

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie
Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgram/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat lidocaïnehydrochloride monohydraat, overeenkomend met 10 mg lidocaïnehydrochloride, en adrenalinetartraat (epinefrine), overeenkomend met 5 microgram adrenaline (epinefrine).

Elke ampul van 10 ml bevat lidocaïnehydrochloride monohydraat, overeenkomend met 100 mg lidocaïnehydrochloride, en adrenalinetartraat (epinefrine), overeenkomend met 50 microgram adrenaline (epinefrine).

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram/ml

Elke ml oplossing voor injectie bevat lidocaïnehydrochloride monohydraat, overeenkomend met 20 mg lidocaïnehydrochloride, en adrenalinetartraat (epinefrine), overeenkomend met 5 microgram adrenaline (epinefrine).

Elke ampul van 10 ml bevat lidocaïnehydrochloride monohydraat, overeenkomend met 200 mg lidocaïnehydrochloride, en adrenalinetartraat (epinefrine); overeenkomend met 50 microgram adrenaline (epinefrine).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing voor injectie bevat 2,48 mg natrium en 0,5 mg natriummetabisulfiet (E223).

Elke ampul van 10 ml bevat 24,8 mg natrium en 5 mg natriummetabisulfiet (E223).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere en kleurloze waterige oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

pH = 3,0 tot 4,0

Osmolaliteit:

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgram/ml: 250-290 mOsm/kg

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram/ml: 330-370 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant is geïndiceerd voor lokale of regionale anesthesie.

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgram/ml is bedoeld voor volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar.

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram/ml is bedoeld voor volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant mag alleen worden gebruikt door of onder toezicht van een arts met ervaring op het gebied van regionale anesthesie. De laagst mogelijke concentratie en de lichtst mogelijke dosis voor adequate anesthesie dienen te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

De dosis dient te worden aangepast aan de leeftijd, het gewicht en de conditie van de patiënt.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen doses Lidocaïne/Adrenaline Aguettant bij volwassenen staan in Tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosering bij volwassenen

Indicatie	Lidocaïnehydrochloride		
	Concentratie	Dosis	Aanbevolen totale dosis
<i>Infiltratieanesthesie</i>	10 mg/ml 20 mg/ml	1-20 ml 0,5-10 ml	10-200 mg 10-200 mg
<i>Perifere zenuwblokkades</i> Plexus-brachialisblokkade	10 mg/ml 20 mg/ml	20-35 ml 10-17,5 ml	200-350 mg 200-350 mg
Paravertebrale blokkade	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1,5-2,5 ml	30-50 mg (per segment) 30-50 mg (per segment)
Nervus-intercostalisblokkade	10 mg/ml 20 mg/ml	3-5 ml 1,5-2,5 ml	30-50 mg (per segment) 30-50 mg (per segment)
Nervus-sciatusblokkade	10 mg/ml 20 mg/ml	10-40 ml 5-20 ml	100-400 mg 100-400 mg
Nervus-pudendusblokkade (aan beide zijden)	10 mg/ml 20 mg/ml	10-20 ml 5-10 ml	100-200 mg 100-200 mg
Paracervicale blokkade (aan beide zijden)	10 mg/ml 20 mg/ml	10 ml 5 ml	100 mg 100 mg
Retrobulbaire blokkade	10 mg/ml 20 mg/ml	2-5 ml 1-2,5 ml	20-50 mg 20-50 mg
<i>Epidurale anesthesie</i> Lumbale anesthesie	10 mg/ml 20 mg/ml	25-40 ml 12,5-20 ml	250-400 mg 250-400 mg
Thoracale anesthesie	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Obstetrische anesthesie	10 mg/ml 20 mg/ml	20-30 ml 10-15 ml	200-300 mg 200-300 mg
Caudaal - Chirurgische anesthesie	10 mg/ml 20 mg/ml	40 ml 20 ml	400 mg 400 mg

Aanbevolen maximale doses

De maximale dosis lidocaïnehydrochloride met adrenaline mag niet hoger zijn dan 500 mg.

Speciale patiëntengroepen

Oudere of kwetsbare personen

Oudere of kwetsbare patiënten kunnen gevoeliger zijn voor standaarddoses, waardoor het risico en de ernst van toxische reacties van het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem toenemen en nauwlettend klinisch toezicht nodig is. Doses worden individueel berekend op basis van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt. Doses moeten mogelijk worden aangepast, aangezien het hartminuutvolume en de leverbloedstroom afnemen bij hogere leeftijd, wat een verminderde klaring van lidocaïne tot gevolg kan hebben (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Patiënten moeten onder toezicht worden gehouden omdat een verminderde nierfunctie toxische effecten kan veroorzaken als gevolg van de accumulatie van actieve metabolieten (zie rubriek 4.4 en 5.2). De dosis moet mogelijk worden aangepast vanwege een verminderde klaring en een langere halfwaardetijd van lidocaïne.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De dosis moet mogelijk worden gehalveerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Patiënten met hartinsufficiëntie

De dosis moet mogelijk worden gehalveerd bij patiënten met hartinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Doses moeten mogelijk worden verlaagd bij patiënten met een slechte algemene conditie of bij patiënten met een verminderd eiwitbindingsvermogen (als gevolg van bijv. nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, kanker of zwangerschap).

