

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lidocaine Noridem 10 mg/ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 10,66 mg lidokaínium-chloridu vo forme monohydrátu, čo zodpovedá 10 mg lidokaínium-chloridu (1 % m/V).

Obsahy ampuliek sú nasledovné:

Jedna 2 ml ampulka injekčného roztoku obsahuje 20 mg lidokaínium-chloridu.
Jedna 5 ml ampulka injekčného roztoku obsahuje 50 mg lidokaínium-chloridu.
Jedna 10 ml ampulka injekčného roztoku obsahuje 100 mg lidokaínium-chloridu.
Jedna 20 ml ampulka injekčného roztoku obsahuje 200 mg lidokaínium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 0,117 – 0,12 mmol sodíka (čo zodpovedá 2,7 – 2,75 mg sodíka na mililiter).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

pH: 5 – 7

Osmolalita: 270 – 310 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lokálna a regionálna anestézia: Lidocaine Noridem 10 mg/ml (1 % m/V) je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 2 roky. Pre deti mladšie ako 2 roky sú dostupné len obmedzené údaje (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Lokálna a regionálna anestézia

V zásade by sa mala podávať najnižšia možná dávka, ktorá vyvolá adekvátnu anestéziu. Dávkovanie sa má upraviť individuálne podľa osobitostí každého prípadu.

Dospelí

Pri podaní injekcie do tkanív s výraznou systémovou absorpciou bez kombinácie s vazokonstrikciom by jednorazová dávka monohydrátu lidokaínium-chloridu nemala prekročiť 4,5 mg/kg telesnej

hmotnosti (alebo 300 mg). Ak sa kombinuje s vazokonstrikciom, nemá sa prekročiť 7 mg/kg telesnej hmotnosti (alebo 500 mg) monohydrátu lidokaínium-chloridu v jednorazovej dávke.

Pre klinické použitie uvedené nižšie sú odporúčania pre jednorazové dávky a sily injekčného roztoku, ktoré sa majú podávať dospelým s priemernou telesnou hmotnosťou (70 kg), nasledovné:

Typ anestézie	Koncentrácia [%]	Zvyčajný objem [ml]	Maximálna dávka [mg]
infiltrácia	0,5 – 1		300 500 (s adrenalínom)
blokáda veľkých nervov	1 – 2	30 – 50	500 (s adrenalínom)
blokáda malých nervov	1	5 – 20	200
epidurálna	1 – 2	15 – 30	500 (s adrenalínom)
spinálna	1,5 alebo 5 v 7,5 % roztoku glukózy	1 – 2	100
intravenózna regionálna anestézia (IVRA)			
- horná končatina	0,5	40	
- dolná končatina	0,25	50 – 100	

*v priemere 1,5 ml na segment

Na predĺženie anestézie možno lidokaín kombinovať s vazokonstrikciom, napr. adrenalínom. Pridanie adrenalínu v koncentrácii 1:100 000 až 1:200 000 sa ukázalo ako užitočné.

Pediatrická populácia

Pre deti sa dávky vypočítavajú individuálne podľa veku pacienta, telesnej hmotnosti a charakteru zákroku. Môže sa podať až 5 mg/kg telesnej hmotnosti. Po pridaní adrenalínu sa môže použiť až 7 mg/kg. U detí s vysokou telesnou hmotnosťou je často potrebné postupné znižovanie dávky a malo by sa vychádzať z ideálnej telesnej hmotnosti. Pri posudzovaní faktorov ovplyvňujúcich techniky špecifických blokády a individuálnych potrieb pacienta by sa malo vychádzať zo štandardných učebných textov. Na anestéziu u detí sa má použiť len nižšia sila (0,5 % m/V) lokálneho anestetika. Na dosiahnutie úplnej motorickej blokády môže byť potrebná vyššia sila (1 % m/V).

Lidokaín sa má používať s opatrnosťou u detí mladších ako dva roky, pretože v súčasnosti existujú obmedzené údaje na podporu bezpečnosti a účinnosti tohto lieku v tejto populácii pacientov.

Starší pacienti

Pre starších pacientov sa dávky musia vypočítať individuálne podľa veku a telesnej hmotnosti pacienta. Dávkovanie môže vyžadovať úpravu, pretože srdcový výdaj a prietok krvi pečeňou sa môžu s vyšším vekom znižovať, čo naznačuje znížený klírens lidokaínu (pozri časť 5.2).

