

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lidokainklorid Galenika 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju i infuziju sadrži 10 mg lidokainklorida, u obliku lidokainklorid hidrata.

3,5 ml otopine za injekciju i infuziju (1 ampula) sadrži 35 mg lidokainklorida, u obliku lidokainklorid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml otopine za injekciju i infuziju sadrži 0,12 mmol natrija.

3,5 ml otopine za injekciju i infuziju (1 ampula) sadrži 0,42 mmol natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju i infuziju.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lokalna i regionalna anestezija.

Lidokainklorid Galenika 10 mg/ml se može intravenski primijeniti u liječenju ponavljane dugotrajne ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije koja ne reagira na beta blokatore ili amiodaron ili u bolesnika u kojih je primjena amiodarona kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lokalna i regionalna anestezija

Potrebno je primijeniti najmanju moguću dozu lijeka koja osigurava odgovarajuću anesteziju. Doza se treba odrediti pojedinačno u skladu s karakteristikama svakog pojedinog slučaja.

Odrasli

Kada se lidokainklorid bez dodatka vazokonstriktora primjenjuje u tkivo sa značajnom sistemskom apsorpcijom, pojedinačna doza ne smije prelaziti 4,5 mg/kg tjelesne težine (ili 300 mg). Ukoliko se lidokainklorid primjenjuje s vazokonstriktorom, pojedinačna doza ne smije prelaziti 7 mg/kg tjelesne težine (ili 500 mg)..

Za kliničku primjenu navedenu u nastavku, preporuke za pojedinačne doze lidokainklorida i jačinu injekcijske otopine koja se primjenjuje u odraslih osoba prosječne tjelesne težine (70 kg) su sljedeće:

Vrsta anestezije	Koncentracija otopine za injekcije (mg/ml)	Uobičajeni volumen (ml)	Maksimalna doza (mg)
Infiltracijska	5 – 10		300 500 (sa epinefrinom)*
Veći blokovi	10 – 20	30 – 50	500 (sa epinefrinom)
Manji blokovi	10	5 – 20	200
Epiduralna	10 – 20**	15 – 30***	500 (sa epinefrinom)
Intratekalna (spinalna)	15 ili 50 u otopini glukoze od 75 mg/ml	1 – 2	100
Intravenska regionalna	Gornji ekstremiteti: 5 Donji ekstremiteti: 2,5	40 50 – 100	

* Za produljenje anestezije lidokain se može kombinirati sa epinefrinom (adrenalinom) u koncentraciji od 0,005 do 0,01 mg/ml.

** Epiduralna anestezija u opstetriciji se ne smije provoditi s koncentracijama lidokainklorida većim od 10 mg/ml

*** 1,5 ml po segmentu u prosjeku

Pedijatrijska populacija

Lidokainklorid se mora primijeniti s oprezom u djece mlađe od dvije godine, budući da nema dovoljno podataka koji podupiru sigurnost i djelotvornost lijeka u toj populaciji.

U djece dozu lijeka treba odrediti individualno ovisno o dobi, tjelesnoj težini i vrsti postupka. Može se primijeniti doza do 5 mg/kg tjelesne težine, a uz dodavanje epinefrina i do 7 mg/kg tjelesne težine. U djece s visokim indeksom tjelesne mase potrebno je sniziti dozu da odgovara njihovoj idealnoj tjelesnoj težini. Pri procjeni čimbenika koji utječu na primjenu u specifičnim tehnikama blokade i prema individualnim potrebama bolesnika, potrebno je slijediti upute smjernica za kliničku primjenu lidokainklorida. Za anesteziju u djece smije se primijeniti samo niža koncentracija lokalnog anestetika (5 mg/ml). Međutim, da bi se postigla potpuna motorička blokada može biti potrebna veća koncentracija (10 mg/ml).

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika se doza također određuje individualno, ovisno o dobi i tjelesnoj težini. Doziranje će se možda trebati prilagođavati jer minuti volumen i protok krvi kroz jetru mogu biti smanjeni s uznapredovalom dobi, ukazujući na smanjeni klirens lidokaina (vidjeti dio 5.2).

Druge posebne skupine

- dozu treba smanjiti u bolesnika **slabijeg općeg stanja** ili u onih sa **smanjenim kapacitetom vezivanja proteina** (kao posljedica npr. insuficijencije bubrega, insuficijencije jetre, tumora, trudnoće).

- u bolesnika s **teškom insuficijencijom bubrega** dozu je potrebno prilagoditi zbog smanjenog klirensa i produljenog poluvremena eliminacije lidokainklorida (vidjeti dio 5.2).

- bolesnici s **oštećenjem funkcije jetre** pokazuju smanjenu toleranciju na lokalne anestetike amidnog tipa. Ovo može biti posljedica smanjenog metabolizma u jetri i smanjene sinteze proteina. U takvim slučajevima se savjetuje smanjenje doze.

- dozu treba smanjiti u bolesnika koji pokazuju kliničke znakove **insuficijencije srca**. Unatoč tome, u takvih bolesnika lokalna ili regionalna blokada živaca može biti anestetička metoda izbora.