Pediatrische patiënten

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram/ml mag niet worden gebruikt bij kinderen onder de 12 jaar wegens veiligheidsrisico's en toxische reacties (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Jongeren (12-18 jaar)

De dosering is dezelfde als voor volwassenen.

Kinderen van 1 tot 11 jaar

De dosis moet worden berekend op basis van het gewicht tot een maximum van 7 mg/kg.

Voor de berekening bij kinderen met overgewicht moet het gemiddelde gewicht voor de leeftijd in aanmerking worden genomen.

Wijze van toediening

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

Uiterste voorzichtigheid is geboden om accidentele intravasculaire injectie te voorkomen. Er dient altijd voorzichtig te worden geaspireerd.

Voor een epidurale anesthesie wordt een testdosis van 3-5 ml kortwerkend lokaal anestheticum aanbevolen.

Mondeling contact met de patiënt en herhaalde controle van de hartfrequentie gedurende 5 minuten na de toediening van de testdosis dienen plaats te vinden. Voor de toediening van de volledige dosis dient opnieuw geaspireerd te worden. De volledige dosis dient langzaam te worden geïnjecteerd, onder voortdurend mondeling contact met de patiënt.

Indien lichte toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestopt.

Voor chirurgische anesthesie (bijv. epidurale toediening) dient in het algemeen de hogere concentratie en dosis (hoger dan de concentratie en dosis voor postoperatieve pijnbestrijding) gebruikt te worden. Gebruik echter zoveel mogelijk de minimaal effectieve concentratie en dosis en overschrijd de maximale dosis niet.

Het volume van de gebruikte oplossing speelt een rol bij de grootte van het verspreidingsgebied van de anesthesie.

Het verdient de voorkeur de oplossing voor injectie op lichaamstemperatuur te brengen omdat het injecteren van koude oplossingen pijnlijk is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lidocaïne en andere lokale anesthetica van het amidetype of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese is een contra-indicatie voor het gebruik van adrenalinebevattende lokale anesthetica.
- Lidocaïne mag niet worden gebruikt voor epidurale anesthesie bij patiënten met ernstige hypotensie zoals cardiogene en hypovolemische shock.
- Het gebruik van adrenaline bij anesthesie van organen met eindarteriën zoals vingers, tenen, de neus, oren of penis dient te worden vermeden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toediening van regionale of lokale anesthesie dient plaats te vinden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Regionale of lokale anesthesieprocedures, behalve die van de meest triviale aard, dienen altijd te worden uitgevoerd in de nabijheid van reanimatieapparatuur. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen binnen bereik te zijn.

Bij grote blokkades moet een intraveneuze canule worden geplaatst voordat het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd.

Zoals alle lokale anesthetica kan lidocaïne acute toxische effecten op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem veroorzaken bij hoge concentraties in het bloed, vooral na onbedoelde intravasculaire toediening. Artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken technieken en dienen op de hoogte te zijn van de diagnose en behandeling van systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokale anesthetica kunnen voordoen (zie rubriek 4.9).

In zeldzame gevallen is hartstilstand beschreven zonder voorafgaande symptomen van het centrale zenuwstelsel. Deze hartstilstand was waarschijnlijk een symptoom van overdosering door ongewilde intravasculaire injectie (zie rubriek 4.9).

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van adrenalinebevattende oplossingen bij patiënten met ernstige of onbehandelde hypertensie, hyperthyreoïdie, ischemische hartziekte, stoornissen in de atrioventriculaire geleiding, cerebrovasculaire insufficiëntie, diabetes of andere ziekten die kunnen verergeren door de effecten van adrenaline. Adrenaline kan angineuze pijnen veroorzaken bij patiënten met angina pectoris.

Waarschuwingen met betrekking tot speciale patiëntengroepen

Om het risico van gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen, is speciale aandacht nodig bij de volgende groepen patiënten:

- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok, aangezien lokale anesthetica een vertragend effect op de myocardiale geleiding kunnen hebben.
- Ouderen en patiënten met een slechte algemene conditie.
- Patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie.

- Patiënten die worden behandeld met klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron) dienen onder toezicht te worden gehouden en ECG-monitoring dient te worden overwogen omdat bijkomende effecten op het hart mogelijk zijn (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met acute porfyrie. Lidocaïne/Adrenaline Aguetant oplossing voor injectie is waarschijnlijk porfyriinogeen en dient alleen op strikte indicatie te worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige of dringende gevallen van acute porfyrie. Passende voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij alle patiënten met porfyrie.

Het gebruik van lokale anesthetica in een ontstoken gebied dient vermeden te worden.