Ďalšie osobitné skupiny pacientov

Dávky sa majú znížiť u pacientov v celkovom zlom stave alebo u pacientov so zníženou väzbovou kapacitou na bielkoviny (v dôsledku napr. renálnej insuficiencie, pečenej insuficiencie, nádorového ochorenia, tehotenstva).

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou môže byť potrebné upraviť dávku z dôvodu zníženého klírensu a predĺženého polčasu lidokaínu (pozri časť 5.2).

Pacienti s ochorením pečene vykazujú zníženú toleranciu voči lokálnym anestetikám amidového typu. Môže to byť spôsobené zníženým metabolizmom v pečeni a zníženou syntézou proteínov, čo vedie k nižšej rýchlosti väzby lokálneho anestetika na proteíny.

V takýchto prípadoch sa odporúča znížiť dávku.

U pacientov s klinickými prejavmi srdcovej nedostatočnosti sa má dávka znížiť. Napriek tomu môže byť lokálna alebo regionálna nervová blokáda u takýchto pacientov anestetickou metódou voľby.

Počas tehotenstva môže byť potrebné znížiť dávku v závislosti od typu anestézie. Počas prvého trimestra je potrebné vyhnúť sa regionálnym anestetickým blokádam, pri ktorých sú zvyčajne potrebné vysoké dávky. Na použitie pri anestetických blokádoch, pri ktorých sa podávajú nižšie dávky, môže

byť potrebné dávku znížiť pre zmenené anatomické a fyziologické pomery vo vyššom štádiu tehotenstva.

Spôsob podávania

Lokálna a regionálna anestézia

Intradermálne, intramuskulárne, subkutánne alebo submukózne použitie (infiltrácia), perineurálne (podanie injekcie do okolia periférnych nervov), epidurálne alebo spinálne použitie. Intravenózne použitie pri intravenózne regionálnej anestézii (Bierov blok).

Každý lokálne anestetický zákrok musí vykonávať iba personál primerane vyškolený v príslušnej anestetickej technike.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo lidokaín, lokálne anestetiká amidového typu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Lokálna a regionálna anestézia

Musia sa dodržiavať aj špeciálne kontraindikácie pre spinálnu a epidurálnu anestéziu:

- nekorigovaná hypovolémia,
- koagulopatia (získaná, indukovaná, genetická),
- zvýšený intrakraniálny tlak,
- intrakraniálne alebo intraspínálne krvácanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

V prípade známej alergie na iné lokálne anestetiká amidového typu je potrebné zvážiť skupinovú alergiu na lidokaín.

Lidokaín sa má používať len s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s ochorením pečene alebo obličiek alebo s myasténiou gravis, poruchou srdcového vedenia (pozri tiež časť 4.3), srdcovou nedostatočnosťou, bradykardiou, poruchou funkcie dýchania a ťažkým šokom (pozri tiež časť 4.2).

Všeobecne sa pred podaním injekcie s lidokaínom je potrebné uistiť, že je bezprostredne dostupné všetko vybavenie na resuscitáciu a núdzové lieky na liečbu toxických reakcií.

U pacientov s **epilepsiou** je potrebné starostlivo sledovať výskyt symptómov centrálného nervového systému. Aj pri nižších ako maximálnych dávkach je potrebné zvážiť zvýšený sklon k záchvatom.

Lokálna a regionálna anestézia

Náhla artérová hypotenzia sa môže vyskytnúť ako komplikácia spinálnej a epidurálnej anestézie, najmä u starších pacientov.

Osobitná opatrnosť je potrebná aj vtedy, ak sa má lokálne anestetikum podávať injekčne do zapáleného (infikovaného) tkaniva z dôvodu zvýšenej systémovej absorpcie v dôsledku vyššieho prietoku krvi a zníženého účinku v dôsledku nižšieho pH infikovaného tkaniva.

Riziko postspinálnej bolesti hlavy je spojené so spinálnou anestéziou hlavne u dospievajúcich a u dospelých do 30 rokov. Toto riziko postspinálnej bolesti hlavy možno výrazne znížiť výberom dostatočne tenkých injekčných kanýl.

Po odstránení škrtidla po intravenózne regionálnej anestézii existuje zvýšené riziko nežiaducich účinkov. Preto má byť lokálne anestetikum podané v niekoľkých dávkach.