- tijekom **trudnoće** dozu treba smanjiti ovisno o tipu anestezije. Tijekom prvog tromjesečja trudnoće treba izbjegavati regionalnu anestetičku blokadu koja obično zahtijeva primjenu visoke doze. U kasnoj trudnoći se doza za manje blokade mora smanjiti zbog izmijenjenih anatomskih i fizioloških karakteristika (vidjeti dio 4.6).

Antiaritmijska terapija

Odrasli

Doza se mora prilagoditi individualnim potrebama i učinku liječenja.

Početna doza – bolus:

Uobičajene početne doze lidokainklorida u obliku direktne intravenske injekcije kreću se od 50 – 100 mg, odnosno 0,5 – 1,5 mg/kg tjelesne težine što približno odgovara volumenu od 5 – 10 ml (0,05 – 0,15 ml/kg tjelesne težine) Lidokainklorida 10 mg/ml.

Brzina injektiranja ne smije prelaziti 25 – 50 mg/min što odgovara približno 2,5 – 5 ml/min Lidokainklorida 10 mg/ml.

Ako je terapijski učinak prve doze nedovoljan u prvih 5 – 10 minuta, početna doza se može ponoviti jednom ili dva puta do maksimalne doze od 200 – 300 mg u 1 sat.

Održavanje – infuzija

Za održavanje terapijske koncentracije lidokaina u plazmi (1,5 – 5 µg/ml), lidokainklorid se infundira brzinom od 20 – 50 µg/kg tjelesne težine/min (0,002 – 0,005 ml/kg tjelesne težine/min Lidokainklorida 10 mg/ml), što približno odgovara količini od 1 – 4 mg lidokainklorida/min.

Infuzije se mogu pripremiti dodavanjem 1000 mg lidokainklorida (100 ml Lidokainklorida 10 mg/ml) u 500 ml otopine glukoze ili fiziološke otopine.

Infuziju treba prekinuti čim se stabilizira temeljni srčani ritam bolesnika ili na pojavu prvih znakova toksičnosti. Za terapiju održavanja rijetko će biti potrebno nastaviti infuziju dulje od 24 sata. Terapiju održavanja bolesniku je potrebno što prije zamijeniti liječenje oralnim antiaritmikom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lidokaina u djece još nije potpuno utvrđena. Doza treba biti prilagođena kliničkom stanju i postupku liječenja.

Dojenčadi i djeci moguće je dati početni i.v. bolus od 0,5 – 1 mg/kg tjelesne težine. Ova doza može se ponavljati prema odgovoru bolesnika, ali ukupna doza ne smije biti veća od 3 – 5 mg/kg tjelesne težine. Ako je potrebno, kontinuirana i.v. infuzija od 10 – 50 µg/kg tjelesne težine/min može se dati pomoću infuzijske pumpe.

Za postupke kardiovaskularnog održavanja života u djece, preporučena je početna brza i.v. ili intraosealna injekcija (tj. bolus) od 1 mg/kg tjelesne težine do maksimalne početne doze od 100 mg.

Ako ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija nisu korigirane nakon defibrilacije, kardioverzije ili početne preporučene doze lidokaina, i.v. ili intraosealnu infuziju treba započeti brzinom od 20 – 50 µg/kg tjelesne težine/min.

Stariji bolesnici

Za starije bolesnike doza se određuje individualno, ovisno o dobi i tjelesnoj težini. Doziranje će možda trebati prilagođavati jer se minutni volumen i protok krvi kroz jetru smanjuju s povećanjem dobi bolesnika, ukazujući na smanjeni klirens lidokaina (vidjeti dio 5.2)

Druge posebne skupine bolesnika

Insuficijencija srca, insuficijencija jetre, komedikacija, trudnoća

Dozu treba smanjiti u bolesnika s insuficijencijom srca (vidjeti dio 4.4), insuficijencijom jetre (vidjeti dio 5.2), u bolesnika koji primaju lijekove koji pojačavaju učinke lidokaina (vidjeti dio 4.5), kao i tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Insuficijencija bubrega

Insuficijencija bubrega u pravilu ne zahtijeva specifično prilagođavanje doze. Međutim, takve bolesnike potrebno je nadzirati zbog toksičnih učinaka izazvanih nakupljanjem, aktivnih metabolita. U slučajevima teške insuficijencije bubrega prilagođavanje doze može biti potrebno (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Lokalna i regionalna anestezija

Putevi primjene kod lokalne i regionalne anestezije: u kožu (intrakutano), u mišić (intramuskularno), pod kožu (subkutano), u podsluznicu (submukozno), infiltracija, oko živca (perineuralno), epiduralno i intratekalno. Primjena u venu vezana je za intravensku regionalnu anesteziju (Bierov blok).

Svaku proceduru lokalne anestezije treba provoditi osoblje odgovarajuće obučeno za određenu anestezičku tehniku.

Antiaritmijska terapija

Intravenska primjena (u venu), intraosealna primjena (u kost).

Primijeniti kao sporu intravensku injekciju ili intravensku infuziju nakon razrjeđivanja u odgovarajućoj otopini nosača (fiziološka otopina, 5% otopina glukoze).

Zbog relativno kratkog djelovanja lidokaina, bolus injekciju slijedi kontinuirana infuzija, ako je moguće upotrebom infuzijske pumpe.

