolti samat kuin muiden amidityypisten paikallispuudutteiden epätoivotut vaikutukset.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luetteloitu seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavan taulukon haittavaikutukset liittyvät lidokaiinin käyttöön anesteettina.

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Immuunijärjestelmä				Allerginen reaktio*, anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi ja vaikeissa tapauksissa anafylaktoidinen sokki		
Hermosto		Parestesia, tajunnanmenetys. Ohimenevät neurologiset oireet.		Neuropatia, kouristukset (yliannostus), persistentti anestesia, pareesi, päänsärky, johon liittyy tinnitus ja valonarkuus. Aivohermoleesiot, neurosensorinen kuurous. Paikallinen käyttö rintakehän tai pään/kaulan alueella voi aiheuttaa sympatikussalpauksen, josta seuraa ohimeneviä oireita, kuten Homerin oireyhtymä ja harlekiinioireyhtymä.		
Sydän		Bradykardia		Rytmihäiriö, sydänlihaskivertäminen tai mahdollisesti sydämenpysähdys (yliannostus tai tahaton suonensisäinen pistos)		
Silmät				Kahtena näkeminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengityslama		
Verisuonisto		Matala verenpaine, korkea verenpaine				

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Esiintymistiheys tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu				
Iho ja ihonalainen kudokset				Ihottuma, nokkosihottuma, ödeema		

*Lidokaiinin allergiatestausta ihotestillä ei pidetä luotettavana.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutuksen esiintymistiheyden, tyyppin ja vaikeusasteen oletetaan olevan lapsella sama kuin aikuisella.

Muut erityisryhmät

Läikkäillä potilailla epätoivottavien vaikutusten esiintyvyys voi lisääntyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toksisia reaktioita esiintyy yksilöllisen herkkyyden mukaan lidokaiiniannoksella, joka on vähintään noin 5–10 mg/litra laskimoveressä.

Kuolettava plasmapitoisuus on ihmisellä 6–33 mg lidokaiinia litrassa.

Yliannostus tai vahingossa annettu suonensisäinen pistos voivat johtaa liian suureen lidokaiinin plasmapitoisuuteen. Tämä aiheuttaa akuutin toksisuuden merkkejä, ja seurauksena voi olla erittäin vakavia haittavaikutuksia. Lidokaiinin toksiset vaikutukset riippuvat plasmapitoisuuden tasosta. Mitä korkeampi plasmapitoisuus on ja mitä nopeammin se nousee, sitä tiheämmin toksisia reaktioita esiintyy ja sitä vakavampia ne ovat. Tällaiset toksiset reaktiot koskevat keskushermostoa ja sydän- ja verisuonijärjestelmää.

Oireet

Pieni lidokaiinin toksinen yliannostus stimuloi keskushermostoa. Suuria toksisia plasmapitoisuuksia aiheuttava huomattava yliannostus aiheuttaa keskeisten toimintojen lamautumisen. Keskushermoston toksisuus on asteittain voimistuva vaste, johon liittyy oireita ja merkki eskaloituvasta vaikeusasteesta.

Aluksi havaittavia oireita ovat: pyöritys, huimaus, kiihtyneisyys, hallusinaatiot, euforia, pelko, haukottelu, sairaaloinen puheliaisuus, päänsäryt, pahoinvointi, oksentelu, huulten parestesia, kielen tunnottomuus, tinnitus ja dysartria sekä heikentynyt kuulo- ja näköaisti.

Muita subjektiivisia keskushermoston oireita ovat: ajan ja paikan tajun hämärtyminen ja ajoittainen uneliaisuuden tunne. Lisäksi on tehty ilmoituksia takykardiasta, kohonneesta verenpaineesta ja punoituksesta.

Seuraavat hälytysmerkit edellyttävät tarkkaa seuranta: lihasten nykiminen, tärinä, vilunväristykset ja yleistyneet kohtaukset. Samanaikaisesti annettu diatsepaami nostaa lidokaiinin käytössä esiintyvää kouristuskynnystä. Tämä on otettava huomioon, kun seurataan lidokaiinin aiheuttamia toksisuuden merkkejä potilaassa.