Na het op de markt brengen zijn er enkele gevallen van chondrolyse gemeld bij patiënten die postoperatief een intra-articulaire continue infusie van lokale anesthetica kregen. De meerderheid van de gemelde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewricht. Vanwege meerdere bijdragende factoren en inconsistentie in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot het werkingsmechanisme, kon de causaliteit niet vastgesteld worden. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor lidocaïne.

Waarschuwingen met betrekking tot de toedieningstechniek

Epidurale anesthesie kan leiden tot hypotensie en bradycardie. Dit risico kan worden verminderd door intraveneuze toediening van kristallijne of colloïdale oplossingen.

Zeldzame gevallen van neuropathieën zijn gemeld na toediening van hoge concentraties lidocaïne in de intrathecale ruimte. Teken van een spinaal blok moeten worden gecontroleerd om onbedoelde intrathecale injectie te herkennen.

Er zijn ernstige bijwerkingen beschreven voor sommige lokale anesthesietechnieken - onafhankelijk van het gebruikte lokale anestheticum. Bijvoorbeeld:

- *Epidurale anesthesie* kan leiden tot hypotensie en bradycardie, vooral bij hypovolemische patiënten. Dit risico kan worden beperkt door, voorafgaand aan de toediening van het anestheticum, de circulatie te vullen met een kristallijne of colloïdale oplossing. Hypotensie dient onmiddellijk te worden behandeld met intraveneuze toediening van sympathicomimetica. Indien nodig dient deze behandeling te worden herhaald.
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van epidurale anesthesie bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire reserve, aangezien zij mogelijk minder goed in staat zijn de vertraging van de atrioventriculaire geleiding die door lidocaïne wordt veroorzaakt te compenseren.
- Een *paracervicale blokkade* heeft meer weerslag op de foetus dan andere in de obstetrie gebruikte blokkades. De werking van het hart van de foetus dient bij paracervicale anesthesie te worden bewaakt, aangezien foetale bradycardie of tachycardie regelmatig is waargenomen en gepaard kan gaan met foetale acidose en hypoxie. De mogelijke ongewenste effecten van een paracervicale blokkade dienen te worden afgewogen tegen de voordelen.
- Bij *retrobulbaire injectie* kan het in zeldzame gevallen voorkomen dat het lokale anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt, waardoor reeds bij lage doses lokaal anestheticum toxische reacties kunnen optreden, met name tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz. Deze complicaties dienen onmiddellijk herkend en behandeld te worden.
- Bij *retro- en peribulbaire injecties* van lokale anesthetica bestaat een klein risico op persistentere oculaire spierdysfunctie. Tot de primaire oorzaken behoren trauma en/of lokale toxische effecten op het spier- en/of zenuwweefsel. De ernst van de weefselreactie is afhankelijk van de ernst van het trauma, de sterkte van de gebruikte injectievloeistof en de tijdsduur waarbinnen het weefsel aan het lokale anestheticum blootgesteld was. Daarom wordt bij alle lokale anesthetica aanbevolen om de laagste effectieve concentratie en dosis te kiezen. Vasoconstrictoren en andere additieven kunnen weefselreacties versterken en dienen alleen op indicatie gebruikt te worden.
- Met name injecties in het hoofd-halsgebied kunnen onbedoeld intravasculair worden,

waardoor zelfs bij lage doses cerebrale toxiciteit kan optreden.

Overige waarschuwingen

Er moet rekening worden gehouden met mogelijke kruisgevoeligheid met andere lokale anesthetica van het amidetype.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 2,48 mg natrium per ml, overeenkomend met 1,24 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Natriummetabisulfiet

Dit geneesmiddel bevat natriummetabisulfiet. In zeldzame gevallen kan dit ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasmen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met lidocaïne

Farmacodynamische interacties

Klasse I antiaritmica

Gelijktijdige toediening van lidocaïne en andere klasse I antiaritmica moet worden vermeden vanwege het risico op ernstige cardiale bijwerkingen.

Andere antiaritmica

Als lidocaïne wordt gecombineerd met andere antiaritmica zoals bètareceptorblokkers of calciumkanaalblokkers, kan het remmende effect op atrioventriculaire en intraventriculaire geleiding en op samentrekbaarheid worden versterkt.

Combinatie met andere lokale anesthetica

Combinatie van verschillende lokale anesthetica kan leiden tot een cumulatieve werking op het cardiovasculaire systeem en het centrale zenuwstelsel.

Spierverslappers

Het effect van spierverslappers (bijv. Suxamethonium) wordt verlengd door lidocaïne.

Sedativa, hypnotica

Lidocaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die sedativa krijgen die ook de werking van het centrale zenuwstelsel (CZS) beïnvloeden en daardoor de toxiciteit van lidocaïne kunnen veranderen. Er kan een cumulatieve werking zijn tussen de lokale anesthesie en sedativa of hypnotica.

