

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lidocaine Noridem 20 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 20 mg lidokain-hydrochloridu (2 % w/v) ve formě 21,32 mg monohydrátu lidokain-hydrochloridu.

Obsah jedné ampulky je následující:

- Jedna ampulka s 2 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg lidokain-hydrochloridu.
- Jedna ampulka s 5 ml injekčního roztoku obsahuje 100 mg lidokain-hydrochloridu.
- Jedna ampulka s 10 ml injekčního roztoku obsahuje 200 mg lidokain-hydrochloridu.
- Jedna ampulka s 20 ml injekčního roztoku obsahuje 400 mg lidokain-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,083 - 0,0892 mmol sodíku (což odpovídá 1,9 - 2,05 mg sodíku v ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

pH: 5,00–7,00

Osmolalita: 270–310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lokální a regionální anestezie: Lidocaine Noridem 20 mg/ml je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let. U dětí do 2 let jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.2).

Závažná symptomatická komorová tachykardie nebo tachyarytmie, pokud je vyhodnocena jako život ohrožující: Lidocaine Noridem 20 mg/ml je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let. U dětí do 2 let jsou dostupné pouze omezené údaje (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Lokální a regionální anestezie

Platí obecný princip, že má být vždy podávána co nejnižší možná dávka potřebná k dosažení adekvátní anestezie. Dávkování se má upravovat individuálně dle specifík každého jednotlivého případu.

Dospělí

Při injekčním podání do tkání s výraznou systémovou absorpcí, bez kombinace s vazokonstrikční látkou, nemá jednotlivá dávka monohydrátu lidokain-hydrochloridu překročit 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti (nebo 300 mg). V případě kombinace s vazokonstrikční látkou nemá být překročena jednotlivá dávka monohydrátu lidokain-hydrochloridu 7 mg/kg tělesné hmotnosti (nebo 500 mg).

Pro níže uvedená klinická použití jsou platná následující doporučení pro jednotlivé dávky a koncentrace injekčního roztoku podávané dospělým s průměrnou tělesnou hmotností (70 kg):

Typ anestezie	Koncentrace [%]	Obvyklý objem [ml]	Maximální dávka [mg]
Infiltrace	0,5–1		300 500 (s epinefrinem)
Blokády velkých nervů	1–2	30–50	500 (s epinefrinem)
Blokády malých nervů	1	5–20	200
Epidurální	1–2	15–30*	500 (s epinefrinem)
Spinální	1,5 nebo 5 v 7,5% roztoku glukózy	1–2	100
Intravenózní regionální anestezie (IVRA) - horní končetina - dolní končetina	0,5 0,25	40 50–100	

* v průměru 1,5 ml na segment

Pro prodloužení anestezie lze lidokain kombinovat s vazokonstrikční látkou, např. epinefrinem. Jako užitečné se ukázalo přidání epinefrinu v koncentraci 1:100 000 až 1:200 000.

Pediatrická populace

U dětí se dávky vypočítávají individuálně dle věku a tělesné hmotnosti pacienta a povahy zákroku. Lze podávat až 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Při přidání epinefrinu lze použít až 7 mg/kg. U dětí s vysokou tělesnou hmotností je často nutné postupné snižování dávky, které má vycházet z ideální tělesné hmotnosti. Při posuzování faktorů ovlivňujících techniky specifických blokády a potřeb jednotlivých pacientů je třeba vycházet ze standardních učebních textů. Pro anestezii u dětí má být používána pouze nízká koncentrace (0,5 % w/v) lokálního anestetika. K dosažení úplné motorické blokády může být zapotřebí koncentrace vyšší (1 % w/v).

Lidokain má být u dětí do dvou let používán se zvýšenou opatrností, protože v současné době jsou dostupné pouze omezené údaje, které by potvrzovaly bezpečnost a účinnost přípravku u této populace pacientů.

Starší pacienti

U starších pacientů je třeba dávky vypočítávat individuálně podle jejich věku a tělesné hmotnosti. Dávky může být nutné upravit, protože srdeční výdej a průtok krve játry se mohou s vyšším věkem snižovat, což může být známkou snížené clearance lidokainu (viz bod 5.2).

Další zvláštní skupiny pacientů

- Dávky se mají snižovat u pacientů ve **špatném celkovém stavu** nebo u pacientů se sníženou **schopností vázat bílkoviny** (např. v důsledku renální insuficience, jaterní insuficience, rakoviny, těhotenství).
- U pacientů s těžkou **renální insuficiencí** může být nutné upravit dávku vzhledem ke snížené clearance a prodlouženému poločasu lidokainu (viz bod 5.2). Pacienti s **jaterními chorobami vykazují sníženou** toleranci vůči lokálním anestetikům amidového typu. To může být způsobeno zhoršeným jaterním metabolismem a sníženou syntézou bílkovin, což má za následek nižší míru vazby lokálního anestetika na bílkoviny. V takových případech se doporučuje snížení dávky.
- U pacientů s klinickými známkami **srdeční insuficience** je nutné dávku snížit. U těchto pacientů však může být zvolena metoda lokální či regionální nervové blokády.
- Během těhotenství může být nutné snížit dávku v závislosti na typu anestezie. Během prvního trimestru je třeba se vyhnout blokádam regionální anestezie, při kterých jsou obvykle nutné velké dávky. Při použití v anestetických blokáдах, u kterých se podávají menší dávky, může být nutné dávku snížit z důvodu změněných anatomických a fyziologických charakteristik v pozdním těhotenství.