Liječenje aritmije treba provoditi odgovarajuće osposobljen liječnik. Tijekom primjene lijeka potreban je stalan nadzor vitalnih funkcija i EKG-a. Treba biti dostupna odgovarajuća oprema za kardiopulmonalnu reanimaciju i hitnu kardiološku intervenciju (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Općenito

Preosjetljivost na lidokain, lokalne anestetike amidnog tipa ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lokalna i regionalna anestezija

- Neispravljena hipovolemija,
- Koagulopatija (stečena, inducirana, genetska)
- Povećani intrakranijalni tlak
- Intrakranijalno ili intraspinalno krvarenje

Antiaritmijska terapija

- Teški poremećaji provodljivosti miokarda (npr. potpuni srčani blok),
- Infarkt miokarda unutar prethodna tri mjeseca.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

U slučaju poznate alergije na druge lokalne anestetike amidnog tipa, treba razmotriti mogućnost grupne alergije i prema lidokainu.

Lidokain treba s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s bolestima jetre ili bubrega, ili mijastenijom gravis, poremećajima u provodljivosti srca (vidjeti dio 4.3), srčanom insuficijencijom, bradikardijom, poremećajem disanja ili u bolesnika u teškom šoku (vidjeti dio 4.2).

Kod primjene lijeka oprema za kardiopulmonalnu reanimaciju i hitnu kardiološku intervenciju mora biti na raspolaganju.

Bolesnike s epilepsijom treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave simptoma središnjeg živčanog sustava. Povećana je mogućnost pojave konvulzija čak i kod nižih doza.

Lokalna i regionalna anestezija

Može doći do pojave iznenadne arterijske hipotenzije kao komplikacije spinalne i epiduralne anestezije, osobito u starijih bolesnika.

Osobiti oprez potreban je u slučaju da se lokalni anestetik mora ubrizgati u upaljeno (inficirano) tkivo zbog povećane sistemske apsorpcije izazvane većim protokom krvi i smanjenim učinkom zbog nižeg pH u inficiranom tkivu.

Rizik od pojave naknadne glavobolje povezane sa spinalnom anestezijom pojavljuje se uglavnom u adolescenata i odraslih osoba do 30 godina. Taj rizik od naknadne glavobolje može biti znatno smanjen odabirom dovoljno tankih injekcijskih igala.

Tijekom uklanjanja podveza nakon intravenske regionalne anestezije postoji povećan rizik pojave nuspojava. Zbog toga se lokalni anestetik treba odvoditi postupno u nekoliko faza.

Tijekom anestetičkog postupka u predjelu vrata i glave bolesnici su izloženi povećanom riziku toksičnog djelovanja lijeka na središnji živčani sustav. Vidjeti također dio 4.8.

Antiaritmijska terapija

Kod hipoksije i acidoze smanjuje se vezivanje lidokaina za proteine plazme, stoga je koncentracija slobodnog lidokaina u plazmi povećana, a njegov učinak pojačan.

Hipokalemija, hipoksija i poremećaji acido-bazne ravnoteže moraju biti korigirani prije primjene lidokaina u bolesnika kojima su potrebne velike doze antiaritmijskih lijekova.

Tijekom duže parenteralne terapije lidokainom, potrebno je redovno pratiti ravnotežu tekućina, elektrolita u serumu i acido-baznu ravnotežu.

Davanje lidokaina mora biti praćeno stalnom kontrolom EKG-a, krvnog tlaka, stanja svijesti i disanja. Precizno podešavanje doze antiaritmijskog lijeka zahtijeva pažljiv kardiološki nadzor.

Ako jedan ili više parametara ukazuju na pogoršanje srčane funkcije, potrebno je napraviti reviziju terapije što može uključivati i prekid primjene lidokaina.

U anestetiziranih bolesnika poremećaji središnjeg živčanog sustava mogu ostati prikriveni, pa se kao prvi znak toksičnosti mogu javiti neželjene reakcije vezane za rad srca, bez prethodnih upozoravajućih simptoma (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Posebna upozorenja/mjere opreza vezana za pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

- *Vazokonstriktori*

Djelovanje lokalnih anestetika je produljeno kada se primjenjuju u kombinaciji s vazokonstriktorima npr. epinefrinom.

Ukoliko se lidokain primjenjuje kao antiaritmik, dodatak epinefrina ili norepinefrina može dovesti do pojačanja srčanih nuspojava.

- *Sedativi, hipnotici*

Lidokain treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istovremeno uzimaju sedative koji također utječu na funkciju središnjeg živčanog sustava (SŽS) i prema tome mogu izmijeniti toksičnost lidokaina. Postoji mogućnost aditivnog učinka između lokalnog anestetika i sedativa ili hipnotika.

- *Mišićni relaksansi*

Djelovanje mišićnih relaksanasa se produljuje primjenom lidokainklorida.

- *Kombinacije s ostalim lokalnim anestheticima*

Kombinacija različitih lokalnih anestetika može dovesti do pojačanog djelovanja na kardiovaskularni i središnji živčani sustav.

- *Hlapljivi anestetici*

Ako se lidokain daje istovremeno s hlapljivim anestheticima, depresivni učinci oba lijeka mogu biti pojačani.

- *Antiaritmici klase I*

Istovremenu primjenu lidokaina i drugih antiaritmika klase I treba izbjegavati zbog povećanog rizika od ozbiljnih srčanih nuspojava.