Počas anestetických zákrokov v oblasti krku a hlavy sú pacienti vystavení zvýšenému riziku toxických účinkov lieku na centrálny nervový systém. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia/opatrenia týkajúce sa pomocných látok

2 ml a 5 ml ampulky:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

10 ml a 20 ml ampulky:

Tento liek obsahuje 26,8 – 27,4 mg sodíka v 10 ml ampulke a 53,6 – 54,9 mg sodíka v 20 ml ampulke, čo zodpovedá 1,34 – 1,37 % a 2,68 – 2,74 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

- *Vazokonstrikcia*

Lokálne anestetický účinok sa predlžuje kombináciou s vazokonstrikciom, napr. adrenalínom.

- *Sedatíva, hypnotiká*

Lidokaín sa má podávať s náležitou opatrnosťou pacientom užívajúcim lieky so sedatívami, ktoré tiež ovplyvňujú funkciu CNS, a preto môžu meniť toxicitu lidokaínu. Medzi lokálnym anestetikom a sedatívami alebo hypnotikami môže existovať aditívny účinok.

- *Myorelaxancia*

Lidokaín predlžuje účinok myorelaxancií.

- *Kombinácia s inými lokálnymi anestetikami*

Kombinácia rôznych lokálnych anestetík môže viesť k aditívnym účinkom na kardiovaskulárny systém a centrálny nervový systém.

- *Volatilné anestetiká*

Ak sa lidokaín a volatilné anestetiká podávajú súbežne, depresívne účinky oboch anestetík sa môžu zosilniť.

- *Lieky, ktoré môžu znížiť prah vzniku záchvatov*

Keďže samotný lidokaín môže znížiť prah vzniku záchvatov, súbežné podávanie s inými liekmi znižujúcimi prah vzniku záchvatov (napr. tramadolom alebo bupropiónom) môže zvýšiť riziko záchvatov.

Farmakokinetické interakcie

- *Lieky, ktoré menia prietok krvi pečenu, srdcový výdaj alebo periférnu distribúciu lidokaínu,* môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie lidokaínu.

Blokátory beta-receptorov (napr. propranolol, metoprolol, pozri tiež nižšie), cimetidín (pozri tiež nižšie) a vazokonstrikcia ako noradrenalin znižujú srdcový výdaj a/alebo prietok krvi pečenu, a preto znižujú plazmatický klírens lidokaínu, čím sa predlžuje jeho eliminačný polčas. Preto by sa mala náležite zohľadniť možnosť akumulácie lidokaínu.

- Keďže lidokaín sa metabolizuje hlavne prostredníctvom izoenzýmov CYP3A4 a CYP1A2 cytochrómu P 450, súbežne podávané liečivá, ktoré sú **substrátmi, inhibítormi alebo induktormi pečeneového enzýmu, izoenzýmu CYP3A4 a CYP1A2**, môžu mať vplyv na farmakokinetiku lidokaínu, a teda aj na jeho účinok.

Inhibítory CYP3A4 a/alebo CYP1A2

Súbežné podávanie lidokaínu s inhibítormi CYP3A4 a/alebo CYP1A2 môže viesť k zrýchleným plazmatickým koncentráciám lidokaínu. Zvýšené plazmatické koncentrácie boli hlásené napr. pri erytromycíne, fluvoxamíne, amiodaróne, cimetidíne, inhibítormi proteázy.

Induktory CYP3A4 a/alebo CYP1A2

Lieky indukujúce CYP3A4 a/alebo CYP1A2, napr. barbituráty (hlavne fenobarbital), karbamazepín, fenytoín alebo primidón urýchľujú plazmatický klírens lidokaínu, a tým znižujú účinnosť lidokaínu.

Substráty CYP3A4 a/alebo CYP1A2

Súbežné podávanie s inými substrátmi CYP3A4 a/alebo CYP1A2 môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití lidokaínu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Lidokaín však rýchlo prechádza placentou. Preto vysoké plazmatické koncentrácie lidokaínu v plazme matky môžu spôsobiť depresiu centrálného nervového systému, zmenu periférneho cievného tonusu a srdcovej funkcie plodu/novorodenca.

Lidokaín sa má používať v tehotenstve len v nevyhnutných prípadoch. Dávky by potom mali byť čo najnižšie.