Jos annetaan hyvin suuri annos: keskushermoston yleistynyt lama, hengityslama, kooma ja hengityksen pysähtyminen.

Kardiovaskulaarista toksisuutta voi esiintyä vaikeissa tapauksissa: sydänrytmin häiriöitä, kuten kammiolisälyönti, kammiovärinä, palpoimattomissa oleva pulssi, kalpeus, merkittävä bradykardia, eteis-kammiojohtumishäiriöt, sydämen supistumisvireyden heikkeneminen, matala verenpaine ja sydämenpysähdys.

Hoito

Jos akuutin toksisuuden merkkejä esiintyy paikallispuudutteen antamisen aikana, anesteetin antaminen on lopetettava välittömästi. Nestettä tulee antaa suonensisäisesti ehkäisemään hapenpuute ja asidoosi, jotka potentioivat paikallispuudutteen systeemistä toksisuutta (LAST) ja kiihdyttävät tilan etenemistä kardiovaskulaariseen kollapsiin ja kohtaukseen.

Jos esiintyy kouristuksia, happeuttamista on pidettävä yllä ja verenkiertoa tuettava. Tarvittaessa on annettava kouristuksia ehkäisevää lääkettä. Suonensisäisesti annettavaa lipidiemulsiota tulee harkita.

Jos kardiovaskulaarinen lama on ilmeinen (matala verenpaine, bradykardia), on harkittava hoitoa suonensisäisellä nestekorvaushoidolla, vasopressorisilla, kronotrooppisilla ja/tai inotrooppisilla lääkkeillä.

Jos verenkierto pysähtyy, on aloitettava välittömästi painelu-puhalluselvytys. Onnistunut lopputulos voi vaatia pitkään kestäväen elvytyksen.

Jos potilaalla on ilmennyt paikallispuudutteen systeemisen toksisuuden (LAST) merkkejä, häntä on seurattava vähintään 12 tunnin ajan, koska kardiovaskulaarinen lama voi olla sitkeä tai se voi toistua hoidon jälkeen.

Keskushermostoon vaikuttavat analeptiset lääkkeet ovat vasta-aiheisia.

Erityistä vastaläkettä ei ole olemassa.

Lidokaiinia ei voi poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01B B02

Lidokaiini on amidityyppinen paikallispuudute.

Lidokaiini vähentää solukalvojen läpäisevyyttä kationien suhteen, erityisesti natriumionien ja korkeina pitoisuuksina myös kaliumionien. Tämä vähentää lidokaiinipitoisuudesta riippuen hermosyiden ärtyvyyttä, koska aktiopotentiaalia tuottavan natriumin läpäisevyyden lisääntyminen on hidastunut. Lidokaiinimolekyylä siirtyy solun sisältä avoimeen natriumkanavaan ja estää sen sitoutumalla tiettyyn reseptoriin. Lidokaiinin solukalvoon liittymisen suora vaikutus on paljon vähemmän oleellinen.

Koska lidokaiinin on siirryttävä soluun ennen vaikutuskohtaan pääsemistä, sen vaikutus riippuu sen pKa:sta ja ympäristön pH:sta eli vapaan emäksen osuudesta, joka on pääasiassa hermosyiden lipofiilisten kalvojen läpi siirryvä osa.

Tulehtuneessa kudoksessa paikallispuudutteen vaikutus vähenee tällaisen kohdan laskeneen pH-arvon takia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Plasmatasot riippuvat antopaikasta ja -menetelmästä. Injisoidun paikallispuudutteen määrän ja huippuplasmatason välillä on kuitenkin heikko suhde.

Maksimipitoisuudet saavutetaan viimeistään 30 minuutin kuluttua ja suurimmalla osalla potilaista 10–20 minuutin kuluessa.