- *Ostali antiaritmici*

Ukoliko se lidokain kombinira s drugim skupinama antiaritmika, kao što su beta blokatori ili blokatori kalcijevih kanala, inhibitorni učinak na atrioventrikularnu i intraventrikularnu provodljivost i kontraktilnost može biti pojačan.

- *Lijekovi koji mogu smanjiti prag napada*

Budući da sam lidokain može smanjiti prag napada, istovremena primjena s drugim lijekovima (npr. tramadol ili bupropion) izaziva daljnje spuštanje praga napada što može povećati rizik od napada.

Farmakokinetičke interakcije

- *Lijekovi koji mijenjaju protok krvi, minutni volumen ili perifernu distribuciju lidokaina* mogu utjecati na koncentraciju lidokaina u plazmi.

- *Blokatori beta receptora, vazokonstriktori, cimetidin*

Blokatori beta receptora (npr. propranolol, metoprolol, vidjeti također niže), cimetidin (vidjeti niže) i vazokonstriktori poput norepinefrina smanjuju minutni volumen i/ili protok krvi u jetri tako smanjuju plazma klirens lidokaina produljujući poluvrijeme eliminacije. S obzirom na to, treba voditi računa o mogućnosti nakupljanja lidokaina.

- Budući da se lidokain uglavnom metabolizira putem citokroma P450 izoenzimima CYP3A4 i CYP1A2, istovremena primjena tvari koje su *supstrati, inhibitori ili induktori enzima jetre, izoenzima CYP3A4 i CYP1A2* može imati utjecaj na farmakokinetiku lidokaina te stoga i na njegov učinak.

Inhibitori CYP3A4 i/ili CYP1A2

Istovremena primjena lidokaina s inhibitorima CYP3A4 i/ili CYP1A2 može dovesti do povećane koncentracije lidokaina u plazmi. Povećane koncentracije su primijećene kod npr. eritromicina, fluvoksamina, amiodarona, cimetidina, inhibitora proteaze.

Induktori CYP3A4 i/ili CYP1A2

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 i/ili CYP1A2 npr. barbiturati (uglavnom fenobarbital), karbamazepin, fenitoin ili primidon ubrzavaju klirens lidokaina u plazmi i tako smanjuju njegovo djelovanje.

Supstrati CYP3A4 i/ili CYP1A2

Istovremena primjena lidokaina s drugim supstratima CYP3A4 i/ili CYP1A2 može dovesti do povećanja razine lijeka u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lidokaina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Međutim, lidokain brzo prolazi kroz placentu (vidjeti dio 5.2). Zbog toga visoka koncentracija lidokaina u plazmi majke može uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava, poremećaj perifernog vaskularnog tonusa i srčane funkcije fetusa/novorodjenčeta.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene Lidokainklorida 10 mg/ml tijekom trudnoće.

Lokalna i regionalna anestezija u opstetriciji

Anestezija u opstetriciji ne smije se provoditi s koncentracijama lidokainklorida većim od 10 mg/ml.

Upotreba lidokaina za epiduralnu, pudendalnu, kaudalnu ili paracervikalnu blokadu može uzrokovati različite stupnjeve fetalne i neonatalne toksičnosti (npr. bradikardiju, hipotoniju ili respiratornu depresiju). Slučajna supkutana injekcija lidokaina u plod tijekom paracervikalne blokade ili blokade međice, može uzrokovati apneju, hipotenziju i konvulzivne napadaje, te na taj način dovesti novorođenče u stanje opasno po život.

Dojenje

Lidokain i njegovi metaboliti izlučuju se u malim količinama u majčino mlijeko, ali se pri terapijskoj dozi Lidokainklorida 10 mg/ml ne očekuju učinci na novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Općenito, Lidokainklorid Galenika 10 mg/ml nema značajnog utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kada se anestezija koja utječe na veće dijelove tijela, a koji su uključeni u upravljanje vozilima ili rad sa strojevima, daje ambulantno, bolesnika treba upozoriti na izbjegavanje tih aktivnosti sve dok normalne funkcije ne budu u potpunosti obnovljene. Dakle, kada se koristi ovaj lijek, liječnik mora procijeniti u svakom pojedinom slučaju da li je bolesnik u mogućnosti sudjelovati u prometu ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost i težina nuspojava vezanih uz primjenu lidokaina ovise o dozi, putu i načinu primjene i individualnoj osjetljivosti bolesnika.

Simptomi lokalne toksičnosti mogu se pojaviti nakon primjene lidokaina. Sistemske nuspojave, mogu se očekivati kod koncentracija lidokaina u plazmi koje prelaze 5-10 mg/l. One se očituju simptomima središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnim simptomima (vidjeti dio 4.9).

Sistemske nuspojave češće su povezane s upotrebom lidokaina kao antiaritmika. Najčešće nuspojave su one u živčanom sustavu. Nadalje, funkcija srca i cirkulacija mogu biti također pogođene reakcijom. Većina promatranih reakcija povezana je s brzinom injekcije/infuzije.

Moguće nuspojave nakon primjene lidokaina kao lokalnog anestetika su uglavnom iste kao one nastale djelovanjem drugih lokalnih anestetika amidnog tipa.