Antiarytmická léčba

Dospělí

Dávkování je třeba upravit podle individuálních požadavků a terapeutického účinku.

Bolus:

Obvyklé nasycovací dávky jsou 50–100 mg nebo 1–1,5 mg/kg tělesné hmotnosti monohydrátu lidokain-hydrochloridu ve formě přímé intravenózní injekce, což u přípravku Lidocaine Noridem 20 mg/ml odpovídá přibližně 2,5–5 ml nebo 0,05–0,075 ml/kg tělesné hmotnosti.

Rychlost aplikace injekce nemá překročit 25–50 mg/min, což u přípravku Lidocaine Noridem 20 mg/ml odpovídá přibližně 1,25–2,5 ml/min.

Pokud je terapeutický účinek první dávky během prvních 5–10 minut nedostatečný, lze úvodní dávku jednou či dvakrát zopakovat, až do maximální dávky 200–300 mg za 1 hodinu.

Udržovací dávka:

K udržení terapeutických plazmatických koncentrací lidokainu (1,5–5 µg/ml) se monohydrát lidokain-hydrochloridu podává rychlostí 20–50 µg/kg tělesné hmotnosti/min (přibližně 1–4 mg/min), což odpovídá přibližně 0,001–0,0025 ml/kg tělesné hmotnosti/min.

Infuze lze připravit přidáním 1000 mg monohydrátu lidokain-hydrochloridu (což odpovídá 50 ml injekčního roztoku lidokain-hydrochloridu o koncentraci 20 mg/ml) do 500 ml roztoku glukózy či fyziologického roztoku.

Infuze má být ukončena, jakmile se základní srdeční rytmus pacienta zdá být stabilní, případně při prvních známkách toxicity. Pokračovat v infuzi po dobu delší než 24 hodin má být nutné

pouze zřídka. Pacienti mají být pro udržovací léčbu co nejdříve převedeni na perorální antiarytmikum.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost použití lidokainu u dětí nebyla dosud jednoznačně stanovena. Dávku je třeba přizpůsobovat klinické situaci a povaze zákroku.

Kojencům a dětem lze podat úvodní intravenózní bolus 0,5–1 mg/kg tělesné hmotnosti. Tuto dávku lze opakovat dle reakce pacienta, celková dávka však nemá překročit 3–5 mg/kg tělesné hmotnosti. V případě potřeby může být podána udržovací intravenózní infuze 10–50 µg/kg tělesné hmotnosti/min pomocí infuzní pumpy.

Pro pokročilou kardiiovaskulární podporu životních funkcí u dětí je doporučeným dávkováním počáteční rychlá intravenózní či intraoseální injekce (tj. bolus) 1 mg/kg tělesné hmotnosti, až do maximální počáteční dávky 100 mg.

Pokud nedojde k úpravě komorové tachykardie nebo fibrilace komor po defibrilaci (nebo kardioverzi) a po úvodní doporučené dávce lidokainu, má být zahájena intravenózní nebo intraoseální infuze rychlostí 20–50 µg/kg tělesné hmotnosti/min.

Starší pacienti

U starších pacientů se dávky vypočítávají individuálně podle jejich věku a tělesné hmotnosti. Dávky může být nutné upravit, protože srdeční výdej a průtok krve játry se s vyšším věkem snižují, což je známkou snížené clearance lidokainu (viz bod 5.2).

Další zvláštní skupiny pacientů

Srdeční insuficience, jaterní insuficience, souběžná medikace, těhotenství

Dávka se má snížit u pacientů se srdeční insuficiencí, jaterní insuficiencí, u pacientů užívajících léky, které zesilují účinky lidokainu (viz bod 4.5), a také během těhotenství (viz bod 4.6). Viz rovněž bod 5.2.

Renální insuficience

Renální insuficience zpravidla nevyžaduje zvláštní úpravu dávky. Tito pacienti však mají být sledováni z hlediska toxických účinků způsobených kumulací aktivních metabolitů.

V případě těžké renální insuficience může být nutné dávku upravit (viz také bod 5.2).

Způsob podání

Lokální a regionální anestezie

Intradermální, intramuskulární, subkutánní nebo submukózní podání (infiltrace), injekce do okolí periferních nervů, epidurální nebo spinální podání. Intravenózní podání v souvislosti s intravenózní regionální anestézií (Bierův blok). Všechny postupy lokální anestezie musí být vždy prováděny pouze personálem, jenž má v příslušné anesteziologické technice odpovídající kvalifikaci.

Antiarytmická léčba

Intravenózní podání

Podávejte formou pomalé intravenózní injekce nebo intravenózní infuzí po naředění ve vhodném nosném roztoku.

Vzhledem k relativně krátkému trvání účinku lidokainu má po injekci následovat kontinuální infuze, pokud možno prováděná pomocí infuzní pumpy.

4.3 Kontraindikace

Obecné

- hypersenzitivita na léčivou látku lidokain, lokální anestetika amidového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Lokální a regionální anestezie

Při spinální a epidurální anestezii je třeba sledovat tyto zvláštní kontraindikace:

- nekorigovaná hypovolémie,
- koagulopatie (získaná, indukovaná, genetická),
- zvýšený intrakraniální tlak,
- intrakraniální nebo intraspinální krvácení.