Interkostaalipuudutukseen annetun lihaksensisäisen 400 mg:n lidokaiinihydrokloridimonohydraatipistoksen jälkeen maksimiplasmapitoisuuden (C_{max}) on määritetty olevan 6,48 mg/l, joka saavutetaan 5–15 minuutin kuluessa (t_{max}).

Ihonalaisen pistoksen jälkeen C_{max} -arvot ovat 4,91 mg/l (vaginapistos) tai 1,95 mg/l (vatsa-alueen pistos). Tutkimuksessa, johon osallistui viisi tervettä vapaaehtoista ja jossa yläleuan poskenpuoleisessa infiltraatioanestesiasa annettiin 36 mg lidokaiinia 2-prosenttisena liuksena, C_{max} -arvo oli 0,31 mg/l.

Jakautuminen

Lidokaiini noudattaa kaksivaiheista eliminaatiokineetiikkaa. Suonensisäisen pistoksen jälkeen vaikuttava aine jakautuu ensin nopeasti sentraalisesta tilasta intensiivisesti perfusoituneisiin kudoksiin ja elimiin (alfajakautumisen vaihe). Tätä vaihetta seuraa uudelleenjakautuminen luustolihasiin ja rasvakudokseen. Puoliintumisaika on alfajakautumisvaiheen aikana noin 4–8 minuuttia. Ääreiskudoksiin jakautumisen ennakoidaan tapahtuvan 15 minuutin sisällä.

Plasman proteiineihin sitoutumisen osuus on aikuisilla noin 60–80 prosenttia. Sitoutuminen riippuu vaikuttavan aineen pitoisuudesta ja lisäksi alfa-1-hapan glykoproteiinin (AAG) pitoisuudesta. AAG on akuutin vaiheen proteiini, joka sitoo vapaata lidokaiinia ja voi potilaan patofysiologisen tilan mukaan lisääntyä esimerkiksi trauman, leikkauksen tai palovamman jälkeen. Sen sijaan on osoitettu, että AAG-pitoisuudet ovat pienet vastasyntyneillä sekä maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joilla lidokaiinin sitoutuminen plasman proteiineihin vähenee huomattavasti.

Jakautumistilavuus on vakaassa tilassa 91 litraa. Jakautumistilavuus voi vaihdella, jos potilaalla on muita sairauksia, kuten sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Biotransformaatio

Lidokaiini metaboloituu nopeasti maksassa mono-oksygenaasien, pääasiassa oksidatiivisen N-dealkylaation, aromaattisessa renkaassa tapahtuvan hydroksylaation ja amidisidoksen hydrolyysin kautta. Hydroksyloituneet johdokset konjugoituvat.

Yhteensä noin 90 % lidokaiinista metaboloituu 4-hydroksi-2,6-ksylidiiniksi, 4-hydroksi-2,6-ksylidiiniglukuronidiksi ja pienessä määrin aktiivisiksi monoetyyliglysiiniksylydidi (MEGX)- ja glysiiniksylydidi (GX) -metaboliiteiksi.

Jälkimmäiset saattavat kerääntyä pitkään kestävien infuusioiden aikana tai jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska näillä metaboliiteilla on pitempi puoliintumisaika kuin lidokaiinilla. Jos potilaalla on maksasairauksia, metaboloitumisnopeus voi laskea 10–50 prosenttiin normaalista.

Ihmisen maksan mikrosomeista ja rekombinanteista CYP-isoformeista saadut tulokset osoittivat, että CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymit ovat pääasiallisia lidokaiinin N-de-etylaatioon osallistuvia CYP-isoformeja.

Eliminaatio

Lidokaiinista alle 10 prosenttia erittyy virtsaan muuttumattomana, ja loppuosuus erittyy metaboliitteina.

Eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla 1,5–2 tuntia ja vastasyntyneillä noin 3 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä, jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (enintään 4–12 tuntiin) tai krooninen maksasairaus (enintään 4,5–6 tuntiin).