Učestalost nuspojava

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko	($> 1/1000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko	($< 1/10000$)

Nepoznato učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Lokalna i regionalna anestezija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Anafilaktičke reakcije koje se očituju kao urtikarija, edem, bronhospazam, respiratorni distres i poremećaji u cirkulaciji sve do anafilaktičkog šoka.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: Izolirani slučajevi methemoglobinemije.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Prolazni neurološki simptomi, posebno bol nakon spinalne i epiduralne anestezije (do 5 dana).

Rijetko: Neurološke komplikacije zbog blokade središnjeg živčanog sustava (uglavnom nakon spinalne anestezije) poput dugotrajne anestezije, parestezije, pareze do paraplegije, sindroma *kaude ekvine* (tj. bilateralna slabost nogu do paraplegije, anestezija sedla, zadržavanja mokraće i fekalne inkontinencije), glavobolje, tinitusa i fotofobije. Prilikom primjene u području glave i vrata može doći do oštećenja kranijalnih živaca i/ili neurosenzoričke gluhoće. Hornerov sindrom povezan s epiduralnom anestezijom ili regionalnom primjenom u području glave/vrata.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Mučnina, povraćanje.

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Rijetko: Trauma, prolazna radikalna iritacija zbog spinalne anestezije, kompresija leđne moždine nakon nastanka hematoma.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: Drhtanje (nakon epiduralne primjene).

Antiaritmijska terapija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Alergijske reakcije koje se očituju kao urtikarija, edem, bronhospazam, respiratorni distres i poremećaji u cirkulaciji sve do anafilaktičkog šoka.

Psijatrijski poremećaji

Vrlo često: Disforija.

Često: Zbunjenost, nemir, razdražljivost, euforija, halucinacije i depresija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Pospanost, omaglica, vrtoglavica, dizartrijska, tinitus, drhtanje, trnci i parestezije u koži, zamagljen vid.

Rijetko: Mišićni trzaji do generaliziranih konvulzija, snižena razina svijesti do kome.

Srčani poremećaji

Rijetko: Bradikardija, atrioventrikularni blok do srčanog zastoja

Vrlo rijetko: Ventrikularne tahikardije.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: Hipotenzija.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Mučnina, povraćanje, otežano gutanje.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Rijetko: Respiratorna depresija ili čak zastoje.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se ista učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece kao i u odraslih.

Starija populacija

U bolesnika starije dobi učestalost nuspojava može biti povećana (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Toksični učinak lidokaina ovisi o njegovoj koncentraciji u plazmi; što je viša koncentracija u plazmi i što je veća brzina njenog porasta – učestaliji su i teži toksični učinci. Ovisno o individualnoj osjetljivosti ovi učinci se javljaju s koncentracijom lidokaina u plazmi od 5-9 mg/l.

Za ljude letalna koncentracija lidokaina u plazmi kreće se od 6 do 33 mg/l.

Simptomi

Učinci na središnji živčani sustav:

Kod blažeg oblika predoziranja lidokainom dolazi do stimulacije središnjeg živčanog sustava.

Predoziranje koje uzrokuje visoke toksične koncentracije u plazmi, uzrokuje depresiju središnjih funkcija.

Razlikuju se dvije faze intoksikacije lidokainom:

Stimulacija

Na početku intoksikacije lidokainom bolesnici pokazuju simptome uzbuđenosti: nemir, vrtoglavicu, smetnje sluha i vida, agitaciju, halucinacije, euforiju, paresteziju (npr. trnci u području usana i utrnulost jezika), omaglicu, tinitus, zamagljen vid, mučninu, povraćanje, dizartriju. Drhtanje i grčevi miškulature mogu biti znak prijetjećeg napada opće konvulzije. Subkonvulzivne razine lidokaina u plazmi često vode do pospanosti i sedacije.

Tahikardija, hipertenzija i crvenilo mogu se javiti kao znakovi inicijalne stimulacije simpatičkog sustava.

Depresija

Nastavkom intoksikacije SŽS-a daljnje povećanje oštećenja funkcije moždanog debla očituje se u obliku respiratorne depresije i kome, čak i smrti.

Utjecaj na kardiovaskularni sustav:

Puls se ne palpira, razvijaju se bljedilo, hipotenzija, bradikardija, aritmija, kardiovaskularni kolaps, fibrilacija ventrikula, srčani zastoj.

Iznenadna hipotenzija često je prvi znak kardiovaskularne toksičnosti lidokaina. Hipotenzija je većinom uzrokovana redukcijom ili blokadom provodljivosti srčanog impulsa. Ovi toksični učinci su međutim manje važni od onih na SŽS.

Liječenje

Pojava simptoma središnjeg živčanog sustava ili kardiovaskularnih simptoma zahtijeva hitno liječenje koje podrazumijeva:

- Trenutni prekid primjene lokalnog anestetika!
- Održavanje prohodnosti dišnih puteva
- Dodatna opskrba kisikom. Ukoliko je potrebno umjetno disanje čistim kisikom – asistirano ili kontrolirano – provodi se inicijalno s maskom i zračnim jastukom, a zatim intubacijom. Liječenje kisikom treba nastaviti dok se sve vitalne funkcije ne vrate u normalu.
- Pažljivo praćenje krvnog tlaka, pulsa i širine zjenica
- Održavanje cirkulacije primjerenom intravenskom nadoknadom volumena
- Trenutno provođenje kardiopulmonalne reanimacije, ukoliko je neophodno

Ove mjere se također trebaju primijeniti u slučaju nehotične totalne spinalne anestezije, koja se u početku manifestira nemirom, šaputavim glasom i pospanošću. Kasnije može voditi do nesvjestice i respiratornog aresta.