Vluchtige anesthetica

Als lidocaïne en vluchtige anesthetica gelijktijdig worden gegeven, kan de depressieve werking van beide worden versterkt.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen

Aangezien lidocaïne zelf de convulsiedrempel kan verlagen, kan gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (bijv. tramadol of bupropion) het risico op convulsies verhogen.

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verhogen

Gelijktijdig toegediend diazepam verhoogt de drempel voor lidocaïne om convulsies te veroorzaken.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij het controleren van patiënten op tekenen van toxiciteit van lidocaïne.

Farmacokinetische interacties

Lidocaïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de cytochroom P450-iso-enzymen CYP3A4 en CYP1A2 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening met werkzame stoffen die substraten, remmers of inductoren zijn van leverenzymen, iso-enzymen CYP3A4 en CYP1A2, kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van lidocaïne en dus ook op de werking ervan.

CYP 3A4- en/of CYP 1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van lidocaïne met CYP3A4- en/of CYP1A2-remmers kan leiden tot versnelde plasmaconcentraties van lidocaïne. Verhoogde plasmaspiegels zijn gemeld voor bijv.:

- Amiodaron (CYP3A4-remmer): Amiodaron verlaagt het levermetabolisme van lidocaïne, wat leidt tot het risico van verhoogde lidocaïnespiegels, met daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne zijn noodzakelijk. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling met amiodaron.
- Cimetidine (CYP3A4- en CYP1A2-remmer): Cimetidine gebruikt in doses gelijk aan of hoger dan 800 mg/dag: verhoging van de plasmaconcentratie van lidocaïne met een daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne zijn noodzakelijk. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling met cimetidine.
- Fluvoxamine (CYP3A4- en CYP1A2-remmer): Verhoging van de lidocaïnespiegels, waardoor het risico op neurologische en cardiovasculaire toxiciteit wordt verhoogd. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne zijn noodzakelijk. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de combinatie.
- Bètablokkers (behalve esmolol): Lidocaïne intraveneus: verhoging van de lidocaïnespiegels, met daaropvolgende toename van neurologische en cardiovasculaire toxiciteit. Klinisch toezicht, ECG en uiteindelijk controle van de plasmaconcentratie van lidocaïne zijn noodzakelijk. Indien nodig moet de dosering van lidocaïne onder toezicht worden gehouden tijdens en na de behandeling met bètablokkers.
- Andere bekende CYP3A4-remmers: proteaseremmers (bijv. ritonavir), macrolidenantibiotica (bijv. erythromycine), antischimmelmiddelen (bijv. ketoconazol, itraconazol).
- Andere bekende CYP1A2-remmers: ciprofloxacine.

CYP 3A4- en/of CYP 1A2-inductoren

Werkzame stoffen die CYP3A4 en/of CYP1A2 induceren, zoals barbituraten (voornamelijk fenobarbital), carbamazepine, fenytoïne of primidon, versnellen de plasmaklaring van lidocaïne en verminderen zo de werkzaamheid van lidocaïne.

Andere farmacokinetische interacties

Geneesmiddelen die het metabolisme, de leverbloedstroom, het hartminuutvolume of de perifere verdeling van lidocaïne veranderen, kunnen de plasmaspiegels van lidocaïne beïnvloeden.

Geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken

De elektrofysiologische werking van lidocaïne is in hoge mate afhankelijk van de extracellulaire

kaliumconcentratie en kan bijna volledig worden geblokkeerd door hypokaliëmie. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ernstige hypokaliëmie kunnen veroorzaken (bijv. acetazolamide, lisdiuretica en thiaziden) dient daarom te worden vermeden of te worden gebruikt onder zorgvuldige controle van de serumkaliumconcentratie.

Interacties met adrenaline

Niet-selectieve bètareceptorblokkers:

Niet-selectieve bètareceptorblokkers zoals propranolol versterken de bloeddrukverhogende werking van adrenaline, wat kan leiden tot ernstige hypertensie en bradycardie. De combinatie kan een dosisaanpassing vereisen.

Inhalatieanesthetica

Adrenaline kan ernstige hartritmestoornissen veroorzaken bij injectie onder algemene anesthesie met halothaan. De combinatie kan een dosisaanpassing vereisen.

Tricyclische antidepressiva

Het bloeddrukverhogende effect van adrenaline in combinatie met tricyclische antidepressiva kan een langdurige verhoging van de bloeddruk veroorzaken. In onderzoeken naar acute toxiciteit met een hoge dosis intraveneuze adrenaline is aangetoond dat dit effect 2- tot 3-voudig wordt versterkt.

Een combinatie van adrenalinebevattende oplossingen en *oxytocineachtige* geneesmiddelen van het type ergot kan een sterke, aanhoudende stijging van de bloeddruk veroorzaken, met mogelijk cerebrovasculaire en cardiale schade tot gevolg.

Fenothiazinederivaten en *butyrofenonderivaten* kunnen de bloeddrukverhogende werking van adrenaline verminderen of remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen geschikte gegevens over het gebruik van lidocaïne/adrenaline bij zwangere vrouwen.