Lokálna a regionálna anestézia

Použitie lidokaínu na epidurálnu, pudendálnu, kaudálnu alebo paracervikálnu blokádu môže spôsobiť rôzne stupne fetálnej a neonatálnej toxicity (napr. bradykardiu, hypotóniu alebo útlm dýchania). Náhodná subkutánna injekcia lidokaínu do plodu počas paracervikálnej alebo perineálnej blokády môže spôsobiť apnoe, hypotenziu a konvulzívne záchvaty, a teda môže ohroziť novorodenca.

Dojčenie

Metabolity lidokaínu sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka, ale v terapeutických dávkach lieku Lidocaine Noridem 10 mg/ml (1 % m/V) sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vo všeobecnosti má Lidocaine Noridem 10 mg/ml (1 % m/V) zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ak však ambulantná anestézia zasiahne oblasti tela, ktoré sa podieľajú na vedení vozidla alebo obsluhu strojov, pacientom treba odporučiť, aby sa týmito činnosťami vyhýbali, kým sa úplne neobnoví normálna funkcia. Preto pri používaní tohto lieku musí lekár v každom jednotlivom prípade posúdiť, či je pacient schopný zúčastňovať sa cestnej premávky alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všeobecne

Frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov lidokaínu závisí od dávky, spôsobu podávania a individuálnej citlivosti pacienta.

Po podaní lidokaínu sa môžu objaviť príznaky lokálnej toxicity. Systémové nežiaduce účinky možno očakávať pri plazmatických koncentráciách lidokaínu nad 5 – 10 mg/l. Prejavujú sa vo forme príznakov súvisiacich s centrálnym nervovým systémom (CNS) a kardiovaskulárnymi príznakmi (pozri tiež časť 4.9).

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa ich frekvencie nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Lokálna a regionálna anestézia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktické reakcie prejavujúce sa ako urtikária, edém, bronchospazmus, dýchacie ťažkosti a obehové príznaky až po anafylaktický šok.

Poruchy nervového systému

Časté: prechodné neurologické príznaky najmä po spinálnej a epidurálnej anestézii (do 5 dní).

Zriedkavé: neurologické komplikácie po centrálnych nervových blokádach – hlavne po spinálnej anestézii – ako pretrvávajúca anestézia, parestézia, paréza až syndróm *paraplegia cauda equina* (t.j. obojstranná slabosť nôh až paraplégia, sedlový blok, retencia moču a inkontinencia stolice), bolesť hlavy sprevádzaná tinitom a fotofóbiou.

Lézie kraniálnych nervov, percepčná hluchota (ak sa podáva do oblasti hlavy a krku).

Neznáme: Hornerov syndróm spojený s epidurálnou anestéziou alebo regionálnymi liečebnými postupmi v oblasti hlavy/krku.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nevoľnosť, vracanie

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Zriedkavé: trauma, prechodné radikálne podráždenie v dôsledku spinálnej anestézie, kompresia miechy po vzniku hematómu

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: triaška (po epidurálnom použití)

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

Starší pacienti

U starších pacientov môže byť výskyt nežiaducich účinkov zvýšený (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Toxické účinky lidokaínu závisia od úrovne plazmatickej koncentrácie; čím vyššia je plazmatická koncentrácia a čím rýchlejší je jej vzostup, tým častejšie a závažnejšie sú toxické reakcie.

V závislosti od individuálnej citlivosti dochádza k toxickým reakciám od koncentrácie približne 5 – 9 mg lidokaínu na liter vyššie vo venóznej krvi.

Letálna plazmatická koncentrácia u človeka je v rozmedzí 6 až 33 mg lidokaínu na liter.

Príznaky

Účinky na CNS:

Nezávažné toxické predávkovanie lidokaínom má za následok stimuláciu CNS. Závažné predávkovanie, pri ktorom dochádza k vysokým toxickým plazmatickým koncentráciám, spôsobuje útlm centrálnych funkcií.