Antiarytmická léčba

- Závažné poruchy vedení vzruchu
- Infarkt myokardu během předchozích 3 měsíců
- Výrazně snížený srdeční výdej, pokud se nejedná o život ohrožující komorovou srdeční arytmií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

V případě známé alergie na jiná lokální anestetika amidového typu je nutné vzít v úvahu skupinovou alergii na lidokain.

Lidokain se má používat jen se zvýšenou obezřetností u pacientů s onemocněním jater nebo ledvin či s *myasthenia gravis*, poruchou vedení vzruchů v srdci (viz také bod 4.3), srdeční insuficiencí, bradykardií, poruchou respirační funkce a těžkým šokem (viz také bod 4.2).

Obecně platí, že před injekčním podáním lidokainu je třeba zajistit, aby bylo okamžitě k dispozici veškeré vybavení pro resuscitaci a pohotovostní léky pro případné ošetření toxických reakcí.

Pacienti s **epilepsií** mají být pečlivě sledováni z pohledu výskytu centrálních nervových příznaků. Je třeba počítat se zvýšeným sklonem ke křečím i při dávkách nižších než maximálních.

Lokální a regionální anestezie

Jako komplikace spinální a epidurální anestezie se, zejména u starších pacientů, může vyskytnout náhlá arteriální hypotenze.

Zvláštní opatrnosti je třeba také dbát, pokud má být lokální anestetikum aplikováno do zanícené (infikované) tkáně, a to z důvodu zvýšené systémové absorpce vznikající v důsledku vyššího průtoku krve a sníženého účinku kvůli nižšímu pH infikované tkáně.

Riziko postspinální bolesti hlavy je spojeno se spinální anestezí, především u dospívajících a dospělých osob do 30 let věku. Toto riziko postspinální bolesti hlavy lze výrazně snížit výběrem dostatečně tenkých injekčních kanyl.

Po odstranění škrtidla následně po intravenózní regionální anestezii existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků. Proto má být lokální anestetikum podáváno v několika dávkách.

Při anesteziologických výkonech v oblasti krku a hlavy jsou pacienti vystaveni zvýšenému riziku toxických účinků látky na centrální nervovou soustavu. Viz také bod 4.8.

Antiarytmická léčba

Při acidóze se snižuje vazba lidokainu na plazmatické bílkoviny, a proto se zvyšuje koncentrace volného lidokainu. Účinek lidokainu se při acidóze tudíž může zesílit.

Před použitím lidokainu u pacientů, kteří potřebují velké dávky antiarytmik, je nutné upravit hypokalemii, hypoxii a poruchy acidobazické rovnováhy.

Během dlouhodobé parenterální léčby lidokainem je nutné pravidelně monitorovat bilanci tekutin, elektrolytů v séru i acidobazickou rovnováhu.

Podání lidokainu má být doprovázeno průběžným monitorováním EKG, krevního tlaku, stavu vědomí a dýchání. Zejména úprava dávky antiarytmického léku vyžaduje pečlivé kardiologické sledování. Musí být k dispozici kardiologické pohotovostní vybavení. Pokud jeden nebo více parametrů naznačuje zhoršení srdeční funkce, je nutná revize léčby, což může zahrnovat i přerušování podávání lidokainu.

Poznámka:

U narkotizovaných pacientů se nemusejí centrální nervové poruchy vždy rozpoznat a bez dalších předchozích varovných příznaků se mohou náhle vyskytnout nežádoucí kardiální účinky.

Zvláštní upozornění/opatření týkající se pomocných látek

Ampulky o objemu 2 ml, 5 ml a 10 ml:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ampulky o objemu 20 ml:

Tento léčivý přípravek obsahuje 38,1–41,0 mg sodíku v 20ml ampulce, což odpovídá 1,90–2,05 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

- ***Vazokonstrikční látky***

Účinek lokálního anestetika se prodlužuje kombinací s vazokonstrikční látkou, např. epinefrinem. Pokud je lidokain podáván jako antiarytmikum, pak může další medikace epinefrinem či norepinefrinem vést k zesílení nežádoucích účinků na srdce.

- ***Sedativa, hypnotika***

Lidokain má být s náležitou opatrností podáván těm pacientům, kteří dostávají léky obsahující sedativa, jež rovněž ovlivňují funkci CNS, a mohou proto měnit toxicitu lidokainu. Může dojít k aditivnímu účinku mezi účinkem lokálního anestetika a účinkem sedativ či hypnotik.

- **Myorelaxancia**

Lidokain prodlužuje účinek myorelaxancií.

- **Kombinace s jinými lokálními anestetiky**

Kombinace různých lokálních anestetik může vést k aditivním účinkům na kardiovaskulární a centrální nervový systém.

- **Volatilní anestetika**

Pokud se lidokain a volatilní anestetika podávají současně, může dojít k zesílení depresivních účinků obou anestetik.

- **Antiarytmika třídy I**

Současnému podávání lidokainu a jiných antiarytmik třídy I je třeba se vyhnout, protože hrozí riziko výskytu závažných srdečních nežádoucích účinků.