Lidocaïne passeert de placenta. Het is redelijk aan te nemen dat lidocaïne is gebruikt bij een groot aantal zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is geen bewijs dat lidocaïne stoornissen in het voortplantingsproces veroorzaakt, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen, of directe of indirecte effecten op de foetus. De risico's voor de mens zijn echter niet volledig onderzocht.

Dieronderzoeken zijn onvolledig met betrekking tot de effecten van lidocaïne en adrenaline op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en ontwikkeling na de geboorte (zie rubriek 5.3).

Dieronderzoeken hebben een teratogeen risico tijdens de organogenese aangetoond voor adrenaline (zie rubriek 5.3). Langdurige ervaring met het gebruik van adrenaline tijdens de zwangerschap gedurende meerdere decennia wijst echter niet op een geneesmiddel-geassocieerd risico op ernstige aangeboren afwijkingen, miskramen of ongunstige uitkomsten voor de moeder of foetus.

Bij occasioneel gebruik tijdens de zwangerschap en bevalling worden de voordelen groter geacht dan de mogelijke risico's. Paracervicale blokkade of nervus-pudendusblokkade met lidocaïne verhoogt het risico op reacties zoals bradycardie/tachycardie bij de foetus. Het is daarom noodzakelijk om de hartslag van de foetus zorgvuldig te controleren. Adrenaline kan de doorbloeding van de baarmoeder en de samentrekking van de baarmoeder tijdens de bevalling verminderen, vooral na intraveneuze injectie (zie ook rubriek 5.2).

Borstvoeding

Adrenaline wordt uitgescheiden in moedermelk. Adrenaline wordt echter niet geabsorbeerd bij orale

inname. Kleine hoeveelheden lidocaïne worden uitgescheiden in de moedermelk maar weinig geabsorbeerd door de zuigeling. De behoefte van de moeder aan behandeling met Lidocaïne/Adrenaline Aguetant en de voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

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

Lidocaïne/Adrenaline Aguetant kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na injectie van lokale anesthetica kan een tijdelijk sensorisch verlies en/of een motorische blokkade optreden. Zolang de effecten aanhouden, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines gebruiken

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentie en ernst van de bijwerkingen van lidocaïne hangen af van de dosis, de wijze van toediening en de individuele gevoeligheid van de patiënt.

Wanneer er geen sprake is van een overdosis, een abnormale snelle systemische absorptie of accidentele intravasculaire injectie, zijn de bijwerkingen die verband houden met lokale anesthetica zeldzaam, maar ze kunnen zeer ernstig zijn, in het bijzonder voor de cardiale en neurologische functie.

Bijwerkingen die worden veroorzaakt door lidocaïne kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijvoorbeeld hypotensie, bradycardie), aandoeningen die rechtstreeks (bijvoorbeeld neurologische laesies) of onrechtstreeks worden veroorzaakt door de naaldpunctie.

Na de toediening van lidocaïne kunnen symptomen van lokale toxiciteit optreden. Systemische bijwerkingen kunnen worden verwacht bij plasmaconcentraties van lidocaïne van meer dan 5-10 mg/l. Ze manifesteren zich in de vorm van zowel CZS-symptomen als cardiovasculaire symptomen.

De mogelijke bijwerkingen na toediening van lidocaïne als lokaal anestheticum zijn grotendeels hetzelfde als deze die veroorzaakt worden door andere lokale anesthetica van het amidetype.

De bijwerkingen die in dit gedeelte worden vermeld, vallen onder de volgende frequentiecategorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Bloed- en lymfestelselaandoe- ningen					Methemoglobine- mie
Immuunsysteemaan- doeningen				Allergische reacties*, anafylactoïde reacties, bronchospas- men en in ernstige gevallen anafylactische shock	
Zenuwstelselaandoe- ningen		Paresthe- sie, bewust- zijnsver- lies, voorbij- gaande neurologi- sche sympto- men.	Tekenen en symptomen van toxiciteit voor het CZS (circumorale paresthesie, gevoelloos- heid van de tong, hyperacusis, dysartrie)	Neuropathie, convulsies (overdosis), perifere zenuwshade, craniale zenuwlaesies, aanhoudende anesthesie, parese, hoofdpijn vergezeld van tinnitus en fotofobie, neurosensori- sche doofheid. Regionale toepassingen in het thoracale of hoofd/halsge- bied kunnen sympathische blokkade veroorzaken, resultierend in voorbijgaande symptomen zoals het syndroom van Horner of het Harlekijnsyn- droom.	
Oogaandoeningen				Dubbel zien	

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm				
	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Hartaandoeningen		Bradycar- die		Aritmie, myocardiale depressie of mogelijk hartstilstand (overdosis of onbedoelde intravasculaire injectie)	
Bloedvataandoenin- gen		Hyperten- sie, hypotensie			
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoe- ningen				Ademhalings- depressie	
Maagdarmstelselaan- doeningen	Misse- lijkheid	Braken			
Huid- en onderhuidaandoenin- gen				Uitslag, urticaria, oedeem	

*Huidtesten op allergie voor lidocaïne worden niet als betrouwbaar beschouwd

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

Andere speciale patiëntengroepen

Bij oudere patiënten kan de incidentie van bijwerkingen toenemen.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid treden toxische reacties op bij een concentratie van ongeveer 5 - 10 mg lidocaïne per liter en hoger in veneus bloed.