Možno rozlíšiť dve fázy intoxikácie lidokaínom:

Stimulácia

Na začiatku intoxikácie lidokaínom sa u pacientov prejavujú najmä príznaky excitácie: nepokoj, vertigo, poruchy sluchu a zraku, nepríjemné periorálne pocity, agitácia, halucinácie, eufória, parestézie (napr. cirkumolárna parestézia a znecitlivenie jazyka), závraty, tinitus, rozmazané videnie, nevoľnosť, vracanie, dyzartria. Triaška a svalové zášklby môžu byť prejavmi hroziacich záchvatov generalizovaných kŕčov. Subkonvulzívne plazmatické koncentrácie lidokaínu často tiež vedú k ospalivosti a sedácii. Tachykardia, hypertenzia a návaly tepla sa môžu vyskytnúť ako a prejav iniciálnej stimulácie sympatického nervového systému.

Depresia

Pri progresii intoxikácie CNS sa objavuje narastajúce poškodenie funkcií mozgového kmeňa vo forme útlmu dýchania a kómy, a to až do úmrtia.

Účinky na kardiovaskulárny obeh:

Nehmatateľný pulz, bledosť, hypotenzia, bradykardia, arytmia, kardiovaskulárny kolaps, ventrikulárna fibrilácia, zastavenie srdca.

Náhla hypotenzia je často prvým prejavom kardiovaskulárnej toxicity lidokaínu. Hypotenzia je spôsobená najmä poruchou alebo blokovaním vedenia srdcových impulzov. Tieto toxické účinky sú však menej významné ako účinky na CNS.

Liečba

- Výskyt centrálnych nervových alebo kardiovaskulárnych symptómov si vyžaduje nasledujúcu núdzovú liečbu:

Okamžite prerušte podávanie lieku.

- Zabezpečte priechodnosť dýchacích ciest.
- Dodajte dodatočný kyslík. V prípade potreby zabezpečte umelú ventiláciu čistým kyslíkom – asistovanú alebo riadenú – najprv cez masku a airbag, potom intubujte. Kyslíková liečba musí pokračovať, kým sa všetky vitálne funkcie nevrátia do normálu.
- Pozorne sledujte krvný tlak, pulz a šírku zreníc.
- Udržiavajte krvný obeh dostatočným prísunom intravenózne tekutiny.
- V prípade potreby okamžite začnite s kardiopulmonálnou resuscitáciou.

Tieto opatrenia sú použiteľné aj v prípade náhodnej celkovej spinálnej anestézie, ktorá sa najprv prejaví nepokojom, hlasom prechádzajúcim do šepotu a ospalivosťou. Ospanlivosť môže prejsť do bezvedomia a zastavenia dýchania.

Ďalšie liečebné opatrenia zahŕňajú:

Akútna život ohrozujúca hypotenzia sa má liečiť intravenóznymi vazopresormi. Bradykardia spôsobená zvýšeným vagovým tonusom sa má liečiť intravenóznym podaním atropínu. Kŕče

nereagujúce na dostatočnú oxygenáciu sa majú liečiť intravenóznym podaním benzodiazepínov alebo ultrakrátkodobo pôsobiacich barbiturátov.

Centrálne pôsobiace anestetiká sú kontraindikované.
Neexistuje žiadne špecifické antidotum.
Lidokaín nie je možné eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Lokálne anestetiká, amidy
ATC kód: N01BB02

Mechanizmus účinku

Lidokaín je lokálne anestetikum amidového typu.

Lidokaín znižuje priepustnosť bunkových membrán pre katióny, najmä sodné ióny, pri vyšších koncentráciách aj pre ióny draslíka. To vedie v závislosti od koncentrácie lidokaínu k zníženej excitabilite nervových vlákien, pretože sa spomaľuje zvyšovanie priepustnosti sodíka, ktoré vyvoláva akčný potenciál. Z vnútra bunky vstupuje molekula lidokaínu do otvoreného sodíkového kanála a blokuje ho väzbou na špecifický receptor. Priamy účinok inkorporácie lidokaínu do bunkovej membrány je oveľa menej dôležitý.

Pretože lidokaín musí pred dosiahnutím miesta účinku prejsť do bunky, jeho účinok závisí od jeho pKa a od pH prostredia, t.j. od podielu voľnej bázy, ktorá je tou molekulárnou súčasťou, ktorá prevažne migruje cez lipofilné membrány nervových vlákien.