- **Další antiarytmika**

Pokud se lidokain kombinuje s dalšími antiarytmiky, jako jsou blokátory betareceptorů nebo blokátory kalciových kanálů, může se zesílit inhibiční účinek na atrioventrikulární a intraventrikulární vedení a na kontraktilitu.

- **Léčivé přípravky, které mohou snížit práh pro vznik záchvatů**

Protože lidokain sám o sobě dokáže snížit práh pro vznik záchvatů, jeho současné podávání s jinými léčivými přípravky snižujícími práh pro vznik záchvatů (např. tramadol nebo bupropion) může zvyšovat riziko epileptických záchvatů.

Farmakokinetické interakce

- **Léčivé přípravky, které mění průtok krve játry, srdeční výdej nebo periferní distribuci lidokainu**, mohou ovlivnit plazmatické hladiny lidokainu.

- **Blokátory betareceptorů, vazokonstrikční látky, cimetidin**

Blokátory betareceptorů (např. propranolol, metoprolol, viz také níže), cimetidin (viz také níže) a vazokonstrikční látky, jako např. norepinefrin, snižují srdeční výdej a/nebo průtok krve játry, čímž snižují plazmatickou clearance lidokainu a prodlužují jeho eliminační poločas. Proto je nutné brát v úvahu možnost kumulace lidokainu.

- Jelikož se lidokain metabolizuje především prostřednictvím izoenzymů cytochromu P 450 CYP 3A4 a CYP 1A2, mohou mít současně podávané léčivé látky, které jsou **substráty, inhibitory nebo induktory jaterního enzymu, izoenzymu CYP 3A4 a CYP 1A2**, vliv na farmakokinetiku lidokainu, a tím i na jeho účinek.

Inhibitory CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2

Podávání lidokainu současně s inhibitory CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2 může vést ke zrychlení plazmatických koncentrací lidokainu. Zvýšené plazmatické hladiny byly hlášeny např. u **erythromycinu, fluvoxaminu, amiodaronu, cimetidinu, inhibitorů proteáz**.

Induktory CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2

Léky indukující CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2, např. barbituráty (hlavně **fenobarbital**), **karbamazepin, fenytoin nebo primidon**, urychlují plazmatickou clearance lidokainu, a tím snižují jeho účinnost.

Substráty CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2

Současné podávání lidokainu s jinými substráty CYP 3A4 a/nebo CYP 1A2 může vést ke zvýšení plazmatických hladin léčivých látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití lidokainu u těhotných žen nejsou dostupné, nebo je jich jen omezené množství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Lidokain však rychle přechází přes placentu. Vysoké plazmatické koncentrace lidokainu v plazmě matky proto mohou u plodu/novorozence způsobit centrální nervovou depresi, změnu periferního cévního tonu a srdeční funkce.

Lidokain se má v těhotenství používat pouze v případě, že je to nezbytně nutné. Jeho dávky pak mají být co nejnižší.

Lokální a regionální anestezie

Použití lidokainu k epidurální, pudendální, kaudální nebo paracervikální blokádě může způsobovat různý stupeň fetální a neonatální toxicity (např. bradykardii, hypotonii nebo respirační depresi). Nechtěná subkutánní injekce lidokainu do plodu při paracervikální nebo perineální blokádě může způsobit apnoe, hypotenzi a epileptické záchvaty, a může tak novorozence vitálně ohrozit.

Obecně má být v těhotenství upřednostňován lidokain v síle 10 mg/ml.

Kojení

Lidokain nebo jeho metabolity se v malém množství vylučují do lidského mateřského mléka, při terapeutických dávkách přípravku Lidocaine Noridem 20 mg/ml se však nepředpokládají žádné účinky na novorozence/kojence.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obecně platí, že Lidocaine Noridem 20 mg/ml má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však ambulantní anestezie postihuje takové oblasti těla, které se podílejí na řízení či obsluze strojů, pak je nutné pacientům doporučit, aby se těmito činnostem vyhnuli, dokud se normální funkce plně neobnoví. Při použití tohoto léčivého přípravku tedy musí lékař v každém jednotlivém případě posoudit, zda je pacient schopen účastnit se provozu nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné

Frekvence a závažnost nežádoucích účinků lidokainu závisí na dávce, způsobu podání a individuální citlivosti pacienta.

Po podání lidokainu se mohou objevit příznaky lokální toxicity. Systémové nežádoucí účinky lze očekávat při plazmatických koncentracích lidokainu vyšších než 5–10 mg/l. Projevují se jak ve formě příznaků týkajících se CNS, tak v podobě kardiovaskulárních (viz také bod 4.9).

Z pohledu způsobu podání jsou systémové nežádoucí účinky častěji spojovány s používáním lidokainu jako antiarytmika.

Možné nežádoucí účinky po podání **lidokainu jako lokálního anestetika** jsou do značné míry stejné jako u jiných lokálních anestetik amidového typu.

Nežádoucí účinky jsou uváděny podle frekvence jejich výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Lokální a regionální anestezie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce projevující se kopřivkou, edémem, bronchospasmem, respirační tísní a oběhovými příznaky až anafylaktickým šokem.

Poruchy nervového systému

Časté: Přechodné neurologické příznaky, zejména bolest po spinální a epidurální anestezii (až 5 dní).