Aktiivisen monoetyyliglysiiniksylydidi (MEGX) -metaboliitin puoliintumisaika on 2–6 tuntia ja glysiiniksylydidi (GX) 10 tuntia. Koska niiden plasman puoliintumisaika on pidempi kuin lidokaiinin puoliintumisaika, metaboliittien (erityisesti GX:n) kertymistä saattaa esiintyä pitkäkestoisien infuusion aikana.

Lisäksi eliminaationopeus riippuu pH:sta, joten virtsan happamuuden lisääntyminen voi nostaa sitä. Plasmapuhdistuma on noin 0,95 ml/min.

Maksan verenvirtaus näyttää rajoittavan lidokaiinimetabolian nopeutta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lidokaiinin puoliintumisaika plasmassa näytti olevan muuttumaton, lukuun ottamatta jonkin verran esiintynyttä GX:n kertymää vähintään 12 tuntia kestäneen infuusion aikana. Kertymä näytti liittyvän lääkkeen pitkäaikaiseen käyttöön. Jos potilaalla kuitenkin oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, lidokaiinin puhdistuma oli noin puolet ja lidokaiinin puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen terveiden henkilöiden vastaavaan määrään verrattuna.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lidokaiiniin ja sen metaboliittien puoliintumisaika plasmasta saattaa pidentyä ja odotettavissa on merkitseviä vaikutuksia lidokaiinin farmakokinetiikkaan ja annostukseen, jos potilaalla on heikentynyt maksan perfuusio, esimerkiksi akuutin sydäninfarktin jälkeen tai sydämen vajaatoiminnan, maksasairauden tai kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan takia.

Iäkkäät

Iäkkäillä ihmisillä eliminaation puoliintumisaika saattaa vaikuttaa pidentyneen ja jakautumistilavuus kasvaneen sydämen minuuttitilavuuden pienenemisen ja/tai maksan verenvirtauksen heikentymisen seurauksena.

Raskaana olevat tai imettävät naiset

Lidokaiini läpäisee veri-istukkaesteen yksinkertaisen diffuusion avulla ja saavuttaa sikiön muutamassa minuutissa lääkkeen antamisen jälkeen.

Paraservikaalipuudutuksen jälkeen napaveressä havaittiin merkittävästi kohonneita lidokaiinipitoisuuksia.

Sikiö kykenee metaboloimaan lidokaiinia. Sikiön veressä oleva määrä on noin 60 % äidin veressä olevasta pitoisuudesta. Koska plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäisempää sikiön veressä, farmakologisesti aktiivisen vapaan lidokaiinin pitoisuus on 1,4-kertainen äidin veren pitoisuuteen verrattuna.

Lidokaiini erittyy rintamaitoon vain pieninä määrinä.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneiden α 1-hapan glykoproteiini -määrät ovat pienet, ja proteiineihin sitoutuminen saattaa vähentyä. Koska vapaa osuus saattaa olla suurempi, lidokaiinin käyttöä ei suositella vastasyntyneiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa annettujen suurten lidokaiiniannosten jälkeen ilmoitettu toksisuus koski keskushermostoon ja sydän- ja verisuonijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia.

Lidokaiinilla ei ilmennyt geenitoksista potentiaalia *in vitro*- eikä *in vivo*-geenitoksisuustesteissä. 2,6-ksylidiinissä, lidokaiinin metaboliitissa, havaittiin kuitenkin geenitoksisen aktiivisuuden merkkejä.