V zapálených tkanivách je lokálny anestetický účinok znížený v dôsledku nižšieho pH v takýchto oblastiach.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Lokálna a regionálna anestézia

Lidokaín inhibuje funkciu excitabilných štruktúr, ako sú senzorické, motorické a autonómne nervové vlákna a systém vedenia srdcových impulzov. Lidokaín reverzibilne inhibuje vedenie v citlivých nervových vláknach v oblasti podania. Poradie straty funkcie nervu je nasledovné: bolesť, teplota, dotyk a tlak.

Lokálny anestetický účinok lidokaínu trvá približne 30 minút – 3 hodiny v závislosti od typu anestézie.

Iné farmakologické účinky

Lidokaín vykazuje slabú parasimpatolytickú aktivitu. Intradermálne podaný lidokaín pôsobí v nízkych koncentráciách ako mierne vazokonstrikcium a vo vyšších koncentráciách ako vazodilatancium.

Pediatrická populácia

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že by sa farmakodynamické vlastnosti lidokaínu u detí mali líšiť od farmakodynamických vlastností stanovených pre dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Plazmatické koncentrácie závisia od miesta a spôsobu podania. Medzi množstvom podaného lokálneho anestetika a maximálnymi plazmatickými koncentraciami však nie je výrazný vzťah. Po

intravenóznom podaní je biologická dostupnosť 100 %. Maximálne koncentrácie sa dosiahnu najneskôr do 30 minút, u väčšiny pacientov sú maximálne koncentrácie dosiahnuté do 10 – 20 minút.

Po intramuskulárnej injekcii 400 mg monohydrátu lidokaíniu-chloridu na interkostálnu blokádu bola maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) stanovená na 6,48 mg/l, ktorá bola dosiahnutá po 5 – 15 minútach ($t_{\max}$).

Po intravenóznom podaní je nástup terapeutického účinku lidokaínu rýchly. Terapeutické plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 1 – 2 minút. Účinok bolusovej injekcie trvá 10 – 20 minút; aby sa zachoval terapeutický účinok lidokaínu, jeho podávanie musí pokračovať vo forme intravenózne infúzie.

Po kontinuálnej infúzii a bez podania nasycovacej dávky sa rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie nedosiahol skôr ako do 5 hodín (rozsah 5 – 10 hodín) od začiatku infúzie. Terapeutické koncentrácie však boli dosiahnuté už po 30 – 60 minútach.

Po subkutánnom podaní dosiahli hodnoty $C_{\max}$ 4,91 mg/l (vaginálna injekcia) alebo 1,95 mg/l (abdominálna injekcia). V štúdiu zahŕňajúcej 5 zdravých dobrovoľníkov po maxilárno-bukálnej infiltračnej anestézii s 36 mg lidokaínu s použitím 2 % roztoku dosiahla hodnota $C_{\max}$ 0,31 mg/l.

Po epidurálnej injekcii sa namerané maximálne plazmatické koncentrácie nie sú priamo úmerné podanej dávke. Podanie 400 mg viedlo k hodnotám $C_{\max}$ 3 – 4 mg/l. Nie sú dostupné žiadne údaje o farmakokinetike po intratekálnom podaní.

Distribúcia

Lidokaín má dvojfázovú kinetiku eliminácie. Po intravenóznom podaní sa liečivo najskôr rýchlo distribuuje z centrálného kompartmentu do intenzívne prekrvených tkanív a orgánov (α -distribučná fáza). Po tejto fáze nasleduje redistribúcia do kostrových svalov a tukového tkaniva. Počas premeny počas fázy α -distribúcie je približne 4 – 8 minút. Distribúcia do periférnych tkanív sa predpokladá do 15 minút.

Miera väzby na plazmatické bielkoviny je u dospelých približne 60 – 80 %. Závisí od koncentrácie liečiva a okrem toho od koncentrácie α -1-kyslého glykoproteínu (AAG). AAG je proteín akútnej fázy, ktorý viaže voľný lidokaín a môže byť zvýšený napr. po traume, operácii alebo popáleninách v závislosti od patofyziologického stavu pacienta. Naopak, ukázalo sa, že koncentrácie AAG sú nízke u novorodencov a pacientov s poruchou funkcie pečene, čo vedie k výraznému zníženiu väzby lidokaínu na plazmatické bielkoviny.

Distribučný objem môže byť zmenený u pacientov s ďalšími ochoreniami, napr. srdcovou nedostatočnosťou, pečennou nedostatočnosťou alebo renálnou insuficienciou.