Vzácné: Neurologické komplikace po centrálních nervových blokáдах - především po spinální anestezii - jako je přetrvávající anestezie, parestezie, paréza až paraplegie, syndrom cauda equina (tj. oboustranná slabost nohou až paraplegie, sedlový blok, močová retence a inkontinence stolice), bolest hlavy doprovázená tinitem a fotofobií.

Léze hlavových nervů, percepční hluchota (v případě podání v oblasti hlavy a krku).

Není známo: Hornerův syndrom, spojený s epidurální anestezii nebo regionálními aplikacemi v oblasti hlavy/krku.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nausea, zvracení.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Vzácné: Trauma, přechodné radikulární dráždění následkem spinální anestezie, komprese míchy po vzniku hematomu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Svalový třes (po epidurálním podání).

Antiarytmická léčba

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky po podání lidokainu jako antiarytmika jsou dopady na nervový systém. Dále může být ovlivněna srdeční funkce a krevní oběh. Většina pozorovaných reakcí má spojitost s vysokou rychlostí aplikace injekce nebo rychlostí infuze.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce projevující se kopřivkou, edémem, bronchospasmem, respirační tísní a oběhovými příznaky až anafylaktickým šokem.

Psychiatrické poruchy

Časté: Zmatenost, neklid, podrážděnost, euforie, halucinace a deprese.

Velmi časté: Dysforie.

Poruchy nervového systému

Časté: Somnolence, závrať, vertigo, dysartrie, tinitus, chvění, brnění a parestezie (kůže), rozmazané vidění.

Vzácné: Svalové záškuby až generalizované křeče, snížený stupeň vědomí až kóma.

Srdeční poruchy

Vzácné: Bradykardie, atrioventrikulární blokáda až srdeční zástava.

Velmi vzácné: Komorová tachykardie.

Cévní poruchy

Vzácné: Hypotenze.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea, zvracení, dysfagie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: Respirační deprese či dokonce zástava.

Pediatrická populace

Předpokládá se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace budou stejné jako u dospělých osob.

Starší pacienti

U starších pacientů může být zvýšený výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Toxické účinky lidokainu závisí na hladině plazmatické koncentrace; čím vyšší je plazmatická koncentrace a čím rychleji stoupá, tím častější a závažnější jsou toxické reakce.

V závislosti na individuální citlivosti dochází k toxickým reakcím přibližně od koncentrací (ve venózní krvi) 5–9 mg lidokainu/litr a vyšších.

Pro člověka se letální plazmatická koncentrace pohybuje v rozmezí 6 až 33 mg lidokainu/litr.

Příznaky

Účinky na CNS:

Nízké toxické předávkování lidokainem vede ke stimulaci centrálního nervového systému.

Vysoké předávkování, při kterém vznikají vysoké toxické plazmatické koncentrace, způsobuje depresi centrálních funkcí.

Lze rozlišit dvě fáze intoxikace lidokainem:

Stimulace

Na počátku intoxikace lidokainem se u pacientů projevují především příznaky excitace: neklid, vertigo, poruchy sluchu a zraku, nepříjemné periorální pocity, agitovanost, halucinace, euforie, parestezie (např. cirkumorální parestezie a necitlivost jazyka), závrať, tinitus, rozmazané vidění, nauzea, zvracení, dysartrie. Třes a svalové záškuby mohou být znamením hrozícího záchvatu generalizované křeče. Subkonvulzivní plazmatické hladiny lidokainu také často vedou k ospalosti a sedaci. Jako projev počáteční stimulace sympatického nervového systému se může objevit tachykardie, hypertenze a zrudnutí.

Deprese

V průběhu intoxikace CNS se objevuje narůstající porucha funkcí mozku kmene v podobě respirační deprese a kómatu, a to až do úmrtí.

Účinky na kardiovaskulární oběh:

Nehmatný puls, bledost, hypotenze, bradykardie, arytmie, kardiovaskulární kolaps, fibrilace komor, srdeční zástava.

Náhlá hypotenze je často první známkou kardiovaskulární toxicity lidokainu. Hypotenze je způsobena především snížením nebo bloádou vedení srdečního vzruchu. Tyto toxické účinky jsou však méně významné nežli účinky na CNS.

Léčba

Výskyt centrálních nervových nebo kardiovaskulárních příznaků vyžaduje následující neodkladné ošetření:

- Okamžitě přerušte podávání.
- Zajistěte průchodnost dýchacích cest.
- Dodejte další kyslík. V případě potřeby zajistěte umělou ventilaci čistým kyslíkem – asistovanou nebo řízenou – nejprve pomocí masky a vzduchového vaku, poté intubujte. V kyslíkové terapii je nutno pokračovat, dokud se všechny životní funkce nevrátí do normálu.
- Pečlivě sledujte krevní tlak, puls a šířku zornic.
- Udržujte krevní oběh dostatečným přísunem intravenózní tekutiny.
- V případě potřeby okamžitě zahajte kardiopulmonální resuscitaci.

Tato opatření platí i v případě náhodné celkové spinální anestezie, která se projeví nejprve neklidem, hlasem přecházejícím v šepot a ospalostí. Ospalost může nakonec přejít v bezvědomí a zástavu dechu.

