

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaine Grindeks 20 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 20 mg lidocaïnehydrochloride.
Elke ampul van 5 ml bevat 100 mg lidocaïnehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Een heldere, kleurloze of enigszins geelachtige vloeistof, zonder zichtbare deeltjes.
pH van oplossing 5,0-7,0
Osmolaliteit van oplossing 0,310-0,340 Osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intraveneuze regionale anesthesie, infiltratieanesthesie, zenuwblokkades en epidurale anesthesie.

Lidocaine Grindeks is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lidocaine Grindeks mag alleen worden gebruikt door, of onder het toezicht van, artsen met ervaring in regionale anesthesie. De laagst mogelijke dosis die het gewenste effect geeft, moet worden gegeven.

Aspiratie om accidentele intraveneuze injectie onder controle te brengen, wordt aanbevolen voordat de volledige dosis wordt geïnjecteerd. Dien de injectie langzaam toe en houd tijdens de injectie contact met de patiënt. Voor een epidurale injectie wordt een kleine testdosis van 3-5 ml aanbevolen.

Injectie van een koude oplossing, lager dan de lichaamstemperatuur, moet worden vermeden, aangezien dit pijnlijk kan zijn.

Intraveneuze regionale anesthesie

Arm: 5-10 ml oplossing (100-200 mg lidocaïnehydrochloride).

Been: 10 ml oplossing (200 mg lidocaïnehydrochloride).

Zenuwblokkades

1-2 ml oplossing (20-40 mg lidocaïnehydrochloride).

Epidurale anesthesie

Lumbale analgesie: 12,5-20 ml oplossing (250-400 mg lidocaïnehydrochloride).

Thoraxanesthesie: 10-15 ml oplossing (200-300 mg lidocaïnehydrochloride).

Analgesie bij sacrale chirurgie: 20 ml oplossing (400 mg lidocaïnehydrochloride).

Sacrale obstetrische analgesie: 10-15 ml oplossing (200-300 mg lidocaïnehydrochloride).

De aanbevolen, enkelvoudige maximumdosis lidocaïnehydrochloride mag 400 mg niet overschrijden.

De dosis moet worden verlaagd voor patiënten die in een slechte algehele toestand verkeren.

Pediatische patiënten

Andere farmaceutische vormen/sterktes zijn meer geschikt voor toediening bij deze patiënten.

Wijze van toediening

De wijze van toediening van lidocaïne varieert volgens de procedure (intraveneuze regionale anesthesie, infiltratieanesthesie, zenuwblokkades of epidurale anesthesie).

Lidocaine Grindeks kan met een intraveneuze, intramusculaire, subcutane of epidurale injectie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor lokale anesthetica van de amidegroep of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Lidocaine Grindeks mag niet worden gebruikt voor epidurale anesthesie bij patiënten met uitgesproken hypotensie of met cardiogene of hypovolemische shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lidocaïne moet worden toegediend door personen met vaardigheden in reanimatie en met reanimatieapparatuur. Reanimatievoorzieningen moeten beschikbaar zijn wanneer lokale anesthetica worden toegediend.

Bij een grote blokkade moet een intraveneuze canule worden ingebracht voordat het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd. Net zoals met elk lokaal anestheticum, kan lidocaïne acute toxische effecten van het centrale zenuwstelsel en cardiovasculair veroorzaken wanneer het gebruik ervan hoge concentraties veroorzaakt in het bloed, met name na een uitgebreide intravasculaire toediening.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van de volgende categorieën van patiënten:

- De oudere en doorgaans verzwakte patiënten.

- Patiënten met AV-blok II of III, aangezien een lokaal anestheticum de myocardiale geleiding kan verminderen.
- Patiënten met congestief hartfalen, bradycardie of ademhalingsfunctiestoornis.
- Patiënten met een ernstige leveraandoening of nierfunctiestoornis.
- Patiënten met epilepsie.
- Patiënten die worden behandeld met antiaritmica van klasse III (bijv. amiodaron) moeten onder nauwgezet toezicht blijven en ECG-monitoring moet worden overwogen, aangezien de effecten op het hart van lidocaïne en van antiaritmica van klasse III elkaar kunnen versterken (zie rubriek 4.5).

Epidurale anesthesie kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, zoals cardiovasculaire depressie, met name bij gevallen van gelijktijdige hypovolemie. Voorzichtigheid is altijd geboden bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire functie.

De hoofdredenen zijn traumatische zenuwletsels en/of lokale toxische effecten op spieren en zenuwen, veroorzaakt door het geïnjecteerde lokale anestheticum. De omvang van deze weefselsletsels hangt af van de omvang van het trauma, de concentratie van het lokale anestheticum en hoelang het weefsel is blootgesteld aan het lokale anestheticum. Daarom moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt.