Biotransformácia

Okrem distribúcie lidokaínu v iných kompartmentoch (napr. cerebrospinálnom moku) sa liečivo rýchlo metabolizuje v pečeni monooxygenázami, najmä oxidačnou dealkyláciou, hydroxyláciou na aromatickom kruhu a hydrolýzou amidovej väzby. Hydroxylované deriváty podliehajú konjugácii. Celkom sa približne 90 % lidokaínu metabolizuje na 4-hydroxy-2,6-xylidín, na 4-hydroxy-2,6-xylidínglukuronid a v menšej miere na aktívne metabolity monoetylglycínxylidid (MEGX) a glycínxylidid (GX). Dva posledné metabolity sa môžu akumulovať počas infúzií s dlhším trvaním alebo v prítomnosti renálnej insuficiencie v dôsledku ich dlhšieho polčasu premeny v porovnaní so samotným lidokaínom.

Pri ochoreniach pečene môže byť rýchlosť metabolizmu znížená na 10 – 50 percent normálnej hodnoty.

Výsledky s ľudskými pečennými mikrozómami a rekombinantnými ľudskými izoformami CYP preukázali, že enzýmy CYP1A2 a CYP3A4 sú hlavnými izoformami CYP, ktoré sa podieľajú na N-deetylácii lidokaínu.

Zdá sa, že prietok krvi pečeňou obmedzuje rýchlosť metabolizmu lidokaínu. V dôsledku toho môže byť plazmatický $t_{1/2}$ lidokaínu a jeho metabolitov predĺžený a možno očakávať významné účinky na farmakokinetiku a dávkovanie lidokaínu u pacientov s poruchou perfúzie pečene, napr. po akútnom

infarkte myokardu, pri srdcovej nedostatočnosti, ochoreniach pečene alebo kongestívnom zlyhávaní srdca.

Eliminácia

Menej ako 10 % lidokaínu sa vylučuje v nezmenenej forme močom, zvyšná časť vo forme metabolitov.

Eliminačný polčas je 1,5 – 2 hodiny u dospelých a cca. 3 hodiny u novorodencov.

Polčasy premeny aktívnych metabolitov monoetylglycínxylididu (MEGX) a glycínxylididu (GX) sú 2 – 6 hodín a 10 hodín.

Keďže ich plazmatické $t_{1/2}$ sú dlhšie ako v prípade lidokaínu, počas dlhšej infúzie môže dôjsť k akumulácii metabolitov, najmä GX.

Okrem toho rýchlosť eliminácie závisí od pH; môže sa zvýšiť okyslením moču. Plazmatický klírens je približne 0,95 ml/min.

Pediatrická populácia

Po epidurálnej anestézii matky bol eliminačný polčas u novorodenca približne 3 hodiny; po infiltrácii perinea a po paracervikálnej blokade bola prítomnosť lidokaínu zistená v moči novorodenca počas 48 hodín po anestézii.

Plazmatický $t_{1/2}$ sa u novorodencov zvyšuje 2 – 3-násobne v dôsledku pomalšej rýchlosti metabolizmu a čiastočne v dôsledku zväčšeného distribučného objemu. Absorpcia a eliminácia môžu byť u detí rýchlejšie ako u dospelých, hoci iné štúdie naznačili, že rozdiely vo farmakokinetike (medzi deťmi a dospelými) sa znižujú korekciou na telesnú hmotnosť.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Porucha funkcie obličiek

V prípade renálnej insuficiencie sa plazmatický polčas lidokaínu zdal byť nezmenený, s výnimkou určitej akumulácie GX počas infúzie trvajúcej 12 hodín alebo dlhšie. Zdá sa, že táto akumulácia je spojená s dlhodobým podávaním lieku. Avšak u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou bol klírens lidokaínu približne polovičný a polčas lidokaínu bol približne dvojnásobný ako u zdravých osôb.

Starší

Eliminačný polčas a distribučný objem sa môžu javiť predĺžené resp. zvýšené u **starších pacientov** v dôsledku zníženého srdcového výdaja a/alebo prietoku krvi pečňou.

Gravidita a dojčenie

Lidokaín prechádza cez placentárnu bariéru jednoduchou difúziou a k plodu sa dostane v priebehu niekoľkých minút po podaní. Po epidurálnom podaní je pomer plazmatických koncentrácií plodu a matky 0,5 – 0,7. Po infiltrácii perinea a po paracervikálnej blokade boli v pupočníkovej krvi zistené výrazne vyššie koncentrácie lidokaínu.