Daljnje terapijske mjere uključuju:

Akutni, po život opasan pad krvnog tlaka potrebno je liječiti intravenskim vazopresorima. Za bradikardiju uzrokovanu povećanjem vagalnog tonusa trebalo bi primijeniti intravenski atropin. Konvulzije koje ne reagiraju na dovoljnu oksigenaciju treba tretirati s intravenskim benzodiazepinima ili ultra kratko djelujućim barbituratima.

Kontraindicirani su analeptici koji djeluju centralno.

Za lidokain nema specifičnog antidota.

Lidokain se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

Anestetiци, lokalni; amidi, ATK oznaka: N01BB02

Lijekovi s učinkom na srce: Antiaritmici, skupina Ib, ATK oznaka: C01BB01

Mehanizam djelovanja

Lokalna i regionalna anestezija

Lidokain je lokalni anestetik amidnog tipa.

Lidokain smanjuje propusnost stanične membrane za katione, u prvom redu za ione natrija, a u višim koncentracijama i za ione kalija. Ovisno o koncentraciji lidokaina ovo vodi smanjenom uzbuđivanju živčanih vlakana zbog povećane propusnosti natrija što rezultira usporavanju akcijskog potencijala. Iz unutrašnjosti stanice molekula lidokaina ulazi u otvoreni natrijev kanal i blokira ga vežući se za specifični receptor. Direktno djelovanje inkorporacije lidokaina u staničnu membranu je manje značajno.

Zbog toga što lidokain prije nego što dođe na mjesto djelovanja mora proći u stanicu, njegovo djelovanje ovisi o njegovom pK_a i pH okoline, tj. o udjelu slobodne baze koja je dominantni dio koji migrira kroz lipofilne membrane živčanog vlakna.

U upaljenom tkivu djelovanje lokalnog anestetika je smanjeno zbog nižeg pH u takvom području.

Antiaritmijski učinak

U membranama miokardijalnih vlakana lidokain inhibira prolazno povećanje propusnosti membrane za natrijeve kanale tijekom platoa akcijskog potencijala i povećava istjecanje kalija tijekom perioda repolarizacije. U Purkinjeovim vlaknima trajanje akcijskih potencijala i njihovo učinkovito refrakturno vrijeme se skraćuje, dok je provođenje impulsa usporeno.

Lidokain potiskuje heterotopičke *pacemakere* i akcijske potencijale koji potječu od zakašnjenja potencijala i tahiaritmija uzrokovanih kružnim ritmom. Natrijevi kanali snažnije vežu lidokain kada je membrana depolarizirana. Stoga antiaritmički učinak lidokaina posebno dolazi do izražaja u slučajevima povećane frekvencije ekscitacije.

Učinak lidokaina je pojačan, ako je potencijal u mirovanju manje negativan, npr. kod hiperkalemije i/ili ishemije miokarda. U situacijama hiperpolarizacije, npr. zbog hipokalemije, učinak lidokaina je smanjen.

Provođenje impulsa u sinusnom čvoru i supraventrikularnim regijama ostaje gotovo nepromijenjeno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lokalna i regionalna anestezija

Lidokain inhibira funkciju ekscitabilnih struktura kao što su senzorna, motorička i autonomna živčana vlakna i sustav provođenja srčanog impulsa. Lidokain reverzibilno inhibira provođenje u senzoričkim živčanim vlaknima u području primjene. Redoslijed gubitka živčane funkcije je sljedeći: bol, temperatura, dodir i pritisak.

Lokalno anestetsko djelovanje lidokaina traje od oko 30 minuta do 3 sata, ovisno o vrsti anestezije, a može se produljiti dodavanjem vazokonstriktora (vidjeti dio 4.2).

Intratekalna primjena lidokaina je napuštena te se danas primjenjuju sigurniji lokalni anestetici s manjom pojavom neuroloških komplikacija.

Antiaritmijska terapija

Pokazalo se da lidokain eliminira povratne ventrikularne aritmije u kasnoj fazi infarkta miokarda daljnjom depresijom i blokiranjem provođenja u povratnom putu.

Terapijske koncentracije u plazmi trebale bi biti između 1,5 i 5 mg/l. Ako su one više od 5 mg/l, treba očekivati toksične učinke na SŽS i kardiovaskularni sustav.

Učinci lidokaina na kontraktilnost miokarda, krvni tlak, minutni volumen i frekvenciju bili su vrlo mali.

U bolesnika s oslabljenom funkcijom sinusnog čvora učinak lidokaina na smanjenje provodljivosti može biti jače izražen.

U razdoblju neposredno nakon infarkta miokarda koronarni protok krvi može zbog lidokaina biti povećan.

Ostali farmakološki učinci

Lidokain pokazuje slabu parasimpatolitičku aktivnost.