Lidokaiinilla ei ole tehty syöpätutkimuksia. 2,6-ksylidiinin on osoitettu kroonista altistumista koskevista prekliinisistä toksikologisista tutkimuksista olevan mahdollisesti karsinogeeninen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa lidokaiinin alkiotoksisuus- tai sikiötoksisuusvaikutukset havaittiin kaniineissa ihonalaisesti annetuilla 25 mg/kg:n annoksilla. Rotille annetulla emon toksisuusrajan alittavalla lidokaiiniannoksilla ei ollut vaikutusta jälkeläisten kehitykseen synnytyksen jälkeen. Lidokaiinin ei ole havaittu aiheuttavan uros- ja naarasrottien hedelmällisyyden heikkenemistä. Lidokaiini läpäisee veri-istukkaesteen yksinkertaisen diffuusion avulla (ks. kohta 5.2).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta
Lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä esitötetty ruisku ennen käyttöä avaamattomana läpipainopakkauksessa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n esitötetty ruisku on valmistettu polypropeenista ja yksittäispakattu läpipainopakkaukseen. Pahvipakkauksessa on 1 tai 10 esitötettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Valmistele esitötetty ruisku huolellisesti seuraavien ohjeiden mukaan.

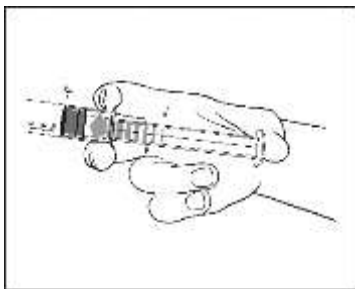
Esitötetty ruisku on tarkoitettu vain yhden potilaan käyttöön. Hävitä esitötetty ruisku käytön jälkeen.
ÄLÄ KÄYTÄ UUDELLEEN.

Avaamaton tai ehjä läpipainopakkaus on steriili. Sen saa avata vasta juuri ennen käyttöä. Lääkevalmiste tulee tarkastaa visuaalisesti siinä näkyvien hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen käyttöä. Vain kirkasta, väritöntä liuosta, jossa ei näy hiukkasia tai saostumia, tulee käyttää. Älä käytä lääkevalmistetta, jos ruiskun turvasinetti on vahingoittunut.

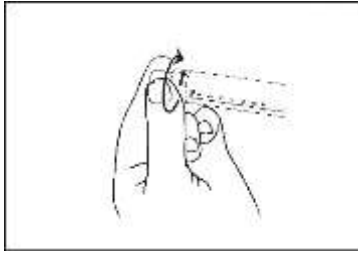
Esitötetyn ruiskun ulkopinta on steriili ennen läpipainopakkauksen avaamista.

Aseptisesti käsitelty lääkevalmiste voidaan asettaa steriilille alueelle.

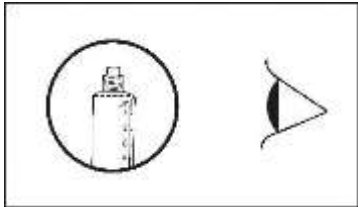
1) Vedä esitötetty ruisku ulos steriilistä läpipainopakkauksesta.



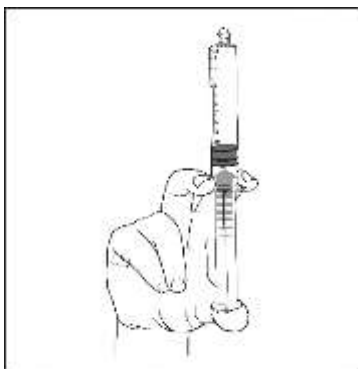
2) Työnnä mäntää tulpan vapauttamiseksi. Sterilointi on saattanut aiheuttaa tulpan kiinnittymisen esitötetyn ruiskun seinämään.



3) Kierrä korkki irti sinetin rikkomiseksi. Älä koske esiin tulevaan luer-liittimeen, jotta se ei kontaminoidu.



4) Tarkista, että esitäytetyn ruiskun kärjen sinetti on irronnut kokonaan. Jos sinetti ei ole irronnut, pane suojus takaisin paikoilleen ja kierrä uudelleen.



5) Poista ilma työntämällä mäntää kevyesti.

6) Yhdistä esitäytetty ruisku siirtolaitteeseen tai neulaan. Työnnä mäntää hitaasti oikean tilavuuden injektioimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 35051 (10 mg/ml)
MTnr: 35052 (20 mg/ml)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15/10/2018