Plod je schopný metabolizovať lidokaín. Koncentrácie v krvi plodu predstavujú približne 60 % koncentrácií v krvi matky. V dôsledku nižšej väzby na plazmatické bielkoviny v krvi plodu je koncentrácia farmakologicky aktívneho voľného lidokaínu 1,4-násobkom koncentrácie u matky.

Lidokaín sa vylučuje do materského mlieka len v malých množstvách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Toxicita po jednorazovej dávke

Bolo vykonaných množstvo štúdií akútnej toxicity lidokaínu na rôznych druhoch zvierat. Toxicita sa prejavuje vo forme príznakov súvisiacich s CNS. Patrili sem aj záchvaty s fatálnymi následkami.

U človeka boli hlásené toxické plazmatické koncentrácie lidokaínu vedúce ku kardiovaskulárnym alebo centrálnym nervovým príznakom v rozmedzí 5 – 10 µg/l.

Mutagénny a tumorogénny potenciál

Štúdie mutagenity s lidokaínom ukázali negatívne výsledky. Existujú však zistenia, ktoré naznačujú, že metabolit lidokaínu, 2,6-xylidín, ktorý sa vyskytuje u potkanov a pravdepodobne aj u ľudí, môže byť mutagénny. Mutagénny účinok bol preukázaný v testoch *in vitro* aplikujúcich veľmi vysoké, takmer toxické dávky metabolitu.

V súčasnosti neexistujú žiadne náznaky mutagénneho účinku samotného lidokaínu.

V štúdiu karcinogenity s transplacentárnou expozíciou potkanov 2,6-xylidínu a následným podávaním rovnakej látky počas 2 rokov sa preukázal tumorogénny potenciál. Tento vysoko citlivý test preukázal výskyt benígnych a malígnych nádorov v nosovej dutine (*ethmoturbinalia*).

Význam týchto zistení pre človeka nemožno s určitosťou vylúčiť, ak sa vysoké dávky podávali dlhodobo. Keďže sa však lidokaín zvyčajne nepoužíva dlhodobo, neočakávajú sa žiadne riziká, ak sa používa podľa uvedených pokynov.

Reprodukčná toxicita

Skúmanie reprodukčnej toxicity neodhalilo embryotoxické alebo teratogénne účinky. Pozorovalo sa len zníženie telesnej hmotnosti plodu.

Pri podávaní breživým potkanom v dávkach takmer takých vysokých, ako sú terapeutické maximálne dávky aplikované u človeka, boli pozorované neurologické odchýlky v správaní potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Lidokaínium-chlorid je nekompatibilný s roztokmi obsahujúcimi hydrogenuhličitan sodný, s injekčnými liekmi s obsahom amfotericínu B, metohexitalu sodného, fenytoínu a iných alkalických roztokov.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený: 3 roky

Po prvom otvorení

Po otvorení sa ampulky nesmú uchovávať na neskoršie použitie (pozri časť 6.6). Injekčný roztok sa má podať ihneď po otvorení ampulky. Nepoužitú časť zlikvidujte.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná počas 24 hodín pri 25°C a 2 až 8°C, ak sa zriedi 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) roztokom glukózy na finálnu koncentráciu lidokaínu v rozmedzí od 2 mg/ml do 5 mg/ml. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení a/alebo zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lidocaine Noridem 10 mg/ml (1 % m/V) sa dodáva v polypropylénových ampulkách.

Veľkosti balenia:

2 ml ampulky v baleniach po 5, 10, 20, 50 alebo 100

5 ml ampulky v baleniach po 5, 10, 20, 50 alebo 100

10 ml ampulky v baleniach po 5, 10, 20, 50 alebo 100

20 ml ampulky v baleniach po 5, 10, 20, 50 alebo 100

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Kompatibilita

Lidocaine Noridem 10 mg/ml (1 % m/V) možno zriediť roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Používa sa len vtedy, ak je roztok číry, bezfarebný a bez častíc a ampulka a jej uzáver sú nepoškodené.

Ampulky sú len na jednorazové použitie. Po otvorení ampulky a všetok nepoužitý obsah zlikvidujte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Ltd.,
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia,
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

01/0296/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025