De letale plasmaconcentratie voor mensen ligt in het bereik van 6 tot 33 mg lidocaïne per liter.

Een overdosis of een accidentele intravasculaire injectie kan overmatige plasmaconcentraties van lidocaïne produceren. Dit leidt tot tekenen van acute toxiciteit, wat kan leiden tot zeer ernstige bijwerkingen. De toxische werking van lidocaïne hangt af van het niveau van de plasmaconcentratie: hoe hoger de plasmaconcentratie en hoe sneller deze stijgt, des te frequenter en ernstiger de toxische reacties zijn. Dergelijke toxische reacties betreffen het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Symptomen

Lage toxische overdoseringen van lidocaïne leiden tot stimulatie van het CZS. Een grote overdosis, die hoge toxische plasmaconcentraties produceert, veroorzaakt een depressie van de centrale functies.

Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel is een graduele respons met symptomen en tekenen van escalerende ernst.

Aanvankelijk worden symptomen waargenomen zoals: duizeligheid, draaierigheid, agitatie, hallucinatie, euforie, vrees, geeuwen, logorroë, hoofdpijn, misselijkheid, braken, labiale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, oorsuizen en dysartrie, verminderd gehoor en gezichtsvermogen.

Andere subjectieve symptomen van het centrale zenuwstelsel zijn: desoriëntatie, af en toe een gevoel van slaperigheid. Tachycardie, hypertensie en roodheid zijn ook gemeld.

Deze waarschuwingstekens vereisen aandachtig toezicht: spiertrekkingen, trillen, beven en gegeneraliseerde toevallen. Gelijktijdig toegediend diazepam verhoogt de drempel voor lidocaïne om convulsies te veroorzaken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het controleren van patiënten op tekenen van toxiciteit van lidocaïne.

Bij toediening van een zeer hoge dosis: algemene depressie van het centrale zenuwstelsel, ademhalingsdepressie, coma en ademstilstand.

In ernstige gevallen kan cardiovasculaire toxiciteit worden waargenomen: hartritmestoornissen zoals ventriculaire extrasystole, ventrikelfibrillatie, niet-palpeerbare pols, bleekheid, ernstige bradycardie, aandoeningen van de atrioventriculaire geleiding, afname van de contractiliteit van het hart, hypotensie en hartstilstand

Behandeling

Als tijdens de toediening van het lokale anestheticum tekenen van acute toxiciteit optreden, moet de toediening van het anestheticum onmiddellijk worden gestopt. Intraveneuze vloeistof moet worden gegeven om hypoxie en acidose te voorkomen, die de lokale anesthetische systemische toxiciteit (LAST) versterken en de progressie verergeren tot cardiovasculaire collaps en convulsies.

Als er convulsies optreden, moet de oxygenatie worden gehandhaafd en moet de circulatie worden ondersteund. Indien nodig dient een anticonvulsivum te worden toegediend. Gebruik van intraveneuze lipide-emulsie moet worden overwogen.

Als cardiovasculaire depressie evident is (hypotensie, bradycardie), moet behandeling met intravasculaire vloeistofsubstitutie, vasopressorische, chronotrope en/of inotrope geneesmiddelen worden overwogen.

In geval van een circulatoir arrest dient onmiddellijk cardiopulmonaire reanimatie te worden gestart. Voor een succesvol resultaat kan langdurige reanimatie vereist zijn.

Patiënten die symptomen van lokale anesthesische systemische toxiciteit hebben, moeten gedurende ten minste 12 uur onder toezicht worden gehouden, omdat cardiovasculaire depressie kan aanhouden of na de behandeling kan terugkeren

Centraal werkende analeptica zijn gecontra-indiceerd.

Er is geen specifiek tegengif.

Lidocaïne kan niet worden geëlimineerd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lokale anestetica

ATC-code: N01BB52.

Lidocaïne/Adrenaline Aguettant bevat lidocaïne, een lokaal anestheticum van het amidetype, en de vasoconstrictor adrenaline (epinefrine). Lidocaïne blokkeert op reversibele wijze de prikkelgeleiding in zenuwvezels door het transport van natriumionen via het zenuwmembraan te remmen. Vergelijkbare effecten kunnen ook worden waargenomen in prikkelbare membranen in de hersenen en de hartspier.

De aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking van lidocaïne zijn afhankelijk van de plaats van toediening en de dosis. De aanwezigheid van adrenaline kan de werkingsduur voor infiltratie en perifere zenuwblokkade verlengen, maar het heeft een minder uitgesproken effect op epidurale blokkade.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel treedt op bij lagere plasmaconcentraties van lidocaïne dan cardiale toxiciteit. Daarom treden in geval van overdosering eerst symptomen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel op voordat er symptomen van cardiale toxiciteit optreden.

Mogelijke effecten van systemisch circulerende lokale anestetica op het hart zijn onder andere een vertraging van de prikkeldempel en geleiding, negatieve inotropie, negatieve chronotropie en hypotensie. Deze effecten kunnen in zeldzame gevallen leiden tot hartstilstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Plasmaspiegels zijn afhankelijk van de locatie en de wijze van toediening. Er is echter een slechte relatie tussen de hoeveelheid geïnjecteerd lokaal anestheticum en piekplasmaspiegels

Maximale concentraties worden binnen de 30 minuten bereikt. Bij de meerderheid van de patiënten worden binnen 10-20 minuten de maximale concentraties bereikt.

Intercostale blokkades produceren de hoogste plasmaconcentraties, terwijl subcutane injecties in de buik de laagste plasmaconcentraties produceren.

Na intramusculaire injectie van 400 mg lidocaïnehydrochloride monohydraat voor intercostale

blokkade werd de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) vastgesteld op 6,48 mg/l, bereikt na 5 – 15 minuten (t_{\max}).

Na subcutane toediening bereikten de C_{\max} -waarden respectievelijk 4,91 mg/l (vaginale injectie) of 1,95 mg/l (abdominale injectie). In een onderzoek met 5 gezonde vrijwilligers bereikte de C_{\max} -waarde na maxillaire-buccale infiltratie-anesthesie met 36 mg lidocaïne 0,31 mg/l, met een 2 %-oplossing.

Het additief adrenaline (5 microgram/ml) vertraagt de absorptiesnelheid en verlaagt de maximale plasmaconcentratie met 20-50 %, afhankelijk van de injectieplaats.

De absorptie is volledig en bifasisch vanuit de epidurale ruimte, met halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 9,3 minuten en 82 minuten. De trage absorptie is de snelheidsbeperkende factor voor de eliminatie van lidocaïne, wat de tragere eliminatie na epidurale injectie in vergelijking met intraveneuze injectie verklaart.

Distributie

Lidocaïne volgt een bifasische eliminatiekinetiek. Na intraveneuze toediening wordt de werkzame stof eerst snel vanuit het centrale compartiment verspreid in intensief geperfuseerde weefsels en organen (alfa-distributiefase). Deze fase wordt gevolgd door herverdeling in skeletspieren en vetweefsel. De halfwaardetijd tijdens de alfa-distributiefase is ongeveer 4-8 minuten. Verspreiding naar perifere weefsels wordt binnen 15 minuten verwacht.

De plasma-eiwitbindingsgraad is bij volwassenen ongeveer 60 – 80 procent. Hij is afhankelijk van de concentratie van de werkzame stof en bovendien van de concentratie van het alfa-1-zuur glycoproteïne (AAG). De AAG is een eiwit uit de acute fase dat vrije lidocaïne bindt en dat verhoogd kan zijn na bijvoorbeeld trauma, operatie of brandwonden, afhankelijk van de pathofysiologische toestand van de patiënt. Daarentegen is aangetoond dat AAG-concentraties laag zijn bij pasgeboren baby's en patiënten die lijden aan leverfunctiestoornissen, wat leidt tot een duidelijke vermindering van lidocaïne-plasma-eiwitbinding.

Het distributievolume bij stationaire toestand is 91 liter. Het distributievolume kan bij patiënten die lijden aan andere ziekten zijn veranderd, zoals bij hartinsufficiëntie, leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

Biotransformatie

Lidocaïne wordt snel gemetaboliseerd in de lever door mono-oxygenasen, voornamelijk via oxidatieve N-dealkylering, hydroxylering aan de aromatische ring en hydrolyse van de amidebinding. Gehydroxyleerde derivaten ondergaan conjugatie.

In totaal wordt ongeveer 90 % van lidocaïne gemetaboliseerd tot 4-hydroxy-2,6-xylidine, tot 4-hydroxy-2,6-xylidineglucuronide en in mindere mate tot de actieve metabolieten monoethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX).

Die laatste kan zich ophopen tijdens langdurigere infusies of bij ernstige nierinsufficiëntie vanwege de langere halfwaardetijd in vergelijking met lidocaïne zelf. Bij aanwezigheid van leverziekten kan de stofwisseling afnemen tot 10 – 50 procent van de normale waarde.

Resultaten met menselijke levermicrosomen en recombinante menselijke CYP-isovormen toonden aan dat CYP1A2- en CYP3A4-enzymen de belangrijkste CYP-isovormen zijn die betrokken zijn bij lidocaïne-N-de-ethylering.

Eliminatie

Minder dan 10 procent van lidocaïne wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, het resterende deel in de vorm van de metabolieten.