Intradermalno aplicirani lidokain pri niskim koncentracijama djeluje kao blagi vazokonstriktor, a u visokim koncentracijama kao vazodilatator.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka koji ukazuju da bi farmakodinamička svojstva lidokaina u djece trebala biti drugačija od onih utvrđenih za odrasle.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Razine lidokaina u plazmi ovise o mjesu i načinu primjene. Međutim, mala je povezanost vršne koncentracije i količine primijenjenog lokalnog anestetika.

Nakon *intravenske* primjene bioraspoloživost je 100%, a početak terapijskog učinka unutar 1-2 min. Djelovanje *bolus* injekcije traje od 10-20 minuta; kako bi se održalo terapijsko djelovanje lidokaina, njegovo davanje mora se nastaviti u obliku infuzije.

Nakon *kontinuirane infuzije* i kad nije primijenjena udarna doza, stanje dinamičke ravnoteže u plazmi se postiže ne ranije od 5 sati (raspon 5-10 sati) nakon početka infuzije. Međutim, terapijske koncentracije se postižu već nakon 30 - 60 minuta.

Nakon lokalne primjene vršne koncentracije se postižu unutar 30 minuta, a u većine bolesnika najčešće između 10 i 20 minuta.

Nakon *intramuskularne injekcije* 400 mg lidokainklorida za međurebarnu blokadu, utvrđeno je da vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosi 6,48 mg/l, postignuta nakon 5 – 15 minuta (t_{max}).

Nakon *supkutane primjene* vrijednost C_{max} je dostigla 4,91 mg/l (vaginalna injekcija) odnosno 1,95 mg/l (abdominalna injekcija).

Nakon *epiduralne injekcije* izmjerene vršne koncentracije nisu direktno proporcionalne primijenjenim dozama. Primjena doze od 400 mg rezultira vrijednostima C_{max} od 3 – 4 mg/l.

Nisu dostupni podaci o farmakokinetici nakon intratekalne primjene.

Distribucija

Lidokain podliježe dvofaznoj eliminaciji. Nakon intravenske primjene djelatna tvar se prvo ubrzano raspodjeljuje iz središnjeg odjeljka u organe s intenzivnom perfuzijom (α -faza raspodjele). Nakon ove faze slijedi preraspodjela u skeletne mišiće i masno tkivo. Poluvijek α -faze raspodjele iznosi približno 4-8 minute. Distribucija u periferna tkiva odvija se unutar 15 minuta.

Stupanj vezivanja lidokaina za proteine plazme u odraslih je oko 60 – 80%. To ovisi o koncentraciji lijeka i dodatno o koncentraciji α -1-kiselog glikoproteina (AAG). AAG je protein akutne faze koji se veže za slobodni lidokain i može se povećati npr. nakon traume, operacije ili opekline ovisno o patofiziološkom stanju bolesnika. Obrnuto, pokazalo se da je koncentracija AAG u novorođenčadi i bolesnika s oštećenjem jetre niska, što vodi do značajne redukcije proteina koji veže lidokain u plazmi.

Volumen raspodjele se može promijeniti u bolesnika koji boluju od drugih bolesti npr. oštećenja funkcije srca, jetre ili bubrega.

U zdravih osoba volumen raspodjele lidokainklorida je 1,5 l/kg (raspon od 1,3 do 1,7 l/kg). Niži je (0,8 – 1 l/kg) u osoba s insuficijencijom srca, a viši (oko 2,3 l/kg) kod insuficijencije jetre. U novorođenčadi volumen raspodjele je oko 2,7 l/kg.

Biotransformacija

Osim distribucije lidokaina u druga tkiva, on se ubrzano metabolizira u jetri djelovanjem monoooksigenaza putem oksidacijske dezalkilacije, hidroksilacijom aromatičnog prstena i hidrolizom amidne veze. Hidroksilirani derivati podliježu konjugaciji. Ukupno, oko 90% lidokaina se metabolizira u 4-hidroksi-2,6-ksilidin, 4-hidroksi-2,6-ksilidin glukuronid i niži stupanj aktivnih metabolita monoetil glicin ksilidida (MEGX) i glicin ksilidida (GX). Ovaj posljednji se može nakupljati tijekom dugotrajnih infuzija ili kod teške insuficijencije bubrega zbog dužeg poluvremena eliminacije u usporedbi sa samim lidokainom. U prisutnosti bolesti jetre brzina metaboliziranja može biti smanjena na 10-50% od normalne.

Rezultati s ljudskim jetrenim mikrosomima i rekombinantnim ljudskim CYP izooblicima pokazali su da su CYP1A2 i CYP3A4 enzimi glavni CYP izooblici uključeni u lidokain N-deetilaciju.

Protok krvi kroz jetru ograničava brzinu metaboliziranja lidokaina. Kao posljedica tog ograničenja poluvrijeme eliminacije lidokaina i njegovih metabolita može biti produljeno u bolesnika sa smanjenom perfuzijom jetre, npr. nakon akutnog infarkta miokarda, kod insuficijencije srca, bolesti jetre ili kongestivnog zatajenja srca. U navedenim situacijama se može očekivati značajno djelovanje na farmakokinetiku, te će biti potrebna prilagodba doze lidokaina.

Eliminacija

Manje od 10 % lidokaina izlučuje se nepromijenjeno urinom, a ostatak u obliku metabolita.

Poluvrijeme eliminacije iznosi 1,5 – 2 sata kod zdravih osoba i oko 3 sata kod novorođenčadi.