Uitgebreide intravasculaire injecties in het gebied van hoofd en hals kunnen symptomen in de hersenen veroorzaken, zelfs bij lage doses.

Het effect van lokale anesthetica kan verzwakt zijn als de injectie in een ontstoken of geïnfecteerd gebied wordt toegediend.

Epidurale anesthesie kan leiden tot een bloeddrukval en bradycardie. Het risico kan worden beperkt door intraveneuze toediening van crystalloïde of colloïdale vloeistof. Hypotensie moet onmiddellijk worden behandeld, met bijvoorbeeld 5-10 mg efedrine intraveneus en, zo nodig, herhaald.

Intramusculair geïnjecteerd lidocaïne kan de creatininefosfokinaseconcentratie verhogen, wat kan interfereren bij de diagnose van acuut myocardinfarct.

Lidocaïne-injectie is wellicht porfyriogeen en mag niet worden toegediend bij patiënten met acute porfyrie, tenzij dit absoluut onvermijdelijk is. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij alle patiënten met porfyrie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het metabolisme van lidocaïne remmen (bijv. cimetidine), kunnen mogelijk toxische plasmaconcentraties veroorzaken wanneer lidocaïne gedurende lange periodes herhaaldelijk wordt gegeven in hoge doses. Dergelijke interacties zijn klinisch niet relevant tijdens kortstondige behandeling met lidocaïne bij de aanbevolen doses.

Lidocaine Grindeks moet met voorzichtigheid worden gebruikt met andere lokale anesthetica of antiaritmica van klasse Ib, aangezien de toxische effecten elkaar versterken.

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties met lokale anesthetica en antiaritmica van klasse III (bijv. amiodaron) uitgevoerd, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over behandeling bij zwangere vrouwen.

Lidocaïne passeert de placenta. Het is redelijk te veronderstellen dat lidocaïne is gebruikt bij een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen van vruchtbare leeftijd. Er is geen bewijs dat lidocaïne het reproductieproces verstoort, zoals verhoogde incidentie van misvormingen, of dat het een direct of indirect effect heeft op de foetus. Het risico voor mensen is evenwel niet volledig onderzocht.

Dieronderzoek is onvolledig wat betreft de effecten van lidocaïne op de zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, geboorte en ontwikkeling na de geboorte (zie rubriek 5.3).

Bij kortstondig gebruik tijdens de zwangerschap en bij de geboorte moeten de voordelen worden afgewogen tegen de risico's. Paracervicale blokkade of pudendale blokkade met lidocaïne verhoogt het risico op reacties, zoals bradycardie/tachycardie bij de foetus. Daarom moet het hartritme van de foetus zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Lidocaïne wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Een effect op het kind is onwaarschijnlijk wanneer het bij de aanbevolen doses wordt gebruikt. Daarom kan borstvoeding wordt voortgezet tijdens behandeling met Lidocaine Grindeks.

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

Afhankelijk van de dosis en wijze van toediening kan lidocaïne een tijdelijk effect hebben op beweging en coördinatie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het is mogelijk dat bijwerkingen veroorzaakt door het geneesmiddel zelf moeilijk te onderscheiden zijn van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijv. hypotensie, bradycardie) en aandoeningen die rechtstreeks (bijv. zenuwletsel) of onrechtstreeks (bijv. epiduraal abces) worden veroorzaakt.

Bijwerkingen worden vermeld in Tabel 1 volgens de frequenties van de MedDRA-conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Zeer vaak	<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypotensie
	<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Nausea
Vaak	<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Paresthesie, duizeligheid
	<i>Hartaandoeningen</i>	Bradycardie

	<i>Bloedvataandoeningen</i>	Hypertensie
	<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Braken
Soms	<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Symptomen van toxiciteit van het CZS (convulsies, circumorale paresthesie, doof gevoel van tong, hyperacusis, visuele stoornissen, bewustzijnsverlies, tremor, suf voelen, licht gevoel in het hoofd, tinnitus, gevoel van intoxicatie, dysartrie)
Zelden	<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Overgevoeligheidsreacties, urticaria, rash, angio-oedeem, in ernstige gevallen anafylactische shock
	<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Neuropathie, perifere zenuwletsels, arachnoïditis
	<i>Oogaandoeningen</i>	Dubbelzicht
	<i>Hartaandoeningen</i>	Hartstilstand, aritmieën
	<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Onderdrukte ademhaling

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Accidentele intravasculaire injecties met lokale anesthetica kunnen leiden tot onmiddellijke systemische toxiciteit (binnen seconden tot een paar minuten). Tekenen van systemische toxiciteit door overdosering treden later op (15-60 minuten na de injectie) als gevolg van een langzamere toename van de concentratie van het lokale anestheticum in het bloed (zie rubriek 4.8). Indien tekenen van systemische toxiciteit optreden, moet de injectie onmiddellijk worden stopgezet.