De eliminatiehalfwaardetijd is 1,5 – 2 uur bij volwassenen en ongeveer 3 uur bij pasgeborenen. De eliminatiehalfwaardetijd kan toenemen bij ernstig hartfalen (tot 4 – 12 uur) of chronische leveraandoening (tot 4,5 – 6 uur).

De halfwaardetijden van de actieve metabolieten monoethylglycinexylidide (MEGX) en glycinexylidide (GX) zijn respectievelijk 2-6 uur en 10 uur. Omdat hun plasmahalfwaardetijden langer zijn dan die van lidocaïne, kan accumulatie van metabolieten, met name GX, optreden tijdens langdurige infusie.

Bovendien hangt de eliminatiesnelheid af van de pH: het kan worden verhoogd door verzuring van de urine. De plasmaklaring bedraagt ongeveer 0,95 ml/min.

De hepatische bloedstroom lijkt de snelheid van metabolisme van lidocaïne te beperken.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De plasmahalfwaardetijd van lidocaïne leek ongewijzigd, behalve wat accumulatie van GX tijdens een infusie van 12 uur of langer. Deze accumulatie leek geassocieerd te zijn met langdurig gebruik van het geneesmiddel. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de klaring van lidocaïne echter ongeveer gehalveerd en was de halfwaardetijd van lidocaïne ongeveer tweemaal zo hoog als bij gezonde patiënten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De plasmahalfwaardetijd van lidocaïne en zijn metabolieten kan verlengd zijn, en belangrijke effecten op de farmacokinetiek en de vereiste dosering van lidocaïne zijn te verwachten bij patiënten met beperkte leverperfusie, zoals na een acuut myocardinfarct, in de aanwezigheid van hartinsufficiëntie, een leveraandoening of congestief hartfalen.

Ouderen

De eliminatiehalfwaardetijd en het verdelingsvolume kunnen bij ouderen respectievelijk verlengd of verhoogd zijn als gevolg van een verminderd hartminuutvolume en/of verminderde leverbloedstroom.

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

Lidocaïne passeert door eenvoudige diffusie de placentabarière en bereikt de foetus binnen enkele minuten na toediening.

Na paracervicale blokkade zijn er duidelijk hogere concentraties lidocaïne gevonden in het navelstrengbloed.

De foetus kan lidocaïne metaboliseren. De waarden in foetaal bloed zijn ongeveer 60 % van de concentraties in het maternale bloed. Vanwege een lagere plasma-eiwitbinding in foetaal bloed is de concentratie van de farmacologisch actieve vrije lidocaïne het 1,4-voudige van de concentratie van de moeder.

Lidocaïne wordt slechts in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Bij pasgeboren baby's zijn de α 1-zuur-glycoproteïnespiegels laag en kan de eiwitbinding zijn verminderd. Aangezien de vrije fractie hoger kan zijn, wordt het gebruik van lidocaïne bij pasgeborenen niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductieve toxiciteit

Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in embryonale/foetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen met lidocaïne dosering tijdens de organogenese. Embryotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen bij de maternaal toxische dosis. De nakomelingen van ratten die met een maternaal toxische dosis werden behandeld tijdens de late dracht en borstvoeding vertoonden een verminderde postnatale overleving.

Bij zeer hoge doses veroorzaakte adrenaline misvormingen bij ratten. Afgezien hiervan zijn er geen reproductieve toxicologische onderzoeken naar adrenaline bij dieren.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Genotoxiciteitsonderzoeken van lidocaïne waren negatief. De carcinogeniteit van lidocaïne is niet onderzocht. De lidocaïne metaboliet 2,6-dimethylaniline heeft een genotoxisch potentieel *in vitro*. In een carcinogeniteitsonderzoek bij ratten met in utero-, postnatale of levenslange blootstelling aan 2,6-dimethylaniline werden tumoren waargenomen in de neusholte, onderhuids weefsel en de lever. De klinische relevantie van de tumorbevindingen bij kortdurend/intermitterend gebruik van lidocaïne is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Natriummetabisulfiet (E223)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampullen: 2 jaar.

Dit geneesmiddel mag maximaal 3 maanden worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25 °C. In ieder geval moet het geneesmiddel 3 maanden nadat het voor het eerst uit de koelkast is gehaald, worden weggegooid.

Na eerste opening van de ampul:

De oplossing voor injectie moet onmiddellijk na opening van de ampul worden toegediend. Gooi ongebruikte porties weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in kleurloze glazen ampul. Elke verpakking bevat 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructie voor gebruik:

Het product moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere kleurloze oplossing zonder deeltjes of neerslag mag worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden weggegooid volgens de lokale voorschriften.

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

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

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

Lidocaïne/Adrénaline Aguettant 10 mg/ml + 5 microgram /ml
BE : BE664496

Lidocaïne/Adrénaline Aguettant 20 mg/ml + 5 microgram /ml
BE : BE664497

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04/06/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2025.