Poluvrijeme eliminacije aktivnih metabolita (MEGX) i (GX) iznosi 2-6, odnosno 10 sati. Kako je njihovo poluvrijeme eliminacije dulje od onog za lidokain, nakupljanje metabolita, osobito GX, može se pojaviti tijekom produljene infuzije.

Dodatno, brzina eliminacije ovisi o pH; može biti povećana ukoliko je urin kiseo. Klirens plazme iznosi oko 0,95 l/min.

Pedijatrijska populacija

Nakon epiduralne anestezije majke, poluvrijeme eliminacije u novorođenčadi je bilo oko 3 sata; nakon infiltracije međice i paracervikalne blokade lidokain je nađen u urinu novorođenčadi tijekom 48 sati nakon anestezije.

Poluvrijeme eliminacije je 2-3 puta duže u novorođenčadi, zbog usporenog metabolizma te djelomično i zbog povećanog volumena raspodjele. Apsorpcija i eliminacija mogu biti brže u djece nego u odraslih, iako druga ispitivanja pokazuju da se razlike u farmakokinetici (između djece i odraslih) smanjuju nakon korekcije prema tjelesnoj težini.

Starije osobe

Poluvrijeme eliminacije i volumen raspodjele mogu biti produljeni, odnosno povećani u **starijih osoba**.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s **insuficijencijom bubrega** poluvrijeme eliminacije lidokaina iz plazme čini se da nije promijenjeno, no može doći do nakupljanja metabolita GX. Čini se da je to nakupljanje povezano s dugotrajnom primjenom lijeka (infuzije duže od 12 sati). Ipak, u bolesnika s **teškim oštećenjem funkcije bubrega**, klirens lidokaina je otprilike prepolovljen te je njegovo poluvrijeme eliminacije dva puta dulje nego u zdravih osoba.

Trudnoća i dojenje

Lidokain prolazi kroz placentu jednostavnom difuzijom i dolazi do fetusa u roku od nekoliko minuta od primjene. Nakon epiduralne primjene, odnos koncentracije u fetalnoj i majčinoj plazmi je 0,5-0,7:1. Nakon infiltracije međice i nakon paracervikalnog bloka, znatno više koncentracije lidokaina pronađene su u umbilikalnoj krvi u odnosu na koncentracije u krvi majke.

Fetus može metabolizirati lidokain. Razina u fetalnoj krvi je oko 60% od koncentracije u krvi majke. Zbog manjeg vezanja lidokaina na proteine plazme u fetalnoj krvi, koncentracija slobodnog farmakološki aktivnog lidokaina je 1,4 puta veća od koncentracije u krvi majke.

Lidokain se izlučuje u majčino mlijeko samo u malim količinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksičnost pojedinačne doze

Provedena su brojna ispitivanja akutne toksičnosti lidokaina u različitim vrsta životinja. Toksičnost se manifestira u obliku simptoma na SŽS-u. Ovo uključuje također i konvulzije sa smrtnim ishodom.

U ljudi su zabilježene toksične koncentracije lidokaina u plazmi koje vode do kardiovaskularnih simptoma i simptoma središnjeg živčanog sustava u rasponu od 5 do 10 mg/l.

Mutageni i kancerogeni potencijal

Ispitivanja mutagenosti lidokaina pokazala su negativne rezultate. Međutim, postoje saznanja koja ukazuju da metabolit lidokaina 2,6-ksilidin u štakora, a moguće i u ljudi, može biti mutagen. Mutageno djelovanje je otkriveno *in vitro* ispitivanjem u kojem su se koristile vrlo velike, gotovo toksične doze metabolita.

Trenutno, nema indikacija o mutagenom učinku samog lidokaina.

U ispitivanjima karcinogenosti s transplacentalnom ekspozicijom štakora s 2,6-ksilidinom, te kasnijoj ekspoziciji istom tvari nakon 2 godine, pokazao se kancerogeni potencijal. Ovo visoko osjetljivo ispitivanje pokazalo je incidenciju benignih i malignih tumora u nosnoj šupljini (rešetnica).

Značaj ovih nalaza za ljude ne može se definitivno isključiti kada se visoke doze lijeka primjenjuju tijekom dugog razdoblja. Ipak, kako se lidokain obično ne koristi tijekom dužeg razdoblja, ne treba očekivati kancerogeni rizik, ako se lijek primjenjuje u skladu s uputama.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu otkrila embriotoksična i teratogena djelovanja. Primijećeno je samo smanjenje težine fetusa.

Kada su se kod trudnih štakora primijenile doze gotovo jednako visoke kao i najveće terapijske doze kod čovjeka primijećene su neurološke devijacije u ponašanju kod potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid,
natrijev hidroksid,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lidokainklorid je inkompatibilan s otopinama s amfotericinom, sulfadiazin-natrijem, metoheksital-natrijem, cefazolin-natrijem i fenitoin-natrijem.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju (zaštićeno od svjetla).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3,5 ml otopine za injekciju i infuziju u ampuli od bezbojnog stakla I hidrolitičke skupine, s bijelim keramičkim prstenom, 10 ampula u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galenika International Kft.
2040 Budaors, Baross utca 165/3
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-198887097

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.12.2009.
Datum posljednje obnove: 27.01.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2023.