Mezi další terapeutická opatření patří:

Akutní život ohrožující hypotenze má být léčena intravenózními vazopresory. Bradykardie způsobená zvýšeným vagovým tonem má být léčena intravenózním atropinem. Konvulze nereagující na dostatečnou oxygenaci mají být léčeny intravenózními benzodiazepiny nebo ultrakrátce působícími barbituráty.

Centrálně působící analeptika jsou kontraindikována.

Neexistuje žádné specifické antidotum.

Lidokain nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

Lokální anestetika, amidy, ATC kód: N01BB02

Antiarytmika, třída Ib, ATC kód: C01BB01

Mechanismus účinku

Lokální a regionální anestezie

Lidokain je lokální anestetikum amidového typu.

Lidokain snižuje propustnost buněčných membrán pro kationty, zejména sodné ionty, při vyšších koncentracích pak také pro draselné ionty. To v závislosti na koncentraci lidokainu vede ke snížení vzrušivosti nervových vláken, neboť se zpomaluje zvyšování propustnosti sodíku, které vyvolává akční potenciál. Zevnitř buňky vstoupí molekula lidokainu do otevřeného sodíkového kanálu a zablokuje jej vazbou na specifický receptor. Přímý účinek zabudování lidokainu do buněčné membrány má mnohem menší relevanci.

Vzhledem k tomu, že lidokain, nežli se dostane do místa svého působení, musí projít do buňky, závisí jeho účinek na jeho pKa a na pH prostředí, tj. na podílu volné báze, která je tou molekulární součástí, jež převážně migruje lipofilními membránami nervových vláken.

V zanícené tkáni je účinek lokálního anestetika snížen v důsledku nižšího pH přítomného v těchto oblastech.

Antiarytmická léčba

V membránách vláken myokardu lidokain inhibuje velké přechodné zvýšení propustnosti membrány pro sodíkové kanály během plateau akčního potenciálu a zvyšuje odtok draslíku během repolarizace.

V Purkyňových vláknech se zkracuje doba trvání akčních potenciálů i jejich efektivní refrakterní doba, přičemž se vedení impulzů zpomaluje.

Vedení impulzů v sinusovém uzlu a supraventrikulární oblasti zůstává prakticky nedotčeno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Lokální a regionální anestezie

Lidokain inhibuje funkci excitačních struktur, jako jsou senzoričká, motorická a autonomní nervová vlákna, a systém vedení srdečních impulzů. Lidokain reverzibilně inhibuje vedení v citlivých nervových vláknech v oblasti aplikace. Pořadí ztráty nervové funkce je následující: bolest, teplota, dotek a tlak.

Lokální anestetický účinek lidokainu trvá přibližně 30 minut až 3 hodiny v závislosti na typu anestezie.

Antiarytmická léčba

V myokardu se zvyšují excitační a fibrilační prahy.

Lidokain potlačuje heterotopické kardiostimulátory a akční potenciály vycházející ze zpožděných potenciálů a tachyarytmie způsobené cirkulárním rytmem.

Když je membrána depolarizovaná, sodíkové kanály ochotněji vážou lidokain. Proto je antiarytmický účinek lidokainu zvláště výrazný v případech zvýšené excitační frekvence.

Účinek lidokainu se zvyšuje, pokud je klidový potenciál méně negativní, např. při hypokalemii a/nebo při ischemii myokardu. V situacích hyperpolarizace, např. v důsledku hypokalemie, se účinek lidokainu snižuje.

Bylo prokázáno, že lidokain eliminuje reentry komorové arytmie v pozdní fázi myokardu další depresí a blokádou vedení v reentry dráze.

Terapeutické plazmatické koncentrace se mají pohybovat mezi 1,5 a 5 mg/l. Při překročení 5 mg/l lze očekávat toxické účinky na CNS a kardiovaskulární systém.

Další farmakologické účinky

Lidokain vykazuje slabou parasymptolytickou aktivitu.

Intradermálně podaný lidokain působí v nízkých koncentracích jako mírný vazokonstriktor a ve vyšších koncentracích jako vazodilatátor.

Antiarytmická léčba

Účinky lidokainu na kontraktilitu myokardu, krevní tlak, srdeční výdej a srdeční frekvenci jsou velmi malé.

Pacienti s poruchou funkce sinusového uzlu však mohou na účinek lidokainu, který potlačuje vedení, reagovat obzvláště výrazně.

V období bezprostředně po infarktu myokardu může lidokain zvýšit koronární průtok krve.

Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že by se farmakodynamické vlastnosti lidokainu u pediatrické populace měly lišit od těch vlastností, které byly zjištěny u dospělých osob.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické hladiny závisí na místě a způsobu podání. Mezi množstvím podaného lokálního anestetika a maximální plazmatickou hladinou však není příliš výrazný vztah. Po intravenózním podání je biologická dostupnost 100 %. Maximálních koncentrací je dosaženo nejpozději do 30 minut, u většiny pacientů jsou maximální koncentrace dosaženy do 10–20 minut.

Po **intramuskulární injekci** 400 mg monohydrátu lidokain-hydrochloridu byla pro interkostální blokádu stanovena maximální plazmatická koncentrace (C_{\max}) 6,48 mg/l, již bylo dosaženo po 5–15 minutách (t_{\max}).