Toxiciteit:

Perorale toediening: Minder dan 50 mg lijkt geen risico in te houden voor jonge kinderen. 75 mg toegediend bij een kind van 2 jaar verminderde de pijn, 100 mg toegediend bij een kind

van 5 maanden leidde tot ernstige intoxicatie, 300 + 300 mg binnen 4 uur toegediend bij een kind van 3,5 jaar leidde tot ernstige tot zeer ernstige intoxicatie, 400-500 mg toegediend bij een kind van 2 jaar en 1 g over een periode van 12 uur toegediend bij een kind van 1 jaar leidde tot zeer ernstige intoxicatie. 600 mg toegediend bij een volwassene verminderde de pijn, 2 g toegediend bij een volwassene leidde tot matige intoxicatie.

Parenterale toediening: 50 mg i.v. toegediend bij een kind van 1 maand leidde tot zeer ernstige intoxicatie. 200-400 mg infiltratie toegediend bij een volwassene leidde tot ernstige intoxicatie, 500 mg toegediend bij een oudere persoon van 80 jaar en 1 g i.v. toegediend bij volwassenen leidde tot zeer ernstige intoxicatie.

Topische toediening: 8,6-17,2 mg/kg toegediend bij jonge kinderen bij toepassing op brandwonden van de huid leidde tot ernstige intoxicatie.

Symptomen

Eerst excitatie van het CZS en daarna depressie van het CZS. Bij grote doses kan het snel optreden van convulsies het eerste symptoom zijn. Rusteloosheid, duizeligheid, visuele stoornissen, periorale paresthesie, nausea. Daarna ataxie, veranderingen in het gehoor, euforie, verwardheid, spraakproblemen, bleek uiterlijk, zweten, tremor, convulsies, coma, ademhalingsstilstand. Aritmieën, hoofdzakelijk bradyaritmieën, maar met grote doses ook ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie, QRS-uitbreiding, AV-blok. Hartfalen, hypotensie (methemoglobinemie, beschreven in geïsoleerde gevallen).

Behandeling

Actieve kool bij perorale overdosering. (Geïnduceerd braken kan gevaarlijk zijn vanwege anesthesie van het slijmvlies en het risico op convulsies in een vroeg stadium. Indien een maagspoeling noodzakelijk is, moet die plaatsvinden via een sonde en na endotracheale intubatie.)

In geval van een overdosering, moeten onmiddellijk stappen worden genomen om de bloedsomloop en ademhaling te handhaven en om convulsies onder controle te brengen.

De luchtweg moet doorgankelijk worden gemaakt en zuurstof moet worden toegediend, in combinatie met kunstmatige beademing, indien noodzakelijk. De bloedsomloop moet worden gehandhaafd met infusies van plasma of intraveneuze vloeistoffen, dobutamine en, indien noodzakelijk, noradrenaline (aanvankelijk 0,05 µg/kg/min, met verhogingen van 0,05 µg/kg/min om de 10 minuten, indien nodig), terwijl de hemodynamiek wordt gemonitord bij de ernstigere gevallen. Efedrine kan ook worden gebruikt.

Convulsies kunnen onder controle worden gebracht met intraveneuze toediening van diazepam of thiopentalnatrium, ermee rekening houdend dat anticonvulsiva ook de ademhaling en de bloedsomloop onderdrukken.

Atropine kan worden gegeven voor bradycardie. Indien zich een hartstilstand voordoet, moeten de standaardprocedures voor reanimatie worden ingesteld.

Dialyse is van verwaarloosbaar belang bij de behandeling van acute overdosering met lidocaïne.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anesthetica, amides, ATC-code: N01BB02

Lidocaine Grindeks 20 mg/ml oplossing voor injectie bevat lidocaïne, een lokaal anestheticum van de amidegroep. Lidocaïne blokkeert op omkeerbare wijze de pulsen van de zenuwvezels door remming van het transport van natriumionen via de zenuwmembraan. Vergelijkbare effecten kunnen ook worden waargenomen op excitatoire membranen in de hersenen en de hartspier. Lidocaïne heeft een snelle werking, een hoog anesthetisch vermogen en lage toxiciteit. Lagere concentraties van lidocaïne hebben minder effect op motorische zenuwvezels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De absorptiesnelheid hangt af van de dosis, toedieningsweg en perfusie op de injectieplaats. Intercostale blokkades leiden tot de hoogste plasmaconcentraties (ongeveer 1,5 mcg/ml per injectie van 100 mg), terwijl subcutane injecties in de buikregio leiden tot de laagste plasmaconcentraties (ongeveer 0,5 mcg/ml per injectie van 100 mg). Het distributievolume bij *steady state* bedraagt 91 liter; de binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne, bedraagt 65%.