Po **intravenózním podání** je nástup terapeutického účinku lidokainu rychlý. Terapeutických plazmatických koncentrací je dosaženo během 1–2 min. Účinek bolusové injekce trvá 10–20 min; k udržení terapeutického účinku lidokainu je třeba v jeho podávání pokračovat formou intravenózní infuze.

Po **kontinuální infuzi** a bez podávání nasyčovací dávky bylo dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace nejdříve za 5 hodin (rozmezí 5–10 hodin) od začátku infuze. Terapeutických koncentrací však bylo dosaženo již po 30–60 min.

Po **subkutánním podání** dosáhly hodnoty C_{\max} 4,91 mg/l (vaginální injekce), resp. 1,95 mg/l (abdominální injekce). Ve studii, které se zúčastnilo 5 zdravých dobrovolníků, dosáhla po maxilárně-bukální infiltrační anestezii 36 mg lidokainu (při použití 2% roztoku) hodnota C_{\max} výše 0,31 mg/l.

Po **epidurální injekci** se zdá, že naměřené maximální plazmatické koncentrace nejsou přímo úměrné aplikované dávce. Podání 400 mg vedlo k hodnotám C_{\max} ve výši 3–4 mg/l. O farmakokinetice po intratekálním podání nejsou k dispozici žádné údaje.

Distribuce

Lidokain má bifázickou eliminační kinetiku. Po intravenózním podání se léčivá látka nejprve rychle distribuje z centrálního kompartmentu do intenzivně prokrvených tkání a orgánů (α -distribuční fáze). Po této fázi následuje redistribuce do kosterních svalů a tukové tkáně. Poločas rozpadu během α -distribuční fáze je přibližně 4–8 minut. Proběhnutí distribuce do periferních tkání se předpokládá do 15 minut.

Míra vazby na plazmatické bílkoviny činí u dospělých osob přibližně 60–80 %. Závisí na koncentraci přípravku, a navíc také na koncentraci α -1-kyselého glykoproteinu (AAG). AAG je protein akutní fáze, který váže volný lidokain a může být zvýšený např. po úrazech, operacích nebo popáleninách v závislosti na patofyziologickém stavu pacienta. Naopak bylo prokázáno, že koncentrace AAG jsou nízké u novorozenců a pacientů trpících s poškozením jater, což vede k výraznému snížení vazby lidokainu na plazmatické bílkoviny.

Distribuční objem se může měnit u pacientů trpících dalšími onemocněními, např. srdeční insuficiencí, jaterní insuficiencí či renální insuficiencí.

Biotransformace

Kromě distribuce lidokainu v jiných kompartmentech (např. v mozkomíšním moku) se přípravek rychle metabolizuje v játrech monooxygenázami, a to především oxidativní dealkylací, hydroxylací na aromatickém kruhu a hydrolýzou amidové vazby. Hydroxylované deriváty podléhají konjugaci. Celkem se přibližně 90 % lidokainu metabolizuje na 4-hydroxy-2,6-xylidin, na 4-hydroxy-2,6-xylidin glukuronid a v menší míře na aktivní metabolity monoethylglycinxylylid (MEGX) a glycinxylylid (GX). Ty se mohou kumulovat během déle

trvajících infuzí nebo v případě těžké renální insuficience vzhledem k jejich delšímu poločasu rozpadu ve srovnání se samotným lidokainem. V případě jaterních onemocnění se může metabolická rychlost snížit na 10–50 % normálu.

Výsledky s lidskými jaterními mikrozomy a rekombinantními lidskými izoformami CYP prokázaly, že enzymy CYP 1A2 a CYP 3A4 jsou hlavními izoformami CYP, které se podílejí na *N*-deethylaci lidokainu.

Zdá se, že průtok krve játry omezuje rychlost metabolismu lidokainu. V důsledku toho se může plazmatický $t_{1/2}$ lidokainu a jeho metabolitů prodlužovat a u pacientů se zhoršenou perfuzí jater, např. po akutním infarktu myokardu, při srdeční insuficienci, jaterním onemocnění nebo při městnavém srdečním selhání, lze očekávat významné ovlivnění farmakokinetiky i požadavků na dávkování lidokainu.

Eliminace

Méně než 10 % lidokainu se vylučuje močí v nezměněné formě, zbývající část ve formě metabolitů.

Poločas eliminace je 1,5 až 2 hodiny u dospělých a přibližně 3 hodiny u novorozenců. Poločas rozpadu aktivních metabolitů monoethylglycinxylididu (MEGX) a glycinxylididu (GX) je 2 až 6 hodin, resp. 10 hodin. Vzhledem k tomu, že jejich plazmatický $t_{1/2}$ je delší než u lidokainu, může při delší infuzi docházet ke kumulaci metabolitů, zejména GX.

Rychlost eliminace navíc závisí na pH; lze ji zvýšit okyselením moči. Plazmatická clearance představuje přibližně 0,95 ml/min.

Pediatrická populace

Po epidurální anestezii matky činil poločas eliminace u novorozence přibližně 3 hodiny; po infiltraci perinea a po paracervikálním bloku byla přítomnost lidokainu zjištěna v moči novorozence během 48 hodin po anestezii.