Absorptie is totaal en bifasisch van de epidurale ruimte met halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 9,3 minuten en 82 minuten. De langzame absorptie is de tijdbepalende factor bij de eliminatie van lidocaïne, wat de langzamere eliminatie na epidurale injectie dan na intraveneuze injectie verklaart.

Biotransformatie en eliminatie

Eliminatie van lidocaïne wordt voornamelijk bereikt via het metabolisme, voornamelijk door dealkylering aan mono-ethylglycinexylidide (MEGX), dat gemedieerd wordt door zowel CYP1A2 als CYP3A4. MEGX wordt gemetaboliseerd tot 2,6-dimethylaniline en glycinexylidide (GX). 2,6-dimethylaniline wordt verder omgezet door CYP2A6 tot 4-hydroxy-2,6-dimethylaniline, de belangrijkste metaboliet in urine (80%), en wordt uitgescheiden als een conjugaat. MEGX heeft een convulsieve werking die vergelijkbaar is met die van lidocaïne, terwijl GX geen convulsieve werking heeft. MEGX blijkt voor te komen in plasmaconcentraties die vergelijkbaar zijn met de oorspronkelijke stof. De snelheid waarmee lidocaïne en MEGX worden geëlimineerd na een intraveneuze bolusdosis bedraagt respectievelijk ongeveer 1,5-2 uur en 2,5 uur.

Vanwege het snelle metabolisme in de lever, is de kinetiek gevoelig voor alle leveraandoeningen.

Lidocaïne passeert de placentabarière; de concentratie van ongebonden lidocaïne zal hetzelfde zijn voor zowel moeder als foetus. De totale plasmaconcentratie zal echter lager zijn bij de foetus vanwege een geringe mate van binding aan eiwitten.

Leverfunctiestoornissen

De halfwaardetijd kan meer dan het dubbele zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Nierfunctiestoornis heeft geen invloed op de kinetiek, maar kan leiden tot een toename van de ophoping van metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

In onderzoek naar de ontwikkeling van embryo/foetus bij ratten en konijnen, waarbij lidocaïne tijdens organogenese werd gegeven, werden geen teratogene effecten waargenomen. Embryotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen bij doses die toxisch waren voor de moeder. De jonge ratten die werden behandeld met doses die toxisch waren voor de moeder tijdens de late dracht en tijdens lactatie vertoonden een verminderde overleving na de geboorte.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Onderzoek met lidocaïne naar genotoxiciteit was negatief. Carcinogeniciteit van lidocaïne is niet onderzocht. De metabooliet 2,6-dimethylaniline van lidocaïne is *in vitro* genotoxisch. In een onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten die *in utero* werden blootgesteld aan 2,6-dimethylaniline, werden na de geboorte en gedurende hun gehele levensduur tumoren waargenomen in de neusgaten, subdermaal en in de lever. Het klinische belang van deze bevindingen voor kortstondig/intermitterend gebruik van lidocaïne is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Van lidocaïnehydrochloride is gemeld dat het niet verenigbaar is in oplossingen met amfotericine B, sulfadiazinenatrium, methohexitalnatrium, cefazolinatrium of fenytoïnenatrium.

Zure stabiele geneesmiddelen, zoals adrenalinehydrochloride, noradrenalinetartraatzuur of isoprenaline, kunnen binnen een paar uur na mengen met lidocaïnehydrochloride beginnen te degenereren, aangezien lidocaïneoplossingen de pH van de uiteindelijke oplossing kunnen doen stijgen tot boven de maximale pH voor hun stabiliteit.

Alkalysering kan leiden tot precipitatie, aangezien lidocaïne slechts enigszins oplosbaar is in een pH hoger dan 6,5.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet invriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, kleurloze, glazen ampullen van 5 ml. Verpakkingsgrootte: 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na opening onmiddellijk gebruiken.

De oplossing voor injectie mag niet in aanraking met metalen, bijv. naalden of metalen onderdelen van spuitens, worden bewaard, aangezien opgeloste metaalionen kunnen leiden tot zwelling op de injectieplaats.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

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

BE475671

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

<nationaal te implementeren>

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 08/2018

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2018