Plazmatický $t_{1/2}$ se u novorozenců zvyšuje 2–3krát, a to v důsledku pomalejšího metabolismu a částečně i kvůli zvětšenému distribučnímu objemu. Absorpce a eliminace může být u dětí rychlejší nežli u dospělých, ačkoli jiné studie naznačují, že rozdíly ve farmakokinetice (mezi dětmi a dospělými) se snižují korekcí na skutečnou tělesnou hmotnost.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

- V případě **renální insuficience** se zdálo, že se plazmatický poločas lidokainu nemění, s výjimkou jisté akumulace GX během infuze trvající 12 hodin nebo déle. Tato akumulace zřejmě souvisela s dlouhodobým podáváním léku. U pacientů s těžkou renální insuficiencí se však clearance lidokainu snížila přibližně na polovinu a doba poločasu lidokainu byla přibližně dvakrát delší nežli u zdravých pacientů. Eliminační poločas a distribuční objem se mohou jevit delší, resp. zvýšené u **starších pacientů** v důsledku sníženého srdečního výdeje a/nebo jaterního průtoku krve.

Těhotenství a kojení

Lidokain prochází placentární bariérou prostou difuzí a k plodu se dostane během několika minut po podání. Po epidurálním podání je poměr koncentrací v plazmě plodu a matky 0,5–0,7.

Po infiltraci perinea a po paracervikálním bloku byly v pupečnickové krvi zjištěny výrazně vyšší koncentrace lidokainu.

Plod je schopen metabolizovat lidokain. Hladiny v krvi plodu představují přibližně 60 % koncentrací přítomných v krvi matky. Vzhledem k nižší vazbě na plazmatické bílkoviny v krvi plodu je koncentrace farmakologicky aktivního volného lidokainu 1,4krát vyšší nežli koncentrace u matky. Lidokain se do mateřského mléka vylučuje pouze v malém množství.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka z pohledu konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu či vývojové toxicity.

Toxicita jednorázové dávky

Byla provedena řada studií akutní toxicity lidokainu u různých druhů zvířat. Toxicita se projevila v podobě příznaků týkajících se CNS. Mezi ně patřily i konvulze s letálním koncem.

U člověka byly hlášeny toxické plazmatické koncentrace lidokainu vedoucí ke kardiovaskulárním či centrálně nervovým příznakům v rozmezí 5–10 mikrogramů/l.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

Studie mutagenity ve vztahu k lidokainu vykázaly negativní výsledky. Existují však poznatky, které naznačují, že metabolit lidokainu, 2,6-xyloidin, který se objevuje u potkanů a pravděpodobně i u člověka, může být mutagenní. Mutagenní účinek byl prokázán při testech *in vitro*, kdy byly použity velmi vysoké, téměř toxické dávky metabolitu.

V současné době neexistují žádné známky mutagenního účinku u samotného lidokainu.

Ve studii kancerogenity s transplacentární expozicí potkanů vůči 2,6-xyloidinu a následnou dvouletou léčbou toutéž látkou byl prokázán kancerogenní potenciál. Tento vysoce citlivý test prokázal výskyt benigních a maligních nádorů v nosní dutině (*etmoturbinalia*).

Relevanci těchto zjištění pro člověka nelze s jistotou vyloučit v těch případech, kdy by byly podávány dlouhodobě vysoké dávky. Protože se však lidokain obvykle dlouhodobě nepoužívá, nelze očekávat žádná rizika, pokud bude přípravek používán v souladu s uvedenými pokyny.

Reprodukční toxicita

Zkoumání reprodukční toxicity neodhalilo embryotoxické ani teratogenní účinky. Bylo pozorováno pouze snížení tělesné hmotnosti plodu.

Při podávání březím potkanům v dávkách téměř stejně vysokých, jako jsou maximální terapeutické dávky používané u člověka, byly pozorovány neurologické odchylky v chování potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Lidokain-hydrochlorid je inkompatibilní s roztoky obsahujícími hydrogenuhličitan sodný, s injekčními přípravky amfotericinu B, sodnou solí methohexitalu, fenytoinem a dalšími alkalickými roztoky.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 3 roky

Po prvním otevření

Již otevřené nádoby se nesmí uchovávat pro pozdější použití (viz bod 6.6). Injekční roztok musí být podán ihned po otevření nádoby. Nepoužitou část roztoku zlikvidujte.

Není-li obsah použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud došlo k naředění v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %) na konečnou koncentraci lidokainu v rozmezí 2 mg/ml až 5 mg/ml. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lidocaine Noridem 20 mg/ml se dodává v polypropylenových ampulkách.

Velikosti balení:

2ml ampulky v baleních po 5, 10, 20, 50 nebo 100 ks

5ml ampulky v baleních po 5, 10, 20, 50 nebo 100 ks

10ml ampulky v baleních po 5, 10, 20, 50 nebo 100 ks

20ml ampulky v baleních po 5, 10, 20, 50 nebo 100 ks

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Kompatibilita

Lidocaine Noridem 20 mg/ml lze ředit roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 %).

Roztok lze použít pouze tehdy, je-li čirý, bezbarvý a prakticky bez přítomnosti částic a nádoba ani její uzávěr nejsou nijak poškozeny.

Nádoby jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Po otevření nádoby a veškerý nespotebovaný obsah zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

01/131/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 